



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Avapritinib (Neues Anwendungsgebiet: indolente systemische
Mastozytose (ISM))

Vom 20. Juni 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekostenermittlung	16
4.	Verfahrensablauf	16
5.	Beschluss	18
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	27
B.	Bewertungsverfahren	33
1.	Bewertungsgrundlagen	33
2.	Bewertungsentscheidung	33
2.1	Nutzenbewertung	33
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	34
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	35
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	40
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	41
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	41
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	42
5.1	Stellungnahme der Blueprint Medicines GmbH	42
5.2	Stellungnahme von Dr. med. Frank Siebenhaar, Leiter IFA Hochschulambulanz Allergologie, Präklinische Forschung, Charité – Universitätsmedizin Berlin	81

5.3	Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI).....	91
5.4	Stellungnahme des vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.....	96
5.5	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)	100
D.	Anlagen	118
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	118

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Avapritinib (Ayvakt) wurde am 1. November 2020 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 11. Dezember 2023 hat Avapritinib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 20. Dezember 2023, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Avapritinib mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Behandlung erwachsener Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen indiziert, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann“ eingereicht.

Avapritinib zur Behandlung der indolenten systemischen Mastozytose (ISM) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. April 2024 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G23-32) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen, sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Avapritinib nicht abgestellt.

1 Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Avapritinib (Ayvakyt) gemäß Fachinformation

AYVAKYT ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen indiziert, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Juni 2024):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Avapritinib wie folgt bewertet:

Erwachsene mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von Avapritinib zur Behandlung von Erwachsenen mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der pivotalen Studie PIONEER vor.

PIONEER ist eine laufende Phase II-Studie, die in drei Teile gegliedert ist. Im ersten Teil der Studie wurde die Dosis von Avapritinib bestimmt. Der zweite Studienteil umfasst die doppelblinde, randomisierte Studienphase in der Avapritinib gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit Best-Supportive-Care (BSC), über 24 Wochen verglichen wurde. Im dritten Teil der Studie wird die Langzeitsicherheit untersucht. Die Studie wird an 42 Studienzentren in Europa und Nordamerika durchgeführt.

Für die Nutzenbewertung wird der zweite Studienteil herangezogen. In der doppelblinden, randomisierten Studienphase wurden insgesamt 212 Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 18 und 79 Jahren mit bestätigter Diagnose einer indolenten systemischen Mastozytose, die trotz symptomatischer Therapie im Indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form (ISM-SAF) einen Gesamtscore (TSS) ≥ 28 aufwiesen, in die Studie eingeschlossen. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (Avapritinib: N = 141; Placebo: N = 71). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Serumtryptasewerten (< 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml).

Der pharmazeutische Unternehmer legt den Datenschnitt vom 23.06.2022 vor, welcher den vollständig abgeschlossenen zweiten Teil der Studie beinhaltet. Dieser Datenschnitt wird der Nutzenbewertung zugrunde gelegt.

Zur Analysepopulation

Der pharmazeutische Unternehmer bereitet im Dossier ausschließlich die Ergebnisse der per protocol (PP)-Analysepopulation auf. In der PP-Analysepopulation werden im Vergleich zur Intention-to-treat (ITT)-Analysepopulation alle Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die zu Baseline einen ISM-SAF TSS-Score von < 28 aufwiesen. Obwohl ein TSS-Score ≥ 28 ein Einschlusskriterium darstellt, das zum Zeitpunkt des Screenings erfüllt war, wiesen von der ITT-Population 18 Patientinnen und Patienten (12,8 %) des Avapritinib-Arms und 4

Patientinnen und Patienten (5,6 %) des Placebo-Arms zu Baseline einen TSS-Score < 28 auf. Insgesamt umfasst die PP-Population knapp 90 % der ITT-Population.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reicht der pharmazeutische Unternehmer Analysen für die ITT-Population nach.

Analysen der PP-Population stellen einen Bruch mit der Randomisierung dar und sind daher per se mit einem erhöhten Verzerrungspotenzial verbunden. Aus diesem Grund wird für die Nutzenbewertung die ITT-Population herangezogen, da diese im statistischen Analysenplan präspezifiziert war und alle randomisierten Patientinnen und Patienten umfasst.

Mortalität

Im zweiten Teil der PIONEER-Studie traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Symptomatik gemessen über indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form (ISM-SAF)

Der ISM-SAF ist ein patientenberichteter Endpunkt zur Erfassung der Symptome von Patientinnen und Patienten mit ISM. Der ISM-SAF besteht aus 11 Items, die nach Schweregrad auf einer 11-Punkte-Skala (0 - 10) bewertet werden, sowie einem Item zur Bestimmung der Durchfallhäufigkeit.

Die vom ISM-SAF erfassten Items sind Bauchschmerzen, Übelkeit, Durchfall/ Diarrhö, Flecken auf der Haut, Juckreiz, Hitzewallungen, Knochenschmerzen, Erschöpfung, Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerzen.

Der ISM-SAF-Gesamtscore (TSS) kann Werte zwischen 0 und 110 erreichen, wobei ein höherer Wert eine stärker ausgeprägte Symptomatik bedeutet. Zusätzlich werden Domänenscores für gastrointestinale (Bauchschmerzen, Übelkeit und Durchfall/Diarrhö), kutane (Flecken auf der Haut, Juckreiz und Hitzewallungen) und neurokognitive (Schwindelgefühl, Gehirnnebel und Kopfschmerzen) Symptome gebildet und Werte zwischen 0 und 30 erreichen.

Für die Nutzenbewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Analysen zur ITT-Population herangezogen. Es liegen Responderanalysen zum Anteil der Personen mit einer Verbesserung um mind. 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 sowie Analysen der kontinuierlichen Daten zum individuellen (schwersten) Leitsymptom und (schwersten) Leitdomäne/-symptomcluster vor.

Die Responderanalyse des ISM-SAF zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied im Hautdomänen-Symptomscore zugunsten von Avapritinib. Der ISM-SAF Gesamtscore sowie die Domänen „gastrointestinale Symptome“ und „neurokognitives Symptomcluster“ weisen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf.

In der Analyse des individuell bestimmten Leitsymptoms und der Leitdomäne werden vom pharmazeutischen Unternehmer Mittelwertdifferenzen sowie Hedges' g vorgelegt. Sowohl das Leitsymptom als auch die Leitdomäne zeigen eine signifikante Verbesserung der Mittelwertdifferenz im Avapritinib-Arm. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) der Leitdomäne liegt außerhalb der Irrelevanzschwelle (-0,2 bis 0,2), sodass der Effekt als klinisch relevant eingestuft wird. Für das Leitsymptom trifft dies nicht zu, damit lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass der beobachtete Effekt für das Leitsymptom klinisch relevant ist.

Patient Global Impression of Symptom Severity (PGIS)/ Patient Global Impression of Change (PGIC)

Der PGIS wird in der PIONEER-Studie zusätzlich zum ISM-SAF zur Erfassung der Symptomatik eingesetzt. Der PGIS besteht aus einer Frage, mit der die Patientinnen und Patienten den Schweregrad ihrer Symptome auf einer 5-stufigen Skala („keine Symptome“, „minimal“, „moderat“, „stark“ und „sehr stark“) bewerten sollen.

Für die Nutzenbewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Responderanalysen zur ITT-Population herangezogen.

Für den PGIS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Avapritinib.

Der PGIC wird zur Erfassung der Veränderung des Gesundheitszustandes eingesetzt. Der in der PIONEER-Studie verwendete PGIC entspricht nicht der herkömmlichen Version des Instruments. Der in der Studie verwendete PGIC bestand aus zwei Single-Item-Skalen.

Das erste Item war eine 7-Punkte-Skala zur Beurteilung der allgemeinen Verbesserung. Aufgrund der Ähnlichkeit der Antwortmöglichkeiten und der Tatsache, dass eine Antwortmöglichkeit sowohl keine Veränderung als auch eine Verschlechterung umfasste und somit nicht klar ist, bei wie vielen Patientinnen und Patienten eine Verschlechterung eingetreten ist, wird das erste Item des PGIC für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Das zweite Item des verwendeten PGIC umfasste den Grad der Veränderung seit Behandlungsbeginn, der anhand einer visuellen Analogskala bestimmt wurde. Auf der 11-Punkte-Skala entsprach 0 einer deutlichen Verbesserung, 5 keiner Veränderung und 10 einer deutlichen Verschlechterung.

Das zweite Item wird aufgrund der besseren Unterscheidbarkeit zwischen einer Verbesserung oder Verschlechterung des Allgemeinzustandes gegenüber dem ersten Item bevorzugt und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für den PGIC zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (visuelle Analogskala des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions)

Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte in der Studie PIONEER mit Hilfe der EQ-5D VAS. Mittels der EQ-5D VAS schätzten die Studienteilnehmenden ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) selbst ein.

Für die Nutzenbewertung werden die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Responderanalysen der ITT-Population herangezogen. Diese beziehen sich auf den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um mind. 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24.

Die Responderanalyse des EQ-5D VAS zeigt einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Avapritinib.

Fazit zur Endpunktkategorie Morbidität

Aus der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu Symptomatik und Gesundheitszustand lässt sich insgesamt ein Vorteil für Avapritinib ableiten.

Die Responderanalyse im Endpunkt ISM-SAF weist einen Vorteil hinsichtlich der Hautsymptomatik auf. Die Responderanalyse zeigt jedoch keine Verbesserungen in den weiteren Domänen oder des Gesamtscores.

Im Rahmen der mündlichen Anhörung wurde seitens der Kliniker und der Patientenvertretung dargelegt, dass das Krankheitsbild der indolenten systemischen Mastozytose sehr heterogen ist. Ein Großteil der Patientinnen und Patienten ist von einem Hautbefall betroffen, der sich jedoch nur bei einem Teil der ISM-Patientinnen und -Patienten in schwerer Ausprägung manifestiert. Daneben sind weitere Symptome im gastrointestinalen und neurokognitiven Bereich für die Patientinnen und Patienten von großer Bedeutung und führen zu einer erheblichen Beeinträchtigung.

Die patientenindividuelle Verbesserung der Symptomatik wird durch die Auswertung des individuellen Leitsymptoms und der Leitdomäne des ISM-SAF erfasst. Allerdings weist nur die Leitdomäne eine Effektstärke von klinischer Relevanz auf.

Als weitere Endpunkte der Kategorie Morbidität wurden der PGIS und die EQ-5D VAS erhoben, für beide Endpunkte wird ein signifikanter Vorteil für Avapritinib abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der PIONEER-Studie wurden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem Short-Form 12 Health Survey Version 2 (SF-12) und dem Mastocytosis Quality of Life Questionnaire (MC-QoL) erhoben.

Short Form-12 Health Survey Version 2 (SF-12)

Der SF-12 ist eine verkürzte Version des SF-36 und umfasst die 8 Domänen des SF-36, wobei die Anzahl der Items pro Domäne reduziert wurde. Für den SF-12 können analog zum SF-36 zwei Summenscores gebildet werden, die Mental Component Summary (MCS) und die Physical Component Summary (PCS). In der Studie wurde die überarbeitete Version 2 des SF-12 verwendet.

Für die Nutzenbewertung werden die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Responderanalysen zur ITT-Population herangezogen. Diese beziehen sich auf den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 9,1$ Punkten in der PCS bzw. einer Verbesserung um $\geq 8,5$ Punkten in der MCS zu Woche 24.

Die Responderanalyse des SF-12 zeigt für die PCS einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Avapritinib. Für die MCS zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Mastocytosis Quality of Life Questionnaire (MC-QoL)

Zur Erfassung der Lebensqualität wurde zusätzlich der krankheitsspezifische Mastocytosis Quality of Life Questionnaire (MC-QoL) eingesetzt. Der Fragebogen umfasst 27 Items aus den Domänen Symptome, soziales Leben / Funktionsfähigkeit, Emotionen sowie Haut. Die Patientinnen und Patienten beantworten die Items bezogen auf die letzten 2 Wochen auf einer 5-Punkte-Likert-Skala.

Der Gesamt- und Domänenscore ergibt sich durch Addition und anschließende lineare Transformation auf einer Skala von 0 bis 100. Ein höherer Score spiegelt eine höhere Beeinträchtigung der Lebensqualität wider.

Für die Nutzenbewertung werden die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Analysen der kontinuierlichen Daten mit Hedges' g für die ITT-Population herangezogen.

Für Avapritinib zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Mittelwertsdifferenzen des Gesamt- sowie der Domänenscores. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch innerhalb der Irrelevanzschwelle (-0,2 bis 0,2), sodass nicht mit hinreichender Sicherheit abgeleitet werden kann, dass der beobachtete Effekt klinisch relevant ist.

Fazit zur Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Ergebnisse des SF-12 und des MC-QoL vor. In der Physical Component Summary des Endpunkts SF-12 zeigt sich ein Vorteil für Avapritinib. Für die vorliegenden Unterschiede im MC-QoL lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass der beobachtete Effekt klinisch relevant ist.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei nahezu allen Studienteilnehmern traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE

Für SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Spezifische UE

Auf SOC- und PT-Ebene liegen keine geeigneten Analysen inkl. Effektschätzer zu den SUE und schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 vor.

Bezogen auf die UE von besonderem Interesse zeigt sich ein signifikanter Nachteil für das Auftreten von Ödemen im Avapritinib-Arm. Schwere Ödeme (CTCAE Grad 3 oder höher) traten jedoch nicht auf.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Avapritinib liegen für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen Ergebnisse aus dem doppelblinden, randomisierten Vergleich mit Best-Supportive-Care aus der PIONEER-Studie vor.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens trat in keinem der beiden Studienarme ein Todesfall auf. Aus den vorliegenden Daten ergibt sich somit kein relevanter Unterschied.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zur patientenberichteten Symptomatik (ISM-SAF, PGIS) und zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) vor.

Die Ergebnisse der Responderanalyse des ISM-SAF zeigen einen relevanten Vorteil für die Behandlung mit Avapritinib hinsichtlich der Symptomatik der Haut. Hinsichtlich weiterer relevanter Symptome im gastrointestinalen und neurokognitiven Bereich zeigt sich hingegen kein Unterschied. In der Analyse der individuellen Leitdomäne zeigt Avapritinib einen klinisch relevanten Vorteil.

Ein Vorteil für die Behandlung mit Avapritinib zeigt sich auch in den Endpunkten PGIS und EQ-5D VAS.

Die Vorteile in der Endpunktkategorie Morbidität werden insgesamt als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens gewertet.

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Ergebnisse des SF-12 und des MC-QoL vor. In der Physical Component Summary des Endpunkts SF-12 zeigt sich ein Vorteil für Avapritinib. Für die vorliegenden Unterschiede im MC-QoL lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass der beobachtete Effekt klinisch relevant ist.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen die Ergebnisse keine bewertungsrelevanten Unterschiede.

In der Gesamtschau zeigt sich für die Behandlung mit Avapritinib im Vergleich zu Best-Supportive-Care eine relevante Verbesserung in Bezug auf die Hautsymptomatik, jedoch nicht für weitere bedeutsame Symptome. Daher werden diese Ergebnisse insgesamt als eine relevante Verbesserung in der Symptomatik bewertet, die in der Gesamtbewertung einen geringen, jedoch keinen beträchtlichen Zusatznutzen begründen. Diese Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens wird zudem durch die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gestützt. Somit stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Avapritinib zur Behandlung von Erwachsenen mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, als gering ein.

Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Bewertung basiert auf dem randomisierten, kontrollierten zweiten Teil der PIONEER-Studie.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie für den primären Endpunkt ISM-SAF wird als niedrig bewertet.

Insgesamt wird die Aussagekraft in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Avapritinib. Avapritinib wurde als Orphan-Drug unter besonderen Bedingungen zur Behandlung von Erwachsenen mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, zugelassen.

Der Nutzenbewertung von Avapritinib wird der abgeschlossene, doppelblinde, randomisierte zweite Teil der Studie PIONEER zugrunde gelegt, in welchem Avapritinib gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit BSC, über 24 Wochen verglichen wurde.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens ist in keinem der beiden Studienarme ein Todesfall aufgetreten. Aus den vorliegenden Daten ergibt sich somit kein relevanter Unterschied.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zur patientenberichteten Symptomatik (ISM-SAF, PGIS) und zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) vor.

Die Ergebnisse der Responderanalyse des ISM-SAF zeigen einen relevanten Vorteil für die Behandlung mit Avapritinib hinsichtlich der Symptomatik der Haut. Hinsichtlich weiterer relevanter Symptome im gastrointestinalen und neurokognitiven Bereich zeigt sich hingegen kein Unterschied. In der Analyse der individuellen Leitdomäne zeigt sich für Avapritinib ein klinisch relevanter Vorteil.

Ein Vorteil für die Behandlung mit Avapritinib zeigt sich auch in den Endpunkten PGIS und EQ-5D VAS.

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Ergebnisse des SF-12 und des MC-QoL vor. In der Physical Component Summary des Endpunkts SF-12 zeigt sich ein Vorteil für Avapritinib. Für die vorliegenden Unterschiede im MC-QoL lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass der beobachtete Effekt klinisch relevant ist.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen die Ergebnisse keine bewertungsrelevanten Unterschiede.

In der Gesamtschau stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Avapritinib basierend auf den Vorteilen in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität gering ein.

Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Diese Patientenzahlen sind mit Unsicherheiten behaftet.

Der pharmazeutische Unternehmer ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten anhand eines 8-schrittigen Verfahrens.

Die Unsicherheiten der Patientenzahlen ergeben sich aus dem verwendeten Diagnosecode, der nicht ausschließlich die indolente systemische Mastozytose umfasst, sowie daraus, dass der pharmazeutische Unternehmer bei der Hochrechnung auf die Gesamtpopulation der GKV nicht die Spanne, sondern den Mittelwert zugrunde legt und damit die gegebene Unsicherheit nicht berücksichtigt.

Eine weitere Unsicherheit resultiert aus den verwendeten Anteilswerten zur Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten in der Indikation indolente systemische Mastozytose, die durch eine symptomatische Therapie nicht ausreichend kontrolliert werden können. Der pharmazeutische Unternehmer gibt für diesen Anteil eine Spanne von 25 % bis 35 % an. Diese angegebene Spanne basiert auf Expertenmeinungen ohne weitere Angaben zu deren Erhebung.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ayvakyt (Wirkstoff: Avapritinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. April 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Avapritinib soll nur durch in der Therapie mit indolenter systemischer Mastozytose erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. Juni 2024).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder

Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet

Bezeichnung Therapie	der	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Avapritinib		Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung Therapie	der	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel						
Avapritinib		25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Avapritinib 25 mg	30 FTA	16 868,70 €	2,00 €	962,78 €	15 903,92 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Tabax: 1. Juni 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens

und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die - patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Avapritinib (AYVAKYT); AYVAKYT® 25 mg/ -50 mg/ -100 mg/ -200 mg/- 300 mg Filmtabletten; Stand: April 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 20. Dezember 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Avapritinib beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. April 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. April 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Mai 2024 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 28. Mai 2024 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Juni 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2020	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	30. April 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Mai 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15.05.2024; 05.06.2024	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Juni 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 20. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)::

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Avapritinib (Neues Anwendungsgebiet: indolente systemische Mastozytose (ISM))

Vom 20. Juni 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. März 2024 (BAnz AT 14.06.2024 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Avapritinib gemäß dem Beschluss vom 15. September 2022 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Avapritinib

Beschluss vom: 20. Juni 2024
In Kraft getreten am: 20. Juni 2024
BAnz AT 31.07.2024 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. Dezember 2023):

AYVAKYT ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen indiziert, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Juni 2024):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Avapritinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Avapritinib:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:²

Erwachsene mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann

² Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. April 2024) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 28. Mai 2024 sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑↑	Vorteil in den Endpunkten ISM-SAF (Hautdomäne und schwerste/s Leitdomäne/-symptomcluster), PGIS und EQ-5D VAS
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil in der PCS des SF-12
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied; im Detail Nachteil im Endpunkt Ödeme (UE von besonderem Interesse)
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie PIONEER, Teil 2

- Multizentrische Phase II-Studie mit doppelblinder, randomisierter, kontrollierter Studienphase (Teil 2; 24 Wochen)
- Avapritinib + Best-Supportive-Care vs. Placebo + Best-Supportive-Care
- Population: Patientinnen und Patienten mit bestätigter systemischer Mastozytose und mittelschweren bis schweren Symptomen basierend auf einem mittleren ISM-SAF TSS ≥ 28 trotz symptomatischer Therapie in der Screening-Phase.

Mortalität

Endpunkt	Avapritinib + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtüberleben					Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Es traten keine Todesfälle auf.					

Morbidität

Endpunkt Studie	Avapritinib + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^b
ISM-SAF - Anteil der Personen mit einer Verbesserung um mind. 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24					
Gesamt-Symptomscore (≥ 16,5 Punkte)	141	54 (38,3)	71	19 (26,8)	1,47 [0,94; 2,27] 0,09
Gastrointestinaler Symptomscore (≥ 4,5 Punkte)	141	45 (31,9)	71	25 (35,2)	0,94 [0,64; 1,38] > 0,999
Haut-Symptomscore (≥ 4,5 Punkte)	141	70 (51,1)	71	19 (26,8)	1,94 [1,27; 2,96] 0,002
Neurokognitives Symptomcluster (≥ 4,5 Punkte)	141	49 (34,8)	71	20 (28,2)	1,26 [0,82; 1,93] 0,29
PGIS - Anteil der Personen mit einer Verbesserung um mind. 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 (≥ 1 Punkt)					
	141	72 (51,1)	71	24 (33,8)	1,54 [1,07; 2,21] 0,020
PGIC - Anteil der Personen mit einer Verbesserung um mind. 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 (≥ 1,5 Punkte)					
	141	11 (7,8)	71	1 (1,4)	5,81 [0,64; 53,03] 0,12
EQ-5D VAS - Anteil der Personen mit einer Verbesserung um mind. 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 (≥ 15 Punkte)					
	141	40 (28,4)	71	4 (9,9)	2,88 [1,36; 6,12] 0,006

Endpunkt	Avapritinib + BSC				Placebo + BSC				Intervention vs. Kontrolle
	Werte Studienbeginn		Änderung zu Woche 24		Werte Studienbeginn		Änderung zu Woche 24		Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert ^c
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Hedges' g [95%-KI]
Symptome mittels ISM-SAF									
(schwerstes) Leitsymptom ^d	139	7,66 (1,69)	131	-2,19 (0,22)	71	7,91 (1,68)	66	-1,38 (0,29)	-0,81 [-1,46; -0,17] 0,014 -0,32 [-0,63; -0,03]
(schwerste/s) Leitdomäne/-symptomcluster ^e	139	17,51 (6,03)	131	-6,18 (0,57)	71	18,58 (6,40)	66	-2,90 (0,75)	-3,16 [-4,69; -1,63] < 0,0001 -0,51 [-0,82; -0,21]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Avapritinib + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-12 - Anteil der Personen mit einer Verbesserung um mind. 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24					
PCS (≥ 9,1 Punkte)	141	71 (50,4)	71	25 (35,2)	1,43 [1,01; 2,03] 0,042
MCS (≥ 8,5 Punkte)	141	70 (49,6)	71	30 (42,3)	1,19 [0,87; 1,63] 0,29

Endpunkt	Avapritinib + BSC				Placebo + BSC				Intervention vs. Kontrolle
	Werte Studienbeginn		Änderung zu Woche 24		Werte Studienbeginn		Änderung zu Woche 24		Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert ^c
	N	MW [SD]	N	LS Mean (SE)	N	MW (SD)	N	LS Mean (SE)	Hedges' g [95%-KI]
Krankheitsspezifische Lebensqualität mittels MC-QoL									
Total Score ^f	135	57,50 (16,02)	121	-16,73 (1,86)	68	57,47 (17,20)	60	-6,93 (2,46)	-9,80 [-15,09; -4,51] < 0,001 -0,49 [-0,81; -0,18]
Symptome ^f	135	65,14 (16,07)	121	-16,28 (2,01)	68	63,93 (17,55)	60	-7,58 (2,67)	-8,70 [-14,44; -2,97] 0,003 -0,40 [-0,72; -0,09]
Soziales Leben/ Funktionieren ^f	135	55,84 (21,02)	121	-17,14 (2,20)	68	55,33 (22,82)	60	-5,84 (2,91)	-11,30 [-17,57; -5,03] < 0,001 -0,48 [-0,80; -0,17]
Emotionen ^f	135	49,51 (23,39)	121	-17,04 (2,22)	68	48,98 (22,86)	60	-8,07 (2,94)	-8,97 [-15,29; -2,65] 0,006 -0,37 [-0,69; -0,06]
Haut ^f	135	55,49 (22,33)	121	-16,12 (2,54)	68	61,89 (22,69)	60	-6,28 (3,37)	-9,84 [-17,09; -2,59] 0,008 0,36 [-0,68; -0,05]

Nebenwirkungen

Endpunkt	Avapritinib + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	141	128 (90,8)	71	66 (93,0)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	141	7 (5,0)	71	8 (11,3)	1,01 [0,58; 1,75] 0,98
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)	141	30 (21,3)	71	15 (21,1)	0,44 [0,17; 1,17] 0,10

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	141	3 (2,1)	71	1 (1,4)	1,51 [0,16; 14,26] 0,72
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA (mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Es liegen keine geeigneten Daten vor.					
SUEs nach MedDRA (mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Es liegen keine geeigneten Daten vor.					
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen)					
Ödeme	141	36 (25,5)	71	8 (11,3)	2,27 [1,11; 4,61] 0,024 AD = 14,2 %
<p>a. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>b. Zweiseitiger p-Wert des RR basiert auf der asymptotischen normalen Annäherung der logarithmierten Mantel-Haenszel-Schätzung, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor (Serumtryptase < 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml) und dem Baseline-ISM-Status (mittelschwer vs. schwer).</p> <p>c. ANCOVA-Modell, das für den Stratifizierungsfaktor (Serumtryptase) und den Baseline-ISM-Status (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert wurde, einseitiger p-Wert.</p> <p>d. Skala von 0 bis 10. Je höher die Punktezahl, desto stärker ausgeprägt die Symptome.</p> <p>e. Skala von 0 bis 30. Je höher die Punktezahl, desto stärker ausgeprägt die Symptome.</p> <p>f. Werte zwischen 0 (geringe Beeinträchtigung der Lebensqualität) bis 100 (starke Beeinträchtigung der Lebensqualität).</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; ANCOVA = Kovarianzanalyse; BSC = Best-Supportive-Care; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D VAS = Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; ISM = Indolente systemische Mastozytose; ISM-SAF = Indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form; KI = Konfidenzintervall; LS = Least Squares; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PGIS = Patient Global Impression of Severity; RR = relatives Risiko; SF-12 = Short Form 12 Health Survey; SOC = System Organ Class (Systemorganklasse); SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus</p>					

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann

ca. 715 – 1 000 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ayvakyt (Wirkstoff: Avapritinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. April 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Avapritinib soll nur durch in der Therapie mit indolenter systemischer Mastozytose erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Avapritinib	193 497,69 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Juni 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Avapritinib
(neues Anwendungsgebiet: indolente systemische Mastozytose (ISM))

Vom 20. Juni 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. März 2024 (BAnz AT 14.06.2024 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Avapritinib gemäß dem Beschluss vom 15. September 2022 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Avapritinib

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. Dezember 2023):

AYVAKYT ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen indiziert, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Juni 2024):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Avapritinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Avapritinib:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↑ ↑	Vorteil in den Endpunkten ISM-SAF (Hautdomäne und schwerste/s Leitdomäne/-symptomcluster), PGIS und EQ-5D VAS
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil in der PCS des SF-12
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied; im Detail Nachteil im Endpunkt Ödeme (UE von besonderem Interesse)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. April 2024) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 28. Mai 2024, sofern nicht anders indiziert.



Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie PIONEER, Teil 2

- Multizentrische Phase II-Studie mit doppelblinder, randomisierter, kontrollierter Studienphase (Teil 2; 24 Wochen)
- Avapritinib + Best-Supportive-Care vs. Placebo + Best-Supportive-Care
- Population: Patientinnen und Patienten mit bestätigter systemischer Mastozytose und mittelschweren bis schweren Symptomen basierend auf einem mittleren ISM-SAF TSS ≥ 28 trotz symptomatischer Therapie in der Screening-Phase

Mortalität

Endpunkt	Avapritinib + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	

Gesamtüberleben

Es traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Endpunkt Studie	Avapritinib + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert ^b
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	

ISM-SAF – Anteil der Personen mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24

Gesamt-Symptomscore ($\geq 16,5$ Punkte)	141	54 (38,3)	71	19 (26,8)	1,47 [0,94; 2,27] 0,09
Gastrointestinaler Symptomscore ($\geq 4,5$ Punkte)	141	45 (31,9)	71	25 (35,2)	0,94 [0,64; 1,38] > 0,999
Haut-Symptomscore ($\geq 4,5$ Punkte)	141	70 (51,1)	71	19 (26,8)	1,94 [1,27; 2,96] 0,002
Neurokognitives Symptomcluster ($\geq 4,5$ Punkte)	141	49 (34,8)	71	20 (28,2)	1,26 [0,82; 1,93] 0,29

PGIS – Anteil der Personen mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 (≥ 1 Punkt)

	141	72 (51,1)	71	24 (33,8)	1,54 [1,07; 2,21] 0,020
--	-----	-----------	----	-----------	-------------------------------

PGIC – Anteil der Personen mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 ($\geq 1,5$ Punkte)

	141	11 (7,8)	71	1 (1,4)	5,81 [0,64; 53,03] 0,12
--	-----	----------	----	---------	-------------------------------



EQ-5D VAS – Anteil der Personen mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 (≥ 15 Punkte)

	141	40 (28,4)	71	4 (9,9)	2,88 [1,36; 6,12] 0,006
--	-----	-----------	----	---------	-------------------------------

Endpunkt	Avapritinib + BSC				Placebo + BSC				Intervention versus Kontrolle
	Werte Studienbeginn		Änderung zu Woche 24		Werte Studienbeginn		Änderung zu Woche 24		Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert ^c Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	
Symptome mittels ISM-SAF									
(schwerstes) Leitsymptom ^d	139	7,66 (1,69)	131	-2,19 (0,22)	71	7,91 (1,68)	66	-1,38 (0,29)	-0,81 [-1,46; -0,17] 0,014 -0,32 [-0,63; -0,03]
(schwerste/s) Leitdomäne/-symptomcluster ^e	139	17,51 (6,03)	131	-6,18 (0,57)	71	18,58 (6,40)	66	-2,90 (0,75)	-3,16 [-4,69; -1,63] < 0,0001 -0,51 [-0,82; -0,21]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Avapritinib + BSC		Placebo + BSC		Intervention versus Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-12 – Anteil der Personen mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24					
PCS (≥ 9,1 Punkte)	141	71 (50,4)	71	25 (35,2)	1,43 [1,01; 2,03] 0,042
MCS (≥ 8,5 Punkte)	141	70 (49,6)	71	30 (42,3)	1,19 [0,87; 1,63] 0,29

Endpunkt	Avapritinib + BSC				Placebo + BSC				Intervention versus Kontrolle
	Werte Studienbeginn		Änderung zu Woche 24		Werte Studienbeginn		Änderung zu Woche 24		Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert ^c Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW [SD]	N	LS Mean (SE)	N	MW (SD)	N	LS Mean (SE)	
Krankheitsspezifische Lebensqualität mittels MC-QoL									
Total Score ^f	135	57,50 (16,02)	121	-16,73 (1,86)	68	57,47 (17,20)	60	-6,93 (2,46)	-9,80 [-15,09; -4,51] < 0,001 -0,49 [-0,81; -0,18]
Symptome ^f	135	65,14 (16,07)	121	-16,28 (2,01)	68	63,93 (17,55)	60	-7,58 (2,67)	-8,70 [-14,44; -2,97] 0,003 -0,40 [-0,72; -0,09]
Soziales Leben/Funktionieren ^f	135	55,84 (21,02)	121	-17,14 (2,20)	68	55,33 (22,82)	60	-5,84 (2,91)	-11,30 [-17,57; -5,03] < 0,001 -0,48 [-0,80; -0,17]



Emotionen ^f	135	49,51 (23,39)	121	-17,04 (2,22)	68	48,98 (22,86)	60	-8,07 (2,94)	-8,97 [-15,29; -2,65] 0,006 -0,37 [-0,69; -0,06]
Haut ^f	135	55,49 (22,33)	121	-16,12 (2,54)	68	61,89 (22,69)	60	-6,28 (3,37)	-9,84 [-17,09; -2,59] 0,008 0,36 [-0,68; -0,05]

Nebenwirkungen

Endpunkt	Avapritinib + BSC		Placebo + BSC		Intervention versus Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	141	128 (90,8)	71	66 (93,0)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	141	7 (5,0)	71	8 (11,3)	1,01 [0,58; 1,75] 0,98
Schwere unerwünschte Ereig- nisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)	141	30 (21,3)	71	15 (21,1)	0,44 [0,17; 1,17] 0,10
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	141	3 (2,1)	71	1 (1,4)	1,51 [0,16; 14,26] 0,72

Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA (mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)

Es liegen keine geeigneten Daten vor.

SUEs nach MedDRA (mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)

Es liegen keine geeigneten Daten vor.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen)

Ödeme	141	36 (25,5)	71	8 (11,3)	2,27 [1,11; 4,61] 0,024 AD = 14,2 %
-------	-----	-----------	----	----------	--

a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.

b Zweiseitiger p-Wert des RR basiert auf der asymptotischen normalen Annäherung der logarithmierten Mantel-Haenszel-Schätzung, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor (Serumtrypsin < 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml) und dem Baseline-ISM-Status (mittelschwer vs. schwer).

c ANCOVA-Modell, das für den Stratifizierungsfaktor (Serumtrypsin) und den Baseline-ISM-Status (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert wurde, einseitiger p-Wert.

d Skala von 0 bis 10. Je höher die Punktezahl, desto stärker ausgeprägt die Symptome.

e Skala von 0 bis 30. Je höher die Punktezahl, desto stärker ausgeprägt die Symptome.

f Werte zwischen 0 (geringe Beeinträchtigung der Lebensqualität) bis 100 (starke Beeinträchtigung der Lebensqualität).

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; ANCOVA = Kovarianzanalyse; BSC = Best-Supportive-Care; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D VAS = Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; ISM = Indolente systemische Mastozytose; ISM-SAF = Indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form; KI = Konfidenzintervall; LS = Least Squares; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PGIS = Patient Global Impression of Severity; RR = relatives Risiko; SF-12 = Short Form 12 Health Survey; SOC = System Organ Class (Systemorganklasse); SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus



2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann

circa 715 bis 1 000 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ayvakyt (Wirkstoff: Avapritinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. April 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Avapritinib soll nur durch in der Therapie mit indolenter systemischer Mastozytose erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin beziehungsweise Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Avapritinib	193 497,69 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Juni 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Juni 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Avapritinib zur Behandlung der indolenten systemischen Mastozytose (ISM) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 20. Dezember 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Avapritinib eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 2. April 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 28. Mai 2024 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avapritinib (Neues Anwendungsgebiet: indolente systemische Mastozytose (ISM))

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Avapritinib
- **Handelsname:** Ayvakyt
- **Therapeutisches Gebiet:** indolente systemische Mastozytose (ISM) (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Blueprint Medicines GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.04.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.04.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 Verfo
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-01-01-D-1011)

Modul 1

(PDF 472,69 kB)

Modul 2

(PDF 464,95 kB)

Modul 3

(PDF 2,27 MB)

Modul 4

(PDF 9,98 MB)

Modul 4 Anhang

(PDF 77,82 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.04.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1,11 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 346,15 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 237,97 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.04.2024
 - Mündliche Anhörung: 06.05.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 29.04.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.04.2024** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Avapritinib - 2024-01-01-D-101*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 06.05.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.04.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juni 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.11.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.04.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Mai 2024 um 15:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Avapritinib**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Blueprint Medicines GmbH	22.04.2024
Priv.-Doz. Dr. med. Frank Siebenhaar, Leiter IFA Hochschulambulanz Allergologie, Präklinische Forschung, Charité – Universitätsmedizin Berlin Institut für Allergieforschung IFA	22.04.2024
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	23.04.2024
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	23.04.2024
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) - <i>verfristet</i>	24.04.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Blueprint Medicines GmbH						
Frau Dr. Häger	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Herold	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Silies	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. von Poblitzki	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Priv.-Doz. Dr. med. Frank Siebenhaar, Leiter IFA Hochschulambulanz Allergologie, Präklinische Forschung, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Allergieforschung IFA						
Herr Dr. Siebenhaar	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)						
Herr Meyer	ja	nein	ja	nein	nein	ja
Herr Veit	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)						
Herr Dr. Panse	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Reiter	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Prof Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Blueprint Medicines GmbH

Datum	22.04.2024
Stellungnahme zu	Avapritinib/AYVAKYT®
Stellungnahme von	Blueprint Medicines (Germany) GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Blueprint Medicines (Netherlands) B.V. c/o Unicorn Workspaces Kaufingerstraße 24 80331 München Deutschland

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gegenstand der Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Avapritinib (AYVAKYT®) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), die am 02. April 2024 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht wurde .</p> <p>Bei Avapritinib handelt es sich, entsprechend der Verordnung (EG) NR: 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999, um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug). Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbsatz 1 SGB V gilt der Zusatznutzen von Avapritinib durch die am 11. Dezember 2023 erteilte Zulassung als belegt. Der G-BA führt die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Avapritinib im Anwendungsgebiet „Avapritinib (AYVAKYT®) ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen indiziert, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann“ durch.</p> <p>Blueprint Medicines (Germany) GmbH (im weiteren Blueprint genannt) hat zur Nutzenbewertung folgende Studie zu Avapritinib beim G-BA eingereicht:</p> <ul style="list-style-type: none">• PIONEER (BLU-285-2203)	

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zur Ableitung des Zusatznutzens zieht Blueprint die Ergebnisse der Zulassungsstudie PIONEER heran.</p> <p>Blueprint bezieht im Folgenden zu allgemeinen und spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung von Avapritinib Stellung.</p>	<p>Die einführenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Allgemeine Aspekte</p> <p><u>Indolente systemische Mastozytose</u></p> <p>Die ISM ist eine seltene und heterogene Erkrankung hämatologischen Ursprungs mit einer Inzidenz von 0,4 - 0,73 pro 100.000 Einwohnern und einer Prävalenz von 8,24 - 18 pro 100.000 Einwohnern [3, 4]. Bei 80 - 95 % der Patienten kommt es zu einer KIT-D816-Mutation (davon > 95 % KIT-D816V) [5]. Die ISM wird anhand der aktuellen Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zusammen mit der schwelenden SM (SSM), zu den nicht-fortgeschrittenen Subtypen der systemischen Mastozytose (SM) zugeordnet [6, 7]. Dabei stellt die ISM mit 79 - 90 % der Fälle die am häufigsten vorkommende Variante der SM dar [3, 8-10]. Generell ist die SM mit einer klonalen Expansion und Anhäufung von neoplastischen, atypischen, spindelförmigen Mastzellen im Knochenmark, der Haut und in verschiedenen Organen assoziiert [5]. Die ISM zeichnet sich besonders durch eine von Mastzell-Mediatoren hervorgerufene Symptomatik aus, die sich unter anderem in Hautproblemen (z. B. Juckreiz, Rötungen, Schwellungen) manifestiert. Zudem treten neurokognitive (z. B. Fatigue, Gedächtnis- und</p>	

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Depressionen) oder gastrointestinale Beschwerden (z. B. Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen und Krämpfe) auf [5, 11, 12]. In einzelnen Fällen kommt es auch zum Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS) mit lebensbedrohlichen Zuständen wie einem anaphylaktischen Schock [5, 13]. Die Unvorhersehbarkeit sowie die breite Symptomatik führen bei den Patienten zu verstärkter Angst vor dem Eintreten von Symptomen und dadurch zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität [12, 14, 15].</p> <p><u>Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung</u></p> <p>Aufgrund des breiten Spektrums an unspezifischen Symptomen bei Patienten mit ISM ist die Diagnosestellung häufig erschwert und langwierig [12, 15]. Die beschriebene beeinträchtigende, heterogene Symptomatik bei Patienten mit ISM kann bislang aufgrund von fehlenden wirksamen Therapiemöglichkeiten nur unzureichend behandelt werden. Im klinischen Alltag reichen die Behandlungsmöglichkeiten derzeit von präventiven (Vermeidung von Trigger-Faktoren), über symptomatischen (z. B. Behandlung von Juckreiz oder Diarrhöe) bis hin zu supportiven (z. B. Osteoporosebehandlung) Therapiemaßnahmen [16]. Eine zielgerichtete Therapie war bisher nicht verfügbar, wodurch ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf besteht. Mit der Zulassung von Avapritinib ist nun der erste selektive und effektive Wirkstoff verfügbar, der zu einer</p>	

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>signifikanten Verbesserung der heterogenen, mittelschweren bis schweren Symptome, bei Patienten im Anwendungsgebiet führen konnte [17]. Die vorliegenden Daten, die die Basis der Zulassung von Avapritinib sind, belegen für Avapritinib eine Verbesserung der krankheitsbedingten oft schwerwiegenden Symptomatik, eine damit einhergehende einsetzende Verbesserung der Lebensqualität sowie einer guten Verträglichkeit. Zusammenfassend bietet Avapritinib die erste zielgerichtete und krankheitsmodifizierende Therapieoption für ISM-Patienten mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann.</p> <p><u>Studienbasis</u></p> <p>Zur Ableitung des Zusatznutzens zieht Blueprint die Ergebnisse der Studie PIONEER heran [18]. Bei der Studie PIONEER (BLU-285-2203) handelt es sich um eine dreigeteilte, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II Studie, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Avapritinib in Kombination mit Best Supportive Care (BSC) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit BSC bei Patienten mit ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, deren Symptome durch BSC nicht ausreichend kontrolliert werden konnten. In der Studie PIONEER wurden die Patienten mittels einer 2:1 Randomisierung auf die Studienarme verteilt [19].</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse des präspezifizierten Datenschnittes vom 23. Juni 2022 des zweiten Teils (randomisierte kontrollierte Studie (RCT)-Teil) der Studie und die Daten der Per-Protocol-(PP) Population verwendet [17].</p> <p>Die Ergebnisse der PIONEER-Studie zeigen [17]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine deutliche Verbesserung der Symptomatik/Morbidität (anhand des ISM-Symptom Assessment Form (SAF), der Serum-Tryptasekonzentration, der KIT-D816V-Mutationslast, der Mastzellen im Knochenmark, der European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels (EQ-5D-5L) visuellen Analogskala (VAS), des Patient Global Impression of Symptom Severity (PGIS) und des Patient Global Impression of Change (PGIC)) gegenüber Placebo • Eine Verbesserung der Lebensqualität (anhand MC-QoL und SF-12) • Eine allgemein gute Verträglichkeit. <p>Abschließend lässt sich festhalten, dass die Behandlung mit Avapritinib die bislang einzige zugelassene zielgerichtete und krankheitsmodifizierende Therapieoption für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt, die die krankheitsspezifische Symptomatik und Lebensqualität der Patienten verbessert und eine gute Verträglichkeit hat.</p>	<p>Der Nutzenbewertung von Avapritinib wird der abgeschlossene, doppelblinde, randomisierte zweite Teil der Studie PIONEER zugrunde gelegt, in welchem Avapritinib gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit BSC, über 24 Wochen verglichen wurde.</p> <p>Hinsichtlich des Gesamtüberlebens ist in keinem der beiden Studienarme ein Todesfall aufgetreten. Aus den vorliegenden Daten ergibt sich somit kein relevanter Unterschied.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zur patientenberichteten Symptomatik (ISM-SAF, PGIS) und zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) vor.</p> <p>Die Ergebnisse der Responderanalyse des ISM-SAF zeigen einen relevanten Vorteil für die Behandlung mit Avapritinib hinsichtlich der Symptomatik der Haut. Hinsichtlich weiterer relevanter Symptome im gastrointestinalen und neurokognitiven Bereich zeigt sich hingegen kein Unterschied. In der Analyse der individuellen Leitdomäne zeigt sich für Avapritinib ein klinisch relevanter Vorteil.</p> <p>Ein Vorteil für die Behandlung mit Avapritinib zeigt sich auch in den Endpunkten PGIS und EQ-5D VAS.</p> <p>Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Ergebnisse des SF-12 und des MC-QoL vor. In der Physical Component Summary des Endpunkts SF-12 zeigt sich ein Vorteil für Avapritinib. Für die vorliegenden Unterschiede im MC-QoL lässt sich nicht mit</p>

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Gesamtschau wird für Patienten in der Zielpopulation basierend auf der Zulassungsstudie PIONEER aufgrund:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) der deutlichen Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik 2) der Verbesserung der Lebensqualität 3) der guten Verträglichkeit und der guten Sicherheit <p>unter Behandlung mit Avapritinib ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Avapritinib abgeleitet [17].</p>	<p>hinreichender Sicherheit ableiten, dass der beobachtete Effekt klinisch relevant ist.</p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen die Ergebnisse keine bewertungsrelevanten Unterschiede.</p> <p>In der Gesamtschau stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Avapritinib basierend auf den Vorteilen in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität gering ein.</p> <p>Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p>
<p>Spezifische Aspekte der Nutzenbewertung des G-BA</p> <p>Im folgenden Teil der Stellungnahme nimmt Blueprint Stellung zu einzelnen spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung des G-BA.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Darstellung der PP-Population im Rahmen des Nutzendossiers 2) Evidence Dossier des Fragebogens ISM-SAF 3) Responseschwellen des ISM-SAF-TSS von 30 % und 50 % 4) Erhebungszeitpunkte von EQ-5D VAS, PGIC/PGIS, MC-QoL, SF-12 5) Patientenrelevante Endpunkte: Mastzellen im Knochenmark, Serum-Tryptasekonzentration und KIT-D816V-Mutationslast 6) Patientenrelevanter Endpunkt: Mastozytose auf der Haut 7) Studiendaten zum Fragebogen SF-12 8) Sonstige weitere Themen 9) Unsicherheiten der Patientenzahlen 	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 29 Z.23 ff. S. 29 Z. 40 ff.	<p>1) Die PP-Population entspricht der Patientenpopulation im Anwendungsgebiet (Labelpopulation) von Avapritinib und ist deshalb zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen worden und geeignet.</p> <p>Zitat der Nutzenbewertung G-BA</p> <p><i>„Im SAP werden für die Effektivitätspunkte zwei Populationen beschrieben, die ITT- und die PP-Population. Beim primären Endpunkt und wichtigen sekundären Endpunkten wird im Studienbericht gemäß SAP die ITT-Population für die Hauptanalyse verwendet und die PP-Population als Sensitivitätsanalyse. Hingegen wurden in Modul 4 nur die Ergebnisse für die PP-Population dargestellt. Eine Begründung für die ausschließliche Darstellung der PP-Population in Modul 4 wurde vom pU nicht vorgelegt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht ausgeschlossen werden.“</i></p> <p>„Insgesamt umfasst die PP-Population knapp 90 % der ITT-Population, sodass gut 10 % der Studienpopulation aus den Analysen ausgeschlossen werden. Der Unterschied an</p>	

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ausgeschlossenen Personen zwischen den Armen ist größer als 5 %. Analysen innerhalb der PP-Population stellen einen Bruch zur Randomisierung dar und können daher mit Confounding einhergehen.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Blueprint stimmt dem G-BA zu, dass in dem zur Nutzenbewertung eingereichten Modul 4A die Daten zur PP-Population dargestellt werden. Auf eine ausführliche Erläuterung wurde seitens Blueprint in Modul 4A verzichtet, da die PP-Population den Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet entspricht und vor diesem Hintergrund für die Nutzenbewertung herangezogen werden sollte. Hierauf wird im Rahmen von Modul 4A seitens Blueprint verwiesen (siehe z. B. Abschnitt 4.2.5.2, Modul 4A [17]). Im Folgenden stellt Blueprint ausführlich die Gründe dar und beschreibt beide Populationen detailliert, sodass das Vorgehen nachvollziehbar wird.</p> <p>Das Label von Avapritinib für die ISM lautet wie folgt: „Avapritinib ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann.“</p>	

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die PP-Population beinhaltet, im Unterschied zur ITT-Population, alle randomisierten Patienten, die die folgenden Kriterien erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none">• Nachweis von ISM gemäß den WHO-Diagnosekriterien, einschließlich der zentralen pathologischen Untersuchung des Knochenmarks;• Keine wesentlichen Verstöße gegen die Einschlusskriterien (Nr. 2, 3, 6) oder Ausschlusskriterien (Nr. 1, 5, 18) gemäß Studienprotokoll;• Teil 1 oder Teil 2: TSS Baseline ≥ 28;• Patient hat kein falsches Studienmedikament zu irgendeinem Zeitpunkt während Teil 2 der Studie erhalten (d. h., der Placebo-Patient erhielt versehentlich Avapritinib oder umgekehrt);• Patient hat keine gleichzeitige Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-Behandlung erhalten. <p>Die PP-Population ist, genau wie die ITT-Population, im Rahmen der Studienunterlagen präspezifiziert und bildet die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet vollumfänglich ab, indem sie einzig Patienten mit ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, beinhaltet.</p>	

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zum Screening mussten alle Patienten gemäß Einschlusskriterium einen TSS von ≥ 28 Punkten aufweisen. Hiermit wurde sichergestellt, dass einzig Patienten mit mittelschweren bis schweren Symptomen gemäß ISM-SAF in die Studie eingeschlossen wurden. Nach etwa drei Monaten, zur Baseline/Randomisierung und mit Initiierung der Therapie wurde der 14-tägige Durchschnitts-TSS nochmals bestimmt und als Baseline TSS des Patienten festgelegt. Hierbei sind einige wenige Patienten unter einen TSS von < 28 Punkte gefallen. Gemäß Präspezifikation im SAP wurde daraufhin in zwei Populationen unterschieden: Der ITT-Population (alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings die Einschlusskriterien erfüllt haben, Hauptanalyse) und der PP-Population (alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings und zum Zeitpunkt der Randomisierung die Einschlusskriterien erfüllt haben, d. h. Einschluss von randomisierten Patienten mit mittelschweren bis schweren Symptomen, die mit symptomatischen Therapien keine ausreichende Kontrolle erreichen konnten, analog des Labels von Avapritinib).</p> <p>Blueprint stimmt der Aussage des G-BA zu, dass auf Grund der beschriebenen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich viele Patienten aus der ITT-Population für die PP-Population zur Baseline/Randomisierung ausgeschlossen wurden (12,8 % im Avapritinib-Arm gegenüber</p>	

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5,6 % im Placebo-Arm). Dabei handelt es sich im Avapritinib-Arm um 16 Patienten, die einen ISM-SAF-TSS von < 28 zur Baseline/Randomisierung aufwiesen. Zusätzlich wurden zwei weitere Patienten ausgeschlossen. Einer hatte nach den WHO-Diagnosekriterien keine gesicherte ISM und der zweite erhielt in Zyklus 2 der RCT-Phase ein falsches Studienmedikament. Im Placebo-Arm wurden hingegen vier Patienten aufgrund eines Baseline-TSS bei Randomisierung von < 28 ausgeschlossen [20]. In diesem Kontext ist zudem zu beachten, dass die Randomisierung der Studie PIONEER in einem Verhältnis von 2:1 durchgeführt wurde, wodurch im Avapritinib-Arm von Beginn an mehr Patienten eingeschlossen wurden als im Placebo-Arm [19].</p> <p>Zur transparenten Darstellung und um sicherzustellen, dass die vom G-BA angemerkte mögliche ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden kann, reicht Blueprint die vollständigen Daten zur ITT-Population inkl. Subgruppenanalysen mit dieser Stellungnahme ein (siehe Anhang 1 zur Stellungnahme, [21]).</p> <p>Anhand der Daten wird ersichtlich, dass die Patienten der ITT-Population im Avapritinib-Arm, wie auch in der PP-Population, eine deutliche Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik und Schwere der Erkrankung in der Studie PIONEER zeigten. Dies</p>	

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>konnte analog zu den Ergebnissen der PP-Population mit dem speziell für Patienten mit ISM entwickelten ISM-SAF-Fragebogen und dem generischen EQ-5D-5L VAS-, PGIS- und PGIC-Fragebogen gezeigt werden. Durch die potente und selektive Hemmung von KIT-D816V durch Avapritinib konnte in der PIONEER-Studie sowohl in der ITT- als auch in der PP-Population eine rasche und tiefgreifende Reduktion der Serum-Tryptasekonzentration, der KIT-D816V-Mutationslast und der Mastzellen im Knochenmark erzielt werden.</p> <p>Die Lebensqualität der Patienten wurde mit dem Mastozytose-spezifischen MC-QoL- sowie dem generischen SF-12-Fragebogen erhoben. In der ITT-Population konnte eine Verbesserung der Lebensqualität für beide Fragebögen in vielen Domänen bzw. Gesamtscores anhand eines statistisch signifikanten Vorteils zugunsten von Avapritinib gezeigt werden.</p> <p>Auch die gute Verträglichkeit von Avapritinib, die in der PP-Population anhand der wenigen Studienabbrüche und Nebenwirkungen, welche in beiden Behandlungsarmen gleichmäßig verteilt aufgetreten sind, gezeigt wurde, ist in der ITT-Population zu</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer bereitet im Dossier ausschließlich die Ergebnisse der per protocol (PP)-</p>

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beobachten. Daher kommt es weder in der PP-Population noch in der ITT-Population zu einem Schaden durch die Behandlung mit Avapritinib bei den Patienten mit ISM.</p> <p>In der Gesamtschau sind die Daten zwischen der ITT-Population und der PP-Population somit vergleichbar. Für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird basierend auf der Studie PIONEER sowohl für die ITT-Population als auch die PP-Population ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Avapritinib abgeleitet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von Blueprint entspricht die präspezifizierte PP-Population der Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet und sollte zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Die Daten der ITT-Population bekräftigen die Ergebnisse der PP-Population, wodurch die Ableitung des Zusatznutzens für beide Populationen dieselbe ist.</p>	<p>Analysepopulation auf. In der PP-Analysepopulation werden im Vergleich zur Intention-to-treat (ITT)-Analysepopulation alle Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die zu Baseline einen ISM-SAF TSS-Score von < 28 aufwiesen. Obwohl ein TSS-Score ≥ 28 ein Einschlusskriterium darstellt, das zum Zeitpunkt des Screenings erfüllt war, wiesen von der ITT-Population 18 Patientinnen und Patienten (12,8 %) des Avapritinib-Arms und 4 Patientinnen und Patienten (5,6 %) des Placebo-Arms zu Baseline einen TSS-Score < 28 auf. Insgesamt umfasst die PP-Population knapp 90 % der ITT-Population.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reicht der pharmazeutische Unternehmer Analysen für die ITT-Population nach.</p> <p>Analysen der PP-Population stellen einen Bruch mit der Randomisierung dar und sind daher per se mit einem erhöhten Verzerrungspotenzial verbunden. Aus diesem Grund wird für die Nutzenbewertung die ITT-Population herangezogen, da diese im statistischen Analysenplan präspezifiziert war und alle randomisierten Patientinnen und Patienten umfasst.</p>

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 17 Z. 31 ff.	<p>2) ISM-SAF Evidence Dossier liegt vor und wird mit der Stellungnahme eingereicht</p> <p>Zitat der Nutzenbewertung G-BA</p> <p>„Es liegen eine Studie zur Fragebogenentwicklung sowie zwei Validierungsstudien vor, in die Patientinnen und Patienten mit ISM eingeschlossen wurden [12,13,15]. Das im Studienbericht zitierte ISM-SAF Evidence Dossier wurde nicht vorgelegt.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Blueprint stimmt dem G-BA zu, dass das ISM-SAF Evidence Dossier im Rahmen von Modul 4A nicht vorgelegt wurde. Dies möchte Blueprint mit der Stellungnahme nachholen und reicht daher der Vollständigkeit wegen das ISM-SAF Evidence Dossier ein [22].</p> <p>Das ISM-SAF Evidence Dossier gibt zusätzlich zu den in Modul 4 eingereichten Validierungsstudien Padilla et al. 2021, Shields et al. 2023 sowie Taylor et al. 2021 [23-25] Informationen über die Validierung des ISM-SAF im Rahmen von Teil 2 der Studie PIONEER.</p>	

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Da für die Ableitung des Zusatznutzens die Ergebnisse des präspezifizierten Datenschnittes vom 23. Juni 2022 des zweiten Teils der Studie und die Daten der PP-Population seitens Blueprint verwendet wurden, wurden die Informationen über die Validierung des ISM-SAF von Teil 2 seitens Blueprint nicht berücksichtigt. Zur Beurteilung der Validität wurden im zugrundeliegenden Dossier einzig Informationen der prospektiven Beobachtungsstudie als auch des Dosisfindungsteils (Teil 1 der Studie PIONEER, dieser wurde zur Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen) der Studie PIONEER herangezogen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das ISM-SAF Evidence Dossier wird im Rahmen der Stellungnahme zur Vollständigkeit des ISM-SAF von Blueprint nachgereicht [22].</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 30 Z. 31 ff.	<p>3) Relevante Responseschwellen des ISM-SAF-TSS von 30 % und 50 %</p> <p><u>Zitat der Nutzenbewertung G-BA:</u></p> <p><i>„Bei der prädefinierten Responderanalyse wurde als Responsekriterium eine Reduktion um mindestens 30 % und 50 % des TSS-Baseline-Werts festgelegt. Aufgrund des Einschlusskriteriums $TSS \geq 28$ mussten die Personen mindestens eine Verbesserung um 8,4 bzw. 14 Punkte erzielen, um als Responder zu gelten. Beide Werte liegen unter der im IQWiG-Methodenpapier beschriebenen Responseschwelle von 15 % der Skalenspannbreite, diese beträgt 16,5 Punkte. Es ist unklar, wie hoch der Anteil an Personen war, deren Wert unter 16,5 Punkte lag, und die als Responder gezählt wurden; [...].“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Bei einer Reduktion des ISM-SAF-TSS um 50 % ist bei allen Patienten, welche zu Baseline einen TSS von ≥ 33 aufwiesen, eine Reduktion um 50 % gleichbedeutend mit einer Reduktion um mindestens 16,5 Punkte. 16,5 Punkte entspricht der vom IQWiG angegebenen Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite des ISM-SAF.</p>	

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Daraus folgt, dass in der PP-Population alle Patienten, die einen Baseline ISM-SAF-TSS zwischen 28 und 33 aufwiesen, in der Analyse der 50 %igen Reduktion eine Reduktion von < 16,5 Punkte aufwiesen und somit potentiell als Responder gewertet wurden, aber keine Reduktion um min. 16,5 Punkte erreicht hatten. 16 Patienten, verteilt über beide Behandlungsarme, hatten bei Randomisierung einen TSS zwischen 28 und 33. Im Placebo-Arm traf dies auf 5 Patienten zu, von denen jedoch keiner eine 50 %ige Reduktion noch eine Reduktion um mindestens 16,5 Punkte erreichte. Von den gesamten 34 Patienten im Avapritinib-Arm, welche eine 50 %ige Reduktion zeigten, wurden 2 Patienten (5,9 %) als Responder gewertet, die keine Reduktion um mindestens 16,5 Punkte erreicht hatten. Dies bedeutet, dass statt der 34 Patienten (27,6 %) 32 Patienten (26 %) im Avapritinib-Arm eine Reduktion um 50 % und > 16,5 Punkte erreicht haben. Aufgrund dieses geringen Unterschieds von 1,6 % kann die Analyse der Responderanalyse mit 50 %iger Reduktion des ISM-SAF-TSS weiterhin als aussagekräftig angesehen werden und sollte als Responderanalyse zur Nutzenbewertung herangezogen werden [20].</p>	<p>Der ISM-SAF ist ein patientenberichteter Endpunkt zur Erfassung der Symptome von Patientinnen und Patienten mit ISM. Der ISM-SAF besteht aus 11 Items, die nach Schweregrad auf einer 11-Punkte-Skala (0 - 10) bewertet werden, sowie einem Item zur Bestimmung der Durchfallhäufigkeit.</p> <p>Die vom ISM-SAF erfassten Items sind Bauchschmerzen, Übelkeit, Durchfall/ Diarrhö, Flecken auf der Haut, Juckreiz, Hitzewallungen, Knochenschmerzen, Erschöpfung, Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerzen.</p> <p>Der ISM-SAF-Gesamtscore (TSS) kann Werte zwischen 0 und 110 erreichen, wobei ein höherer Wert eine stärker ausgeprägte Symptomatik bedeutet. Zusätzlich werden Domänenscores für gastrointestinale (Bauchschmerzen, Übelkeit und Durchfall/Diarrhö), kutane (Flecken auf der Haut, Juckreiz und Hitzewallungen) und neurokognitive (Schwindelgefühl, Gehirnnebel und Kopfschmerzen) Symptome gebildet und Werte zwischen 0 und 30 erreichen.</p> <p>Für die Nutzenbewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Analysen zur ITT-Population herangezogen. Es liegen Responderanalysen zum Anteil der Personen mit einer Verbesserung um mind. 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 sowie Analysen der kontinuierlichen</p>

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Studie von Padilla et al. von 2021 zur psychometrischen Evaluation des ISM-SAF wurde eine clinical important response (CIR)-Grenze des ISM-SAF-TSS durch anker-basierte Methoden ermittelt [23]. Die dabei bestimmte CIR liegt bei einer individuellen Reduktion des TSS um 30 %. Daher handelt es sich bei der Reduktion um 30 % des ISM-SAF-TSS um eine methodisch validierte Responseschwelle, welche eine klinisch relevante Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptome der Patienten mit ISM abbilden kann. Aus diesem Grund sollte nach Ansicht von Blueprint die Responderanalyse mit einer 30 %igen Reduktion des ISM-SAF-TSS zur Nutzenbewertung ebenfalls herangezogen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von Blueprint sind sowohl die Ergebnisse der Responderanalysen mit einer 30 %igen als auch mit einer 50 %igen Reduktion des ISM-SAF-TSS von Baseline bis C7D1 aussagekräftig. Die Ergebnisse der Analysen sollten daher zur Nutzenbewertung zusätzlich zu der Analyse der Reduktion um 15 % der Skalenspannweite herangezogen werden.</p>	<p>Daten zum individuellen (schwersten) Leitsymptom und (schwersten) Leitdomäne/-symptomcluster vor.</p> <p>Die Responderanalyse des ISM-SAF zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied im Hautdomänen-Symptomscore zugunsten von Avapritinib. Der ISM-SAF Gesamtscore sowie die Domänen „gastrointestinale Symptome“ und „neurokognitives Symptomcluster“ weisen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf.</p> <p>In der Analyse des individuell bestimmten Leitsymptoms und der Leitdomäne werden vom pharmazeutischen Unternehmer Mittelwertdifferenzen sowie Hedges' g vorgelegt. Sowohl das Leitsymptom als auch die Leitdomäne zeigen eine signifikante Verbesserung der Mittelwertdifferenz im Avapritinib-Arm. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) der Leitdomäne liegt außerhalb der Irrelevanzschwelle (-0,2 bis 0,2), sodass der Effekt als klinisch relevant eingestuft wird. Für das Leitsymptom trifft dies nicht zu, damit lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass der beobachtete Effekt für das Leitsymptom klinisch relevant ist</p>

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 18, Z. 24 ff.</p> <p>S. 19 Z. 32 ff.</p> <p>S. 20 Z. 34 ff.</p> <p>S. 24 Z. 11 ff.</p> <p>S. 25 Z. 5 ff.</p>	<p>4) Die einzelnen Erhebungszeitpunkte werden nachfolgend für die PRO-Endpunkte dargestellt.</p> <p><u>Zitat der Nutzenbewertung G-BA</u></p> <p>PGIS: <i>„Die Operationalisierung ist nachvollziehbar, jedoch fehlen Informationen zur konkreten Administration des Instruments in der Studie (u. a. Zeitpunkt der Erhebung innerhalb einer Studienvisite). Das in der Studie eingesetzte Instrument wurde vorgelegt.“</i></p> <p>EQ-5D-VAS: <i>„Die Operationalisierung ist eingeschränkt nachvollziehbar, denn es fehlen Informationen zur konkreten Administration des Instruments in der Studie (u. a. Zeitpunkt der Erhebung innerhalb einer Studienvisite). Das in der Studie eingesetzte Instrument wurde vorgelegt.“</i></p> <p>PGIC: <i>„Die Operationalisierung ist eingeschränkt nachvollziehbar, denn es fehlen Informationen zur konkreten Administration des Instruments in der Studie (u. a. Zeitpunkt der Erhebung innerhalb einer Studienvisite). Das in der Studie eingesetzte Instrument wurde vorgelegt.“</i></p>	

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>SF-12: <i>„Die Operationalisierung ist eingeschränkt nachvollziehbar, denn es fehlen Informationen zur konkreten Administration des Instruments in der Studie (u. a. Zeitpunkt der Erhebung innerhalb einer Studiervisite). Es wurde die neueste Version des Fragebogens verwendet, das in der Studie eingesetzte Instrument wurde vorgelegt.“</i></p> <p>MC-QoL: <i>„Die Operationalisierung ist eingeschränkt nachvollziehbar, denn es fehlen Informationen zur konkreten Administration des Instruments in der Studie (u. a. Zeitpunkt der Erhebung innerhalb einer Studiervisite). Das in der Studie eingesetzte Instrument wurde vorgelegt.“</i></p> <p>Anmerkung: In Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1 des Nutzendossiers zu Avapritinib sind pro Endpunkt die Ergebnisse gemäß Anforderung für die PP-Population dargestellt. Die vom G-BA angesprochenen und fehlenden Erhebungszeitpunkte der PRO (EQ-5D VAS, PGIC/PGIS, MC-QoL, SF-12) lassen sich den jeweiligen Operationalisierungstabellen der Endpunkte (siehe Modul 4A, Abschnitte 4.3.1.3.1.2 bis 4.3.1.3.1.4; [17]) entnehmen. Hier wurde vermerkt, dass der jeweilige PRO-Endpunkt bei jeder Visite bis C7D1</p>	

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bzw. im Falle des SF-12 von Zyklus 1 bis 7 ausgefüllt wurde [17]. Genauer betrachtet bedeutet dies eine Erhebung des jeweiligen PRO-Endpunktes in dem Nutzendossier zugrundeliegenden Teil 2 der Studie PIONEER zur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline (C1D1) <p>sowie an</p> <ul style="list-style-type: none"> • C2D1 • C3D1 • C4D1 • C5D1 • C6D1 • C7D1 <p>und bei</p> <ul style="list-style-type: none"> • EOT (end of treatment) [26]. <p>Einzig der PGIC wurde nicht zur Baseline erhoben [26]. Die Operationalisierung sowie die Erhebungszeitpunkte der einzelnen PRO-Endpunkte (EQ-5D VAS, PGIC/PGIS, MC-QoL, SF-12) unterscheidet sich zwischen den Analysepopulationen (ITT-Population und PP-Population) nicht.</p>	

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Erhebungszeitpunkte der PRO (EQ-5D VAS, PGIC/PGIS, MC-QoL, SF-12) lassen sich den Operationalisierungstabellen der jeweiligen Endpunkte in Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1 des Nutzendossiers entnehmen [17] und wurden im Rahmen der Stellungnahme konkretisiert.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen
S. 19 Z. 2 ff.	<p>5) Die klinischen Parameter der systemischen Mastozytose sind als patientenrelevante Endpunkte zu berücksichtigen, da die Reduktion dieser Parameter wichtige Indikatoren für den Behandlungserfolg darstellen und mit einer Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik und der Lebensqualität der Patienten einhergehen.</p> <p><u>Zitat der Nutzenbewertung G-BA:</u></p> <p><i>„Die Endpunkte „Mastzellen im Knochenmark“, „Serumtryptase-Konzentration“ und „KIT-D816V-Mutationslast“ werden in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.“</i></p>	

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark, die Veränderungen der Serum-Tryptasekonzentration und die Veränderungen der KIT-D816V-Mutationslast sind aus Sicht von Blueprint patientenrelevante Endpunkte der PIONEER-Studie. Alle drei klinischen Parameter sind in der neusten Version (Januar 2024) der „Onkopedia-Leitlinie zur systemischen Mastozytose“ der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie (DGHO) als wichtige Diagnose- und Verlaufparameter beschrieben [5]. Im Folgenden wird die Patientenrelevanz der Endpunkte seitens Blueprint für das Dossier wie folgt dargestellt:</p> <p>Eine klonale Expansion und Anhäufung von neoplastischen, atypischen, spindelförmigen Mastzellen im Knochenmark (KM), der Haut und in verschiedenen Organen ist charakteristisch für die SM. Der Nachweis von multifokalen, kompakten Infiltraten aus ≥ 15 Mastzellen im KM stellt das Hauptkriterium zur Diagnose der SM dar [5]. Zudem ist die Quantifizierung der atypischen spindelförmigen Mastzellen im Knochenmark oder anderen extrakutanen Geweben ein Nebenkriterium der SM-Diagnose. Zudem hat die KM-Infiltration einen großen Einfluss auf die Prognose der Patienten und sollte daher nicht nur während der Diagnose, sondern auch der Verlaufskontrollen regelmäßig überprüft werden [5]. Sowohl die vollständige Beseitigung von Mastzellaggregaten im</p>	

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Knochenmark als auch die Reduktion der Mastzellen ist verbunden mit einer Verbesserung der Lebensqualität sowie einer deutlichen Reduktion der Symptomatik der Patienten mit ISM. Aufgrund dieser Korrelation ist der Endpunkt als patientenrelevant zu bewerten und sollte für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>Die Erhöhung der Serum-Tryptasekonzentration stellt einen diagnostischen Marker für die Aktivierung der Mastzellen dar. Eine anhaltende Serum-Tryptasekonzentration > 20 µg/l wird als Nebenkriterium der WHO zur Diagnose der SM herangezogen [5]. Bei Patienten mit ISM werden Werte bis 200 µg/l gemessen und die erhöhten Tryptasewerte korrelieren dabei mit der Gesamtbelastung und Aktivierung der Mastzellen [5, 9]. Die Reduktion der Serum-Tryptasekonzentration ist daher mit einer Reduktion der Krankheitslast und einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten verbunden, weshalb der Endpunkt aus Sicht von Blueprint als patientenrelevant zu bewerten ist.</p> <p>Eine KIT-D816-Mutation ist bei 80 - 95 % (davon > 95 % KIT-D816V) der SM-Patienten nachweisbar und krankheitsauslösend. Der Nachweis der KIT-D816-Mutation ist damit als Nebenkriterium der WHO für die Diagnose der SM essenziell [5]. Bei der ISM korreliert die quantitative KIT-D816V-Mutationslast im KM in den meisten Fällen mit der Mastzelllast im KM [5]. Daher ist die Bestimmung der KIT-D816V-Mutationslast entscheidend sowohl für die Diagnose als</p>	

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auch für das Therapieansprechen [27] und sollte aus Sicht von Blueprint ebenfalls als patientenrelevant bewertet und zur Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>Zusammenfassend sind die Reduktion der klinischen Parameter Anteil der Mastzellen im Knochenmark, der Serum-Tryptasekonzentration und der KIT-D816V Mutationslast in allen drei Fällen mit einer Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik der Patienten einhergehend und sind somit als patientenrelevant zu bewerten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von Blueprint zeichnet sich ein Therapieerfolg bei Patienten mit ISM u. a. durch die Reduktion der Mastzellen im Knochenmark, der Serum-Tryptasekonzentration und der KIT-D816V Mutationslast aus. Somit sind diese Endpunkte eindeutig als patientenrelevant und damit als relevant für die Nutzenbewertung zu betrachten.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Avapritinib § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
S. 23 Z. 7 ff	<p>6) Mastozytose auf der Haut ist ein patientenrelevanter Endpunkt</p> <p><u>Zitat der Nutzenbewertung G-BA</u></p> <p><i>„Die Operationalisierung des Endpunkts ist weitgehend nachvollziehbar. Durch die mehrfache Bewertung der Fotografien (algorithmische Bildbewertung und Beurteilung des</i></p>	

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Hautbewertungs-ausschusses) wurde eine objektive Bewertung der Anzahl und Größe der Läsionen sichergestellt. Es ist unklar, ob eine adäquate Differenzierung der Läsionsfarbe mit Fotografien möglich ist, und ob Kriterien zur Bewertung der Veränderung der Läsionsfarbe vorlagen. Darüber hinaus erfolgte die Erhebung des Endpunkts auf freiwilliger Basis und es nahm nur etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten aus beiden Studienarmen an der Erhebung teil. Somit liegt ein Randomisierungsbruch vor und es ist unklar, ob die Nichtteilnahme zufällig war und die Kriterien für „Missing Completely at Random“ erfüllt waren.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Blueprint stimmt dem G-BA zu, dass die Erhebung des Endpunktes Mastozytose auf der Haut im Rahmen der Studie PIONEER auf freiwilliger Basis erfolgte, wodurch nur in etwa die Hälfte der Patienten aus beiden Studienarmen an der Erhebung teilnahmen und es hierzu zu einer eingeschränkten, d. h. limitierten Aussagekraft kommt.</p> <p>Trotz der reduzierten Teilnahme stellt der Endpunkt Mastozytose auf der Haut einen wichtigen patientenrelevanten Endpunkt dar, da die Haut der ISM-Patienten eines der am stärksten und häufigsten betroffenen Organe ist [28]. Das klinische Befallsmuster der Haut ist</p>	

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vielfältig und mit variablen Symptomen bei den Patienten assoziiert. Diese können von einem Minimalbefall ohne Symptome bis zu einem subtotalen Hautbefall reichen. Bei den Patienten treten ausgeprägte Rötungen, Schwellungen, Hitzewallungen, Juckreiz sowie teilweise auch Blasenbildungen auf. Außerdem kommt es zu generalisierten makulösen oder makulopapulösen, kleinfleckigen Pigmentexanthenen mit positivem Darier-Zeichen [5]. Die starke Symptomatik der Haut führt u. a. auch zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität bei den betroffenen ISM-Patienten [12]. Daher ist die Verbesserung der durch die Mastozytose betroffenen Hautbereiche aus Sicht von Blueprint generell als ein wichtiger patientenrelevanter Endpunkt zu bewerten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Blueprint stimmt dem G-BA zu, dass die Erhebung des Endpunktes im Rahmen der Studie PIONEER auf freiwilliger Basis erfolgte und hierdurch in etwa nur die Hälfte aller Patienten an der Erhebung teilnahm. Die Erhebung der Mastozytose auf der Haut selbst stellt aus Sicht von Blueprint dennoch einen wichtigen patientenrelevanten Endpunkt dar, da die Symptomatik der Haut einen wichtigen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hat. Eine Verbesserung der durch Mastozytose betroffenen</p>	

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hautbereiche ist somit ein wichtiges Ziel bei der Reduktion der erkrankungsbezogenen Symptomatik.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Avapritinib § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
S. 31 Z. 10 ff.	<p>7) Die Responderanalysen des SF-12 analog der weiteren PRO-Endpunkte liegen nun vor</p> <p><u>Zitat der Nutzenbewertung G-BA</u></p> <p><i>„Für den SF-12 wurde in Modul 4 die mittlere Veränderung (inkl. Effektschätzer) und die Zeit bis zu einer Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite dargestellt. Da keine relevant unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen vorliegen, stellt die Zeit bis zur ersten Veränderung keine sinnvolle Auswertung der Daten dar.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Im Rahmen der Stellungnahme wurde eine Responderanalyse für die Verbesserung der PCS und MCS um 15 % der Skalenspannweite analog zu den Analysen der anderen PROs (siehe Modul 4A [17]) durchgeführt (siehe Tabelle 1).</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																
<p>Tabelle 1: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer ≥ 15 %igen Verbesserung der Skalenspannweite des „SF-12“ in der PP-Population</p> <table border="1" data-bbox="288 695 1171 1331"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Endpunkt</th> <th rowspan="3">N^a</th> <th rowspan="3">Anteil der Patienten mit Verbesserung bis C7D1 n^b (%)</th> <th colspan="3">Avapritinib + BSC vs. Pbo + BSC^c</th> </tr> <tr> <th>OR^c [95 %-KI]</th> <th>RR^c [95 %-KI]</th> <th>RD^c [95 %-KI]</th> </tr> <tr> <th colspan="3">p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">PCS ($\geq 9,1$ Punkte)</td> </tr> <tr> <td>Avapritinib + BSC</td> <td>123</td> <td>63 (51,2)</td> <td>2,10 [1,06; 4,10]</td> <td>1,50 [1,04; 2,15]</td> <td>0,17 [0,03; 0,32]</td> </tr> <tr> <td>Pbo + BSC</td> <td>67</td> <td>23 (34,3)</td> <td>0,022</td> <td>0,029</td> <td>0,017</td> </tr> <tr> <td colspan="6">MCS ($\geq 8,5$ Punkte)</td> </tr> <tr> <td>Avapritinib + BSC</td> <td>123</td> <td>63 (51,2)</td> <td>1,37 [0,71; 2,64]</td> <td>1,17 [0,85; 1,62]</td> <td>0,08 [-0,07; 0,22]</td> </tr> <tr> <td>Pbo + BSC</td> <td>67</td> <td>29 (43,3)</td> <td>0,318</td> <td>0,326</td> <td>0,313</td> </tr> </tbody> </table>			Endpunkt	N ^a	Anteil der Patienten mit Verbesserung bis C7D1 n ^b (%)	Avapritinib + BSC vs. Pbo + BSC ^c			OR ^c [95 %-KI]	RR ^c [95 %-KI]	RD ^c [95 %-KI]	p-Wert			PCS ($\geq 9,1$ Punkte)						Avapritinib + BSC	123	63 (51,2)	2,10 [1,06; 4,10]	1,50 [1,04; 2,15]	0,17 [0,03; 0,32]	Pbo + BSC	67	23 (34,3)	0,022	0,029	0,017	MCS ($\geq 8,5$ Punkte)						Avapritinib + BSC	123	63 (51,2)	1,37 [0,71; 2,64]	1,17 [0,85; 1,62]	0,08 [-0,07; 0,22]	Pbo + BSC	67	29 (43,3)	0,318	0,326	0,313
Endpunkt	N ^a	Anteil der Patienten mit Verbesserung bis C7D1 n ^b (%)				Avapritinib + BSC vs. Pbo + BSC ^c																																												
						OR ^c [95 %-KI]	RR ^c [95 %-KI]	RD ^c [95 %-KI]																																										
			p-Wert																																															
PCS ($\geq 9,1$ Punkte)																																																		
Avapritinib + BSC	123	63 (51,2)	2,10 [1,06; 4,10]	1,50 [1,04; 2,15]	0,17 [0,03; 0,32]																																													
Pbo + BSC	67	23 (34,3)	0,022	0,029	0,017																																													
MCS ($\geq 8,5$ Punkte)																																																		
Avapritinib + BSC	123	63 (51,2)	1,37 [0,71; 2,64]	1,17 [0,85; 1,62]	0,08 [-0,07; 0,22]																																													
Pbo + BSC	67	29 (43,3)	0,318	0,326	0,313																																													

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a: Anzahl der Patienten in der PP-Population. b: Anzahl der Patienten mit Ereignis. c: Werte für OR > 1, RR > 1 und RD > 0 begünstigen Avapritinib im Vergleich zu Placebo. Der zweiseitige p-Wert basiert für das OR auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, für das RR auf der asymptotischen normalen Annäherung der logarithmierten Mantel-Haenszel-Schätzung des gemeinsamen relativen Risikos und für das RD auf dem Mantel-Haenszel-Test. Alle drei Tests wurden für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Serum Tryptase < 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml) und dem Baseline ISM Status (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungen zur Stellungnahme [20]; Tabelle 35.2.10.3.2a und Tabelle 35.2.10.4.2a</p> <p>Bei 63 Patienten (51,2 %) im Avapritinib-Arm und bei 23 Patienten (34,3 %) im Placebo-Arm kam es zu einer ≥ 15 %igen Verbesserung der Skalenspannweite der PCS-Domäne des SF-12. Dieser Unterschied zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Avapritinib (RR [95 %-KI]: 1,50 [1,04; 2,15]; p = 0,029).</p> <p>In der MCS-Domäne trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf. Die Ergebnisse der PP-Population werden durch die ITT-Population bestätigt. Hier kam es auch zu einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Avapritinib in der PCS-Domäne (RR [95 %-KI]: 1,43 [1,01; 2,03]; p = 0,042) (siehe Anhang 1 zur Stellungnahme [21]).</p>	<p>Der SF-12 ist eine verkürzte Version des SF-36 und umfasst die 8 Domänen des SF-36, wobei die Anzahl der Items pro Domäne reduziert wurde. Für den SF-12 können analog zum SF-36 zwei Summenscores gebildet werden, die Mental Component Summary (MCS) und die Physical Component Summary (PCS). In der Studie wurde die überarbeitete Version 2 des SF-12 verwendet.</p> <p>Für die Nutzenbewertung werden die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Responderanalysen zur ITT-Population herangezogen. Diese beziehen sich auf den Anteil der Patientinnen</p>

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Mit dieser Stellungnahme wurden Responderanalysen zum SF-12 nachgereicht. Aus Sicht von Blueprint sind diese zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet und sollten für die Nutzenbewertung von Avapritinib berücksichtigt werden.	und Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 9,1$ Punkten in der PCS bzw. einer Verbesserung um $\geq 8,5$ Punkten in der MCS zu Woche 24. Die Responderanalyse des SF-12 zeigt für die PCS einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Avapritinib. Für die MCS zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 44 Z. 24 ff. S. 48 Z. 4 f.	<p>8) Sonstige weitere Themen:</p> <p>a) Die Kortikosteroiddosis sollte während des Studienverlaufs beibehalten und/oder reduziert werden</p> <p>b) Avapritinib weist ein gut verträgliches Sicherheitsprofil auf</p> <p>Zu a)</p> <p><u>Zitat der Nutzenbewertung G-BA</u></p> <p><i>„Kortikosteroide sollten während der Behandlungsphase nur verabreicht werden, wenn die Person auch zu Beginn Kortikosteroide benötigte. Außerdem sollte die Dosis nicht erhöht werden. Es ist unklar, warum es diese Einschränkungen zu Kortikosteroiden gibt, da die Patientinnen und Patienten die bestmögliche BSC-Therapie während der Studie erhalten sollten.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Es kann davon ausgegangen werden, dass die Veränderung der Dosis bei Kortikosteroiden während des Studienverlaufes zu einem Bias der Daten führt. Diesbezüglich ist bekannt, dass Kortikosteroide einen Störfaktor (Confounder) für eine Studie darstellen.</p>	

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung: Blueprint schlägt vor den Absatz zu den Kortikosteroiden zu streichen.</p> <p>Zu b) <u>Zitat der Nutzenbewertung G-BA</u> <i>„Die Unklarheit hinsichtlich des karzinogenen Potentials von Avapritinib wird ebenfalls als bedenklich angesehen“</i></p> <p>Anmerkung: Aufgrund der von Blueprint durchgeführten Studien geht Blueprint davon aus, dass ein karzinogenes Potential von Avapritinib beim Menschen unwahrscheinlich ist. Auf Wunsch der EMA führt Blueprint eine weitere 2-jährige Tierstudie durch, die derzeit noch läuft.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Blueprint schlägt vor den Satz zum karzinogenen Potential zu streichen.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 7 Z. 12 ff. S. 14 f. Z. 24 ff.	<p>9) Unsicherheiten in Bezug auf Schritt 8 der Herleitung der Patientenzahlen zum Anteil der Patienten mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann</p> <p style="text-align: center;">1.1.1.1.1 Zitat aus Bewertung Therapiekosten Patientenzahlen IQWiG</p> <p><i>„Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation jedoch unsicher. Der maßgebliche Grund hierfür ist, dass die Spanne des Anteilswerts von 25 % bis 35 % für mittelschwere bis schwere Symptome, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, nicht bewertbar ist, da zur Datengrundlage keine weiteren als die oben zu Schritt 8 angegebenen Informationen vorliegen. Insbesondere bleiben folgende Punkte unklar:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>das methodische Vorgehen (Operationalisierung des Schweregrads bzw. der Unkontrolliertheit, Zusammenfassung der Antworten)</i> 	

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>die Zusammensetzung des Expertenpanels (z. B. Auswahl, Anzahl, Qualifikation/Facharzt, Erhebung von / Umgang mit potenziellen Interessenkonflikten)</i> <p>Anmerkung: Die dargelegten Daten, die einer Krankenkassendatenanalyse zugrunde liegen, stellen die bestverfügbare Evidenz zum jetzigen Zeitpunkt dar. Die Expertenmeinungen wurde nicht über ein Panel gesammelt, sondern sind Aussagen medizinischer Experten aus den für die Behandlung der systemischen Mastozytose spezialisierten klinischen Zentren (ECNM-Zentren) zu der Frage, wie hoch der Anteil der Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose in ihrer klinischen Praxis sei, die mittelschwere bis schwere Symptome haben, die mit symptomatischer Therapie nicht ausreichend kontrolliert werden können. Der Anteil der Patienten mit mittelschweren bis schweren Symptomen, die nicht ausreichend behandelt werden können, wird zusammenfassend von den Experten mit 25 - 35 % angegeben. Betrachtet man die gesamte Versorgungslandschaft in Deutschland, ist eher davon auszugehen, dass der Anteil dieser Patienten im niedergelassenen Bereich niedriger ist.</p>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Diese Patientenzahlen sind mit Unsicherheiten behaftet.</p> <p>Die Unsicherheiten der Patientenzahlen ergeben sich aus dem verwendeten Diagnosecode, der nicht ausschließlich die indolente systemische Mastozytose umfasst, sowie daraus, dass der pharmazeutische Unternehmer bei der Hochrechnung auf die Gesamtpopulation der GKV nicht die Spanne, sondern den Mittelwert zugrunde legt und damit die gegebene Unsicherheit nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von Blueprint ist die Bestimmung einer Patientenzahl im vorliegenden Anwendungsgebiet aufgrund der geringen Datenlage zu dem Anteil der Patienten mit mittelschweren bis schweren Symptomen generell mit einer Unsicherheit belastet. Jedoch wurde die ermittelte Patientenzahl für das vorliegende Anwendungsgebiet mit der zum jetzigen Zeitpunkt bestverfügbaren Evidenz ermittelt.</p>	<p>Eine weitere Unsicherheit resultiert aus den verwendeten Anteilswerten zur Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten in der Indikation indolente systemische Mastozytose, die durch eine symptomatische Therapie nicht ausreichend kontrolliert werden können. Der pharmazeutische Unternehmer gibt für diesen Anteil eine Spanne von 25 % bis 35 % an. Diese angegebene Spanne basiert auf Expertenmeinungen ohne weitere Angaben zu deren Erhebung.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Avapritinib. Neues Anwendungsgebiet: Indolente systemische Mastozytose. Datum der Veröffentlichung: 2. April 2024. 2024.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Avapritinib (indolente systemische Mastozytose) Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Projekt: G23-32. Version: 1.0. Stand: 26.03.2024. IQWiG-Berichte – Nr. 1750 2024.
3. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Moller M, Bindslev-Jensen C, et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol.* 2014;166(4):521-8.
4. Kibsgaard L, Deleuran M, Flohr C, Langan S, Braae Olesen A, Vestergaard C. How "benign" is cutaneous mastocytosis? A Danish registry-based matched cohort study. *Int J Womens Dermatol.* 2020;6(4):294-300.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e.V. Onkopedia-Leitlinie zur systemischen Mastozytose [Stand: Januar 2024]. 2024.
6. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1703-19.
7. Valent P, Akin C, Hartmann K, Alvarez-Twose I, Brockow K, Hermine O, et al. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. *Hemasphere.* 2021;5(11):e646.
8. Brockow K. Epidemiology, Prognosis, and Risk Factors in Mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(2):283-95.
9. Gülen T, Hägglund H, Dahlen B, Nilsson G. Mastocytosis: the puzzling clinical spectrum and challenging diagnostic aspects of an enigmatic disease. *J Intern Med.* 2016;279(3):211-28.
10. Trizuljak J, Sperr WR, Nekvindova L, Elberink HO, Gleixner KV, Gorska A, et al. Clinical features and survival of patients with indolent systemic mastocytosis defined by the updated WHO classification. *Allergy.* 2020;75(8):1927-38.
11. Buonomo A, Nucera E, Criscuolo M. Treatment of Indolent and Advanced Systemic Mastocytosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2022;14(1):e2022040.
12. Jennings SV, Slee VM, Zack RM, Verstovsek S, George TI, Shi H, et al. Patient Perceptions in Mast Cell Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018;38(3):505-25.
13. Gülen T, Akin C. Anaphylaxis and Mast Cell Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2022;42(1):45-63.
14. Jensen B, Broesby-Olsen S, Bindslev-Jensen C, Nielsen DS. Everyday life and mastocytosis from a patient perspective-a qualitative study. *J Clin Nurs.* 2018;28(7-8):1114-24.

15. Mesa RA, Sullivan EM, Dubinski D, Carroll B, Slee VM, Jennings SV, et al. Patient-reported outcomes among patients with systemic mastocytosis in routine clinical practice: Results of the TouchStone SM Patient Survey. *Cancer*. 2022;128(20):3691-9.
16. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2021 Update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2021;96(4):508-25.
17. Blueprint Medicines (Germany) GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Blueprint Medicines (Netherlands) B. V. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Avapritinib (AYVAKYT®). Modul 4 A. 2023.
18. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Nachberechnungsdokument. 2023.
19. Blueprint Medicines Corporation. Studienbericht PIONEER. A 3-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Avapritinib (BLU-285), a Selective KIT Mutation-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, in Indolent and Smoldering Systemic Mastocytosis with Symptoms Inadequately Controlled with Standard Therapy [Stand: 20. Oktober 2022]. 2022.
20. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Nachberechnungen zur Stellungnahme. 2024.
21. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Anhang 1 zur Stellungnahme (Vorgangsnummer 2024-01-01-D-1011). 2024.
22. Adelphi Values. Indolent Systemic Mastocytosis-Symptom Assessment Form (ISM SAF): Clinical Outcome Assessment Evidence Dossier. 2022.
23. Padilla B, Shields AL, Taylor F, Li X, McDonald J, Green T, et al. Psychometric evaluation of the Indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form (ISM-SAF) in a phase 2 clinical study. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):434.
24. Shields AL, Taylor F, Lamoureux RE, Padilla B, Severson K, Green T, et al. Psychometric evaluation of the Indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form (ISM-SAF((c))) and determination of a threshold score for moderate symptoms. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):69.
25. Taylor F, Akin C, Lamoureux RE, Padilla B, Green T, Boral AL, et al. Development of symptom-focused outcome measures for advanced and indolent systemic mastocytosis: the AdvSM-SAF and ISM-SAF((c)). *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):414.
26. Blueprint Medicines Corporation. Studienprotokoll PIONEER: A 3-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Avapritinib (BLU-285), a Selective KIT Mutation-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, in Indolent and Smoldering Systemic Mastocytosis with Symptoms Inadequately Controlled with Standard Therapy [Stand: 07. Juni 2022]. 2022.
27. Hoermann G, Gleixner KV, Dinu GE, Kundi M, Greiner G, Wimazal F, et al. The KIT D816V allele burden predicts survival in patients with mastocytosis and correlates with the WHO type of the disease. *Allergy*. 2014;69(6):810-3.
28. Aberer E, Sperr WR, Bretterklieber A, Avian A, Hadzijušufovic E, Kluin-Nelemans HC, et al. Clinical Impact of Skin Lesions in Mastocytosis: A Multicenter Study of the European Competence Network on Mastocytosis. *J Invest Dermatol*. 2021;141(7):1719-27.

**5.2 Stellungnahme von Dr. med. Frank Siebenhaar, Leiter IFA Hochschulambulanz
Allergologie, Präklinische Forschung, Charité – Universitätsmedizin Berlin**

Datum	19. April 2024
Stellungnahme zu	Avapritinib/Ayvakyt
Stellungnahme von	PD Dr. med. Frank Siebenhaar, Institut für Allergie, Charité- Universitätsmedizin Berlin.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. med. Frank Siebenhaar, Institut für Allergieforschung, Charité-Universitätsmedizin Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avapritinib im neues Anwendungsgebiet: indolente systemische Mastozytose (ISM) Vorgangsnummer 2024-01-01-D-1011	
Hintergrund Die indolente systemische Mastozytose (ISM) ist eine seltene Erkrankung, die mit einer klonalen Vermehrung, Akkumulation und Aktivierung von Mastzellen in unterschiedlichen Geweben, darunter Haut, Magen-Darm-Trakt und Knochenmark, einhergeht. Die ISM ist der häufigste Subtyp der systemischen Mastozytose (SM) und wird hauptsächlich durch die erworbene, somatische KIT-D816V-Mutation verursacht (1-3). Viele Patienten mit ISM leiden lebenslang unter stark einschränkenden und belastenden Symptomen der Haut sowie gastrointestinalen, neurokognitiven, muskuloskelettalen und systemischen Beschwerden bis hin zu schweren, lebensbedrohlichen Anaphylaxien. Diese Symptome führen häufig zu einer Beeinträchtigung der Alltagsfunktion und der Arbeitsfähigkeit sowie einer stark reduzierten Lebensqualität (4-8). Derzeit gibt es keine zugelassenen Therapien für ISM, die auf die mutierte Tyrosinkinase KIT D816V und damit auf die pathogenetische Ursache der Erkrankung abzielen. Die meisten Patienten sind auf eine symptomatische Therapie mit zahlreichen Medikamenten angewiesen, darunter Wirkstoffen, die die Wirkung von Histamin an H1- und H2-Rezeptoren blockieren, Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten und Syntheseinhibitoren, Natriumcromoglycat, Anti-Immunglobulin-E-Therapie und systemische Glukokortikoide (8-10). Obwohl diese symptomatischen Therapien auf	

Stellungnehmer: PD Dr. med. Frank Siebenhaar, Institut für Allergieforschung, Charité-Universitätsmedizin Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>beschwerdeauslösende Mastzellmediatoren abzielen, sind deren klinische Effekte limitiert und viele Patienten leiden trotz täglicher Einnahme mehrerer Wirkstoffe weiterhin unter unkontrollierten Beschwerden (4,11,12). Darüber hinaus können durch die langjährige Einnahme multipler Arzneimittel Nebenwirkungen hervorrufen werden, die für Patienten möglicherweise schädliche Folgen haben können. Dies betrifft vor allem die langfristige Anwendung von Glukokortikoiden, die keine adäquate Langzeittherapie für Patienten mit ISM darstellt. Somit existiert ein erheblicher Bedarf für eine neuartige Behandlung für Patienten mit ISM und unkontrollierten Krankheitssymptomen.</p> <p>Avapritinib (BLU-285) ist ein oraler, selektiver und wirksamer Inhibitor des D816V-mutierten KIT. Avapritinib ist bereits zur Behandlung von Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren und fortgeschrittener systemischer Mastozytose zugelassen. Bei Patienten mit fortgeschrittener SM zeigte Avapritinib krankheitsmodifizierende Wirkungen, einschließlich einer Verringerung der Mastzelllast und eine Rückbildung von Organmanifestationen (13,14).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Studiendaten</p> <p>Design</p> <p>Die PIONEER-Studie (NCT03731260), eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-2-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Avapritinib bei Patienten mit ISM, die trotz symptomatischer Therapie unkontrollierte Krankheitssymptome aufwiesen, zeigte die Wirksamkeit von Avapritinib 25mg täglich auf die Reduktion der Symptomlast und die Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit ISM, was einen erheblichen</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. med. Frank Siebenhaar, Institut für Allergieforschung, Charité-Universitätsmedizin Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusatznutzen dieser Therapie bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer ISM darstellt (15).</p> <p>In der PIONEER-Studie wurden Patienten, deren ISM-Symptome trotz optimierter symptomatischer Therapie mit zwei oder mehr Antimediator-Medikamenten unkontrolliert waren zusätzlich mit einmal täglich 25 mg Avapritinib oder Placebo über 24 Wochen behandelt. Nach Abschluss der 24-wöchigen Behandlung konnten alle Patienten Avapritinib 25 mg einmal täglich über einen Zeitraum von bis zu 5 Jahren zu erhalten.</p> <p>Endpunkte</p> <p>Der primäre Endpunkt war die mittlere Veränderung des Gesamtsymptomscores (Total Symptom Scores (TSS 0 bis 110, wobei höhere Zahlen auf schwerwiegendere Symptome hinweisen) vom Ausgangswert (bestimmt unmittelbar vor Beginn der Therapie) bis Woche 24 in der Intent-to-Treat-Population (ITT). Die Beurteilung der Symptome erfolgte durch einen krankheitsspezifischen, validierten Fragebogen (ISM-SAF; ©2018 Blueprint Medicines Corporation). Zu den ISM-SAF-Symptomen gehören Bauchschmerzen, Übelkeit, Durchfall, Hautbeteiligung, Juckreiz, Hitzegefühl, Müdigkeit, Knochenschmerzen, Gehirnnebel (d. h. Gedächtnisstörungen und/oder Konzentrations-/Verarbeitungsschwierigkeiten), Kopfschmerzen und Schwindel (16,17).</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Wichtige sekundäre Endpunkte waren der Anteil der Patienten mit einer Verringerung der Serumtryptasewerte um $\geq 50\%$; der Anteil der Patienten mit einer Reduzierung der KIT D816V-Varianten-Allelfraction (VAF) im peripheren Blut um $\geq 50\%$ (oder unter der Nachweisgrenze [$< 0,02\%$]); der Anteil der Patienten mit einer TSS-Reduktion um $\geq 50\%$; der Anteil der Patienten mit einer TSS-Reduktion von $\geq 30\%$; und der</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. med. Frank Siebenhaar, Institut für Allergieforschung, Charité-Universitätsmedizin Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anteil der Patienten mit einer Verringerung der Mastzelllast im Knochenmark um $\geq 50\%$ (oder der Eliminierung bekannter Mastzellaggregate zu Studienbeginn). Im zweiten Teil der Studie wurden Hautfotos (vorderer Rumpf, vorderer Oberschenkel, hinterer Rumpf und hinterer Oberschenkel) von Patienten mit Hautbeteiligung zu Studienbeginn und in Woche 24 gemacht. Patienten, die weiterhin Avapritinib erhielten (insgesamt 48 Wochen lang) und diejenigen, die nach Woche 24 von Placebo zu Avapritinib wechselten (insgesamt 24 Behandlungswochen) wurden auf die mittlere Veränderung des TSS vom Ausgangswert sowie auf den Anteil von Patienten mit $\geq 50\%$ bzw. $\geq 30\%$ Reduktion des TSS nach weiteren 24 Wochen untersucht. Eine Reduktion des TSS um $\geq 30\%$ wurde als konservative Schätzung eines klinisch relevanten Ansprechens auf die Therapie für den individuellen Patienten unter Verwendung einer etablierten Score-Interpretationsanalyse (Anker-basierten Methoden) ermittelt (18). Eine Symptomreduktion um 30 % entspricht auch den ISM-Kriterien für das Ansprechen auf eine Therapie, die vom European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) und der American Initiative in Mast Cell Diseases (AIM) vorgeschlagen wurde (12). Eine Reduktion des TSS um $\geq 50\%$, ein noch konservativeres Maß für den Behandlungsnutzen, wurde ebenfalls als sekundärer Endpunkt berücksichtigt, in Anlehnung an zuvor durchgeführte Studien (19-22).</p> <p>Zu den weiteren sekundären Endpunkten gehörte u.a. die Veränderung des Leitsymptoms im Vergleich zum ISM-SAF (definiert als das schwerwiegendste Symptom mit dem höchsten Wert zu Studienbeginn bei jedem Patienten), eine Änderung (Reduktion) der symptomatischen Therapie sowie die Lebensqualität der Patienten (SF-12 und MC-QoL).</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
Studienergebnisse	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Primärer Endpunkt: Nach 24 Wochen Behandlung kam es bei den mit Avapritinib behandelten Patienten zu einem Rückgang des mittleren TSS um 15,6 Punkte (95 %-KI: –18,6 bis –12,6), verglichen mit einem Rückgang um 9,2 Punkte (95 %-KI: –13,1 bis –5,2) in der Placebogruppe (P = 0,003).</p> <p>Sekundäre Endpunkte: Nach 24 Wochen hatten 76 von 141 mit Avapritinib behandelten Patienten im Vergleich zu 0 von 71 Patienten in der Placebogruppe eine Verringerung des Serumtryptasespiegels um $\geq 50\%$ (P<0,001); 80 von 118 mit Avapritinib behandelten Patienten eine Reduktion des KIT D816V VAF im peripheren Blut um $\geq 50\%$, verglichen mit 4 von 63 Patienten in der Placebogruppe (P<0,001); 35 von 141 mit Avapritinib behandelten Patienten eine Verringerung des TSS um $\geq 50\%$, verglichen mit 7 von 71 in der Placebogruppe (P=0,005); 64 von 141 mit Avapritinib behandelten Patienten eine Verringerung des TSS um $\geq 30\%$, verglichen mit 21 von 71 in der Placebogruppe behandelten Patienten (P=0,009); und 56 von 106 mit Avapritinib behandelten Patienten eine um $\geq 50\%$ geringere Belastung durch Knochenmarksmastzellen im Vergleich zu 13 von 57 in der Placebogruppe (P<0,001). Des Weiteren zeigte sich eine mittlere prozentuale Reduktion der Knochenmark-Mastzelllast von 11,3 % unter Avapritinib im Vergleich zu 0,4 % in der Placebogruppe sowie eine mittlere Veränderung beim individuellen Leitsymptom von –2,2 unter der Behandlung mit Avapritinib gegenüber –1,4 unter Placebo. Zudem zeigte sich eine deutliche Abnahme der Hautbeteiligung bei Patienten, die mit Avapritinib behandelt wurden, die bei Patienten in der Placebogruppe weitgehend ausblieb. Unter der Therapie mit Avapritinib konnte bis zur Woche bei 24 % der Patienten die symptomatische Therapie reduziert oder sogar abgesetzt werden.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Avapritinib liegen für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen Ergebnisse aus dem doppelblinden, randomisierten Vergleich mit Best-Supportive-Care aus der PIONEER-Studie vor.</p> <p>Hinsichtlich des Gesamtüberlebens trat in keinem der beiden Studienarme ein Todesfall auf. Aus den vorliegenden Daten ergibt sich somit kein relevanter Unterschied.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zur patientenberichteten Symptomatik (ISM-SAF, PGIS) und zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) vor.</p> <p>Die Ergebnisse der Responderanalyse des ISM-SAF zeigen einen relevanten Vorteil für die Behandlung mit Avapritinib hinsichtlich der Symptomatik der Haut. Hinsichtlich weiterer relevanter Symptome im gastrointestinalen und neurokognitiven Bereich zeigt sich hingegen kein Unterschied. In der Analyse der individuellen Leitdomäne zeigt Avapritinib einen klinisch relevanten Vorteil.</p> <p>Ein Vorteil für die Behandlung mit Avapritinib zeigt sich auch in den Endpunkten PGIS und EQ-5D VAS.</p> <p>Die Vorteile in der Endpunktkategorie Morbidität werden insgesamt als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens gewertet.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Angesichts der Tatsache, dass bislang keine Therapie existiert, die bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer ISM und unkontrollierten Symptomen trotz multimodaler symptomatischer Therapie zu einer weiteren klinisch relevanten Symptomreduktion führt, lassen die in der vorgelegten Studie dargestellten Effekte von Avapritinib 25mg täglich einen erheblichen Zusatznutzen in der Behandlung von Patienten mit ISM erwarten. Zudem stellt die Behandlung von ISM-Patienten mit Avapritinib erstmals die Möglichkeit dar, die Mastzelllast in den betroffenen Organsystemen zu reduzieren, einschließlich der Verringerung der sichtbaren und entstellenden Hautbeteiligung, was ein enorm belastendes Symptom der Erkrankung darstellt. Diese Effekte werden auch durch eine deutliche Zunahme der Lebensqualität von Patienten unter der Therapie mit Avapritinib veranschaulicht.</p> <p>Bei mit Avapritinib behandelten Patienten stiegen die SF-12-Werte der physischen Gesundheitskomponente um 20 % (14 bis 26 %) gegenüber 12 % (5 bis 19 %) in der Placebogruppe; die SF-12-Werte der psychischen Gesundheitskomponenten stiegen um 12 % (8 bis 17 %) gegenüber 6 % (-1 bis 13 %). Die EQ-VAS-Werte stiegen um 19 % (10 bis 27 %) gegenüber 5 % (-4 bis 13 %), und die MC-QoL-Werte verbesserten sich um 34 % (-40 bis -29 %) gegenüber 18 % (-25 bis -11 %) in allen MC-QoL-Domänen (Symptome; Sozialleben und Funktionalität; Emotionen; Haut).</p>	<p>Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Ergebnisse des SF-12 und des MC-QoL vor. In der Physical Component Summary des Endpunkts SF-12 zeigt sich ein Vorteil für Avapritinib. Für die vorliegenden Unterschiede im MC-QoL lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass der beobachtete Effekt klinisch relevant ist.</p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen die Ergebnisse keine bewertungsrelevanten Unterschiede.</p> <p>In der Gesamtschau zeigt sich für die Behandlung mit Avapritinib im Vergleich zu Best-Supportive-Care eine relevante Verbesserung in Bezug auf die Hautsymptomatik, jedoch nicht für weitere bedeutsame Symptome. Daher werden diese Ergebnisse insgesamt als eine relevante Verbesserung in der Symptomatik bewertet, die in der Gesamtbewertung einen geringen, jedoch keinen beträchtlichen Zusatznutzen begründen. Diese Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens wird zudem durch die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gestützt. Somit stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Avapritinib zur Behandlung von Erwachsenen mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, als gering ein.</p>
<p>Zusammenfassung</p> <p>In der vorgelegten doppelblinden, placebokontrollierten PIONEER-Studie führte Avapritinib im Vergleich zu Placebo zu statistisch signifikanten Verbesserungen der ISM-Symptome und zu einem Rückgang der objektiven Messwerte der Mastzelllast, einschließlich</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. med. Frank Siebenhaar, Institut für Allergieforschung, Charité-Universitätsmedizin Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Serum-Tryptase-Werte, Knochenmarkmastzelllast, KIT D816V VAF und Ausprägung der Hautbeteiligung.</p> <p>Ähnlich wie die Studien bei fortgeschrittener SM führte die Behandlung mit Avapritinib zu einer Verringerung der objektiven Messwerte der Krankheitslast durch Mastzellen und zu einer Verbesserung der Krankheitssymptome (13,14).</p> <p>Die Therapie mit Avapritinib 25mg täglich zeigte in der 24-wöchigen Behandlungsphase der PIONEER-Studie zusätzlich zur symptomatischen Therapie eine Überlegenheit gegenüber Placebo bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer symptomatischer ISM in der Verbesserung der Symptome und der Verringerung der Krankheitslast. Die Gesamtinzidenz unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen ähnlich und die Therapieabbruchraten gering. Die noch laufende 5-jährige Open-Label-Phase sowie der Einsatz von Avapritinib unter Real-World-Bedingungen werden die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit sowie zu erwartende positive Effekte auf den Krankheitsverlauf von Avapritinib in der Behandlung von Patienten mit ISM zeigen.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Kristensen T, Vestergaard H, Møller MB. Improved detection of the *KIT* D816V mutation in patients with systemic mastocytosis using a quantitative and highly sensitive real-time qPCR assay. *J Mol Diagn* 2011;13:180-188.
2. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol* 2014;166:521-528.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022;140:1200-1228.
4. Mesa RA, Sullivan EM, Dubinski D, et al. Patient-reported outcomes among patients with systemic mastocytosis in routine clinical practice: results of the TouchStone SM Patient Survey. *Cancer* 2022;128:3691-3699.
5. Hermine O, Lortholary O, Leventhal PS, et al. Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis. *PLoS One* 2008;3:e2266.
6. van Anrooij B, Kluin-Nelemans JC, Safy M, Flokstra-de Blok BM, Oude Elberink JNG. Patient-reported disease-specific quality-of-life and symptom severity in systemic mastocytosis. *Allergy* 2016;71:1585-1593.
7. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:35-45.
8. Akin C, Arock M, Valent P. Tyrosine kinase inhibitors for the treatment of indolent systemic mastocytosis: are we there yet? *J Allergy Clin Immunol* 2022;149:1912-1918.
9. Pardanani A. How I treat patients with indolent and smoldering mastocytosis (rare conditions but difficult to manage). *Blood* 2013;121:3085-3094.
10. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2021;96:508-525.
11. Broesby-Olsen S, Kristensen T, Vestergaard H, Brixen K, Møller MB, Bindslev-Jensen C. *KIT* D816V mutation burden does not correlate to clinical manifestations of indolent systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:723-728.
12. Pyatilova P, Akin C, Alvarez-Twose I, et al. Refined treatment response criteria for indolent systemic mastocytosis proposed by the ECNM-AIM Consortium. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10:2015-2024.

13. DeAngelo DJ, Radia DH, George TI, et al. Safety and efficacy of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: the phase 1 EXPLORER trial. *Nat Med* 2021;27:2183-2191.
14. Gotlib J, Reiter A, Radia DH, et al. Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial. *Nat Med* 2021;27:2192-2199.
15. Gotlib J, Castells M, Oude Elberink H, et al. Avapritinib versus Placebo in Indolent Systemic Mastocytosis. *NEJM Evid* 2023;2:EVIDoa2200339.
16. Padilla B, Shields AL, Taylor F, et al. Psychometric evaluation of the Indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form (ISM-SAF) in a phase 2 clinical study. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16:434.
17. Shields AL, Taylor F, Lamoureux RE, et al. Psychometric performance of the Indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form (ISM SAF). Poster PRO142 presented at ISPOR Europe 2019, Copenhagen, November 2–6, 2019.
18. Taylor F, Akin C, Lamoureux RE, et al. Development of symptom-focused outcome measures for advanced and indolent systemic mastocytosis: the AdvSM-SAF and ISM-SAF[®]. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16:414.
19. Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, et al. Effect of ruxolitinib therapy on myelofibrosis-related symptoms and other patient-reported outcomes in COMFORT-I: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2013;31:1285-1292.
20. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, et al. Fedratinib improves myelofibrosis-related symptoms and health-related quality of life in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: patient-reported outcomes from the phase II JAKARTA2 trial. *HemaSphere* 2021;5:e562.
21. Geyer H, Mesa RA. Approach to MPN symptom assessment. *Curr Hematol Malig Rep* 2017;12:381-388.
22. ClinicalTrials.gov. A study of momelotinib versus danazol in symptomatic and anemic myelofibrosis patients (MOMENTUM). Updated December 22, 2022 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04173494>).

5.3 Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Datum	22.04.2024
Stellungnahme zu	Avapritinib/AYVAKYT®
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einordnung in den Therapiekontext</u></p> <p>Avapritinib ist als Arzneimittel gegen Seltene Leiden (Orphan Drug) zur Behandlung von Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) zugelassen. ISM ist eine seltene und stark symptomatische Krankheit, die durch eine klonale Expansion und Ansammlung von neoplastischen, atypischen Mastzellen im Knochenmark, der Haut und verschiedenen Organen gekennzeichnet ist.</p> <p>Die Symptome der ISM sind vielfältig und können Hautprobleme, neurokognitive Beschwerden und gastrointestinale Beschwerden umfassen. In einigen Fällen kann es auch zu lebensbedrohlichen Zustände wie einen anaphylaktischen Schock kommen. Der Verlauf der Erkrankung ist schwer vorhersehbar und beeinträchtigt die Lebensqualität nachhaltig.</p> <p>Die Diagnose von ISM ist oft schwierig aufgrund des breiten Spektrums an schwer einzuordnenden Symptomen. Bisherige Behandlungsmöglichkeiten reichen von präventiven Maßnahmen über symptomatische Behandlungen bis hin zu unterstützenden Therapien. Eine gezielte Therapie war bisher nicht verfügbar, was einen hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf bedeutet.</p> <p>Mit der Zulassung von Avapritinib ist nun der erste selektive Wirkstoff verfügbar, der zu einer signifikanten Verbesserung der Symptome bei betroffenen Patienten führt.</p> <p>Die Ergebnisse der PIONEER-Studie, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurden, zeigen für den Wirkstoff eine deutliche</p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Verbesserung der Symptomatik/Morbidität sowie eine Verbesserung der Lebensqualität bei allgemein guter Verträglichkeit.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
<p><u>Endpunkte anerkennen</u></p> <p>Der Dossierbewertung ist folgender Passus zu entnehmen: „Die Endpunkte „Mastzellen im Knochenmark“, „Serumtryptase-Konzentration“ und „KIT-D816V-Mutationslast“ werden in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.“</p> <p>Die „Onkopedia-Leitlinie zur systemischen Mastozytose“ der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie (DGHOⁱ) beschreibt die vorgenannten Endpunkte als wichtige Diagnose- und Verlaufparameter.</p> <p>Eine Beseitigung von Mastzellaggregaten im Knochenmark sowie Reduktion der Mastzellen reduziert die Symptomatik und führt daher zur Verbesserung der Lebensqualität. Der Endpunkt sollte daher als patientenrelevant bewertet und im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> <p>Die Reduktion der Serum-Tryptasekonzentration geht mit einem Rückgang der Krankheitslast und einer Verbesserung der Lebensqualität einher, der Endpunkt sollte daher als patientenrelevant im Rahmen der Bewertung berücksichtigt werden.</p> <p>Eine Bestimmung der KIT-D816V-Mutationslast ist bedeutsam für die Diagnose sowie für die Beurteilung des Ansprechens der Patienten auf die Therapie und sollte daher als patientenrelevant bewertet zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Avapritinib nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e.V. Onkopedia-Leitlinie zur systemischen Mastozytose, 2024 (verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mastozytose-systemische/@@guideline/html/index.html>, letzter Zugriff: 18.04.2024)

5.4 Stellungnahme des vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Datum	23.04.2024
Stellungnahme zu	Avapritinib (Ayvakyt)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. April 2024 eine Nutzenbewertung zu Avapritinib (Ayvakyt) von Blueprint Medicines GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Avapritinib ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann. Das Medikament wurde unter Auflagen (conditional approval) zugelassen. In der zusammenfassenden Darstellung der Studienergebnisse sieht die G-BA-Geschäftsstelle bei Morbiditätsendpunkten (Haut-Symptomscore, Leitsymptom, Leitdomäne/-symptomcluster) Vorteile. Der Zusatznutzen gilt für das Orphan Drug als belegt. Der Hersteller beansprucht einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Relevante Teile der Zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA eine Reihe von Endpunkten wie Serumtryptase-Konzentration, Allgemeiner BSC-Gebrauch oder Mastozytose auf der Haut nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss dieser Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Avapritinib nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.5 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)

Datum	23. April 2024
Stellungnahme zu	Avapritinib
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

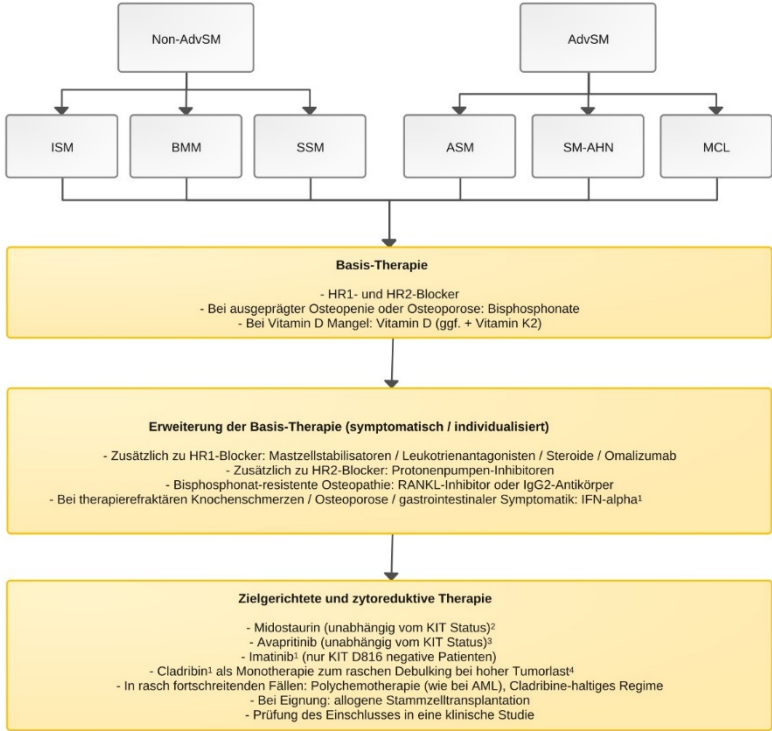
Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Dies ist das dritte Verfahren zu Avapritinib (Ayvakyt®) und das erste Verfahren zu einem neuen Arzneimittel für Patientinnen und Patienten (Pat.) mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM). Avapritinib ist zugelassen zur Behandlung von Pat. mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) und mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann. Avapritinib hat einen Orphan-Drug-Status. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und G-BA</p> <table border="1" data-bbox="165 860 1377 1045"> <thead> <tr> <th></th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>-</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Indolente Systemische Mastozytose (ISM) ist eine seltene hämatologische Stammzellerkrankung mit systemischer Ausprägung. Ihre genetische Grundlage ist die <i>KIT</i> D816V Mutation, die sich bei >90% der Pat. findet. Besonders belastend ist die Stammzellmediator-vermittelte klinische Symptomatik für einen relevanten Patientenanteil. Es gibt bisher kein zugelassenes Arzneimittel für die Therapie der ISM. Standard ist die optimale supportive, symptomorientierte, nicht-kausale Therapie. 		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	-	beträchtlich	Hinweis	-	-	
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA															
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit														
-	-	beträchtlich	Hinweis	-	-														

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Basis der frühen Nutzenbewertung von Avapritinib, einem spezifischen Inhibitor von <i>KIT</i>D816V, bei der ISM ist die randomisierte Studie PIONEER. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Verum-Arms. Primärer Endpunkt war die Veränderung des Total Symptom Scores, gemessen mit dem ISM-SAF Fragebogen. Damit wurde als primärer Endpunkt der Studie ein klinisch relevanter Parameter ausgelesen, da laborchemisch messbare Parameter wie z.B. die Tryptase-Bestimmung keine adäquate Korrelation mit der Ausprägung klinischer Symptomatik zeigen. • Avapritinib führte gegenüber Placebo zu einer signifikant stärkeren Reduktion der klinischen Symptomatik nach 24 Wochen und zur Verbesserung von Parametern der Lebensqualität. Die klinisch relevante Wirksamkeit zeigt sich in der kontinuierlichen Besserung des TSS im Verum-Arm und der Möglichkeit einer Reduktion der Supportivtherapie. Der krankheitsmodulierende/kausale Effekt von Avapritinib wird zudem durch eine signifikante Senkung der Serumtryptase, der KIT Mutationslast und der Knochenmarksinfiltration unterstrichen. • Die Raten schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 waren in den beiden Studienarmen gleich. Die Therapieabbruchrate im Avapritinib-Arm aufgrund von unerwünschten Ereignissen lag bei 2,1%. • Avapritinib wird nicht in Kombinationstherapie eingesetzt. <p>Avapritinib ist ein hochwirksames, oral applizierbares Arzneimittel zur symptomatischen Therapie der ISM.</p>	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>2. Einleitung</p> <p>Die systemische Mastozytose (SM) ist eine seltene hämatologische Stammzellerkrankung [1]. Die WHO-Klassifikation 2022 unterscheidet die Subtypen indolente systemische Mastozytose (ISM), ‚Smoldering SM‘ (SSM), die neu definierte ‚Bone Marrow Mastocytosis‘ (BMM), aggressive systemische Mastozytose (ASM), systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) und die Mastzelleukämie (MCL) [2]. In der Literatur werden angesichts von Klinik und Verlauf ISM, BMM und SSM als non-AdvSM zusammengefasst und ASM, SM-AHN und MCL als AdvSM [3].</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
<p>Mastzellen exprimieren die Rezeptor-Tyrosinkinase KIT (CD117), die den Stammzellfaktor (SCF) bindet, einen für Proliferation und Differenzierung wichtigen hämatopoetischen Wachstumsfaktor, welcher speziell die Differenzierung der Mastzellen fördert. Eine aktivierende <i>KIT</i> Mutation (>95% <i>KIT</i> D816V) ist in >90% der SM-Patienten nachweisbar und führt zu einer SCF-unabhängigen Rezeptoraktivierung mit klonaler Expansion und zur Akkumulation von Mastzellen [4, 5].</p> <p>Bei der ISM stehen durch die Ausschüttung der Mastzell-Mediatoren verursachte Beschwerden und Symptome klinisch im Vordergrund, siehe Tabelle 2. Die Symptomatik korreliert hierbei häufig nicht mit objektivierbaren Parametern, welche die Erkrankungslast beschreiben: z.B. Quantifizierung der Serumtryptase, der <i>KIT</i> D816V-Mutationslast, und der Mastzell-Knochenmarkinfiltration.</p> <p>Tabelle 2: Symptome bei ISM [6]</p> <table border="1" data-bbox="165 842 1379 1321"> <thead> <tr> <th>Organ</th> <th>Symptomatik</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Haut</td> <td>Juckreiz, Flush, Urtikaria</td> </tr> <tr> <td>GI-Trakt</td> <td>Übelkeit, Erbrechen, Ulcera, Diarrhoe, abdominelle Krämpfe, Nahrungsmittelunverträglichkeit v.a. histaminhaltiger Nahrungsmittel wie Käse, Rotwein, Schokolade, Nüsse etc.</td> </tr> <tr> <td>Respiratorisches System</td> <td>Schwellung des Nasen-Rachenraumes, Schwellung des Kehlkopfes, Atemnot, Stridor</td> </tr> <tr> <td>Herz/Kreislauf</td> <td>Synkope, Schwindel, Palpitationen, Tachykardien, Anaphylaxien (v.a. nach Bienen- und Wespenstichen) mit Kreislaufchock bis hin zum Herzkreislauf-Stillstand</td> </tr> </tbody> </table>	Organ	Symptomatik	Haut	Juckreiz, Flush, Urtikaria	GI-Trakt	Übelkeit, Erbrechen, Ulcera, Diarrhoe, abdominelle Krämpfe, Nahrungsmittelunverträglichkeit v.a. histaminhaltiger Nahrungsmittel wie Käse, Rotwein, Schokolade, Nüsse etc.	Respiratorisches System	Schwellung des Nasen-Rachenraumes, Schwellung des Kehlkopfes, Atemnot, Stridor	Herz/Kreislauf	Synkope, Schwindel, Palpitationen, Tachykardien, Anaphylaxien (v.a. nach Bienen- und Wespenstichen) mit Kreislaufchock bis hin zum Herzkreislauf-Stillstand	
Organ	Symptomatik										
Haut	Juckreiz, Flush, Urtikaria										
GI-Trakt	Übelkeit, Erbrechen, Ulcera, Diarrhoe, abdominelle Krämpfe, Nahrungsmittelunverträglichkeit v.a. histaminhaltiger Nahrungsmittel wie Käse, Rotwein, Schokolade, Nüsse etc.										
Respiratorisches System	Schwellung des Nasen-Rachenraumes, Schwellung des Kehlkopfes, Atemnot, Stridor										
Herz/Kreislauf	Synkope, Schwindel, Palpitationen, Tachykardien, Anaphylaxien (v.a. nach Bienen- und Wespenstichen) mit Kreislaufchock bis hin zum Herzkreislauf-Stillstand										

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Neurologie	Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Depression, Kopfschmerzen, Schlafstörungen	Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
Knochen	Diffuse Knochenschmerzen, Arthralgien, Osteopenie, Osteoporose, osteoporotische Frakturen (v.a. der Wirbelsäule)	
Konstitutionell	allgemeine Schwäche, Fatigue	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Standard bei Pat. mit ISM ist bisher eine Symptom-orientierte und rein supportive Therapie [1]. Ein relevanter Patientanteil ist dabei aufgrund der Schwere der Mastzellmediator assoziierten Symptomatik genötigt, mehre antihistaminerge und mastzellstabilisierende Therapien zu nutzen. Der Therapie-Algorithmus ist graphisch in Abbildung 1 dargestellt. Eine Krankheitsmodulierende kausale Therapie existiert – abgesehen von der ebenfalls nicht zugelassenen IFN-Therapie – bisher nicht.</p> <p>Abbildung 1: Therapie-Algorithmus der nicht fortgeschrittenen (non-AdvSM) und der fortgeschritten Systemischen Mastozytose (AdvSM) [6]</p>		

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapiealgorithmus der nicht fortgeschrittenen (non-AdvSM) und fortgeschrittenen SM (AdvSM)</p>  <p>Legende: ISM, indolente SM; SSM, smoldering SM; ASM, aggressive SM; SM-AHN, SM mit assoziierter hämatologischer Neoplasie; MCL, Mastzell-Leukämie. ¹ nur off-label; ² insbesondere bei hoher KIT D816V Mutationslast, z.B. $\geq 5-10\%$ im peripheren Blut und Nachweis einer AdvSM sollte Midostaurin im Therapiemanagement (ggf. additiv) berücksichtigt werden. ³ zugelassen nach einer systemischen Vortherapie bei der AdvSM in einer Startdosis von 200 mg tgl.; bei der ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann (Startdosis von 25 mg tgl.). ⁴ weitere konventionelle Therapiemöglichkeiten zur Zytoreduktion: Hydroxyurea, Interferon-alpha (off-label) u.a., siehe Kapitel 6.2.2.2.</p>	

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>Avapritinib ist ein niedermolekularer Hemmstoff, der für eine präferentielle Bindung an die aktive Konformation von KIT und PDGFRA entwickelt wurde. Avapritinib wurde im März 2022 für die EU zur Therapie von Pat. mit AdvSM in einer Startdosis von 200 mg/Tag tgl. zugelassen. Die Zulassung wurde im Dezember 2023 auf Patienten mit ISM erweitert. Die tgl. Dosis in dieser Indikation liegt bei 25 mg/Tag. Ergebnisse der Zulassungsstudien mit Avapritinib bei Pat. mit ISM sind in Tabelle 3 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 3: Avapritinib bei der indolenten SM (ISM)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Pat.</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>TSS²</th> <th>Serum-Tryptase³</th> <th>ÜL⁴</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PIONEER (BLU-285-2203) [7]</td> <td>ITT</td> <td>Placebo</td> <td>Avapritinib</td> <td>212</td> <td>-9,2 vs -15,6⁵ p < 0,003</td> <td>0 vs 54 p < 0,001</td> <td>n. e. ⁶</td> </tr> <tr> <td>PIONEER (BLU-285-2203), Dossier</td> <td>Per Protocol</td> <td>Placebo</td> <td>Avapritinib</td> <td>192</td> <td>-9,3 vs -16,8 p = 0,002</td> <td>0 vs 53,7 p < 0,001</td> <td>n. e.</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N – Anzahl Pat.; ² TSS – Total Symptom Score; ³ Reduktion der Serum-Tryptase um $\geq 50\%$, Rate in %; ⁴ ÜL – Gesamtüberlebenszeit in Monaten; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁶ n. e. – nicht erhoben;</p> <p>Avapritinib wurde in dieser Indikation von der FDA im Mai 2023, von der EMA im Dezember 2023 zugelassen.</p>								Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	TSS ²	Serum-Tryptase ³	ÜL ⁴	PIONEER (BLU-285-2203) [7]	ITT	Placebo	Avapritinib	212	-9,2 vs -15,6 ⁵ p < 0,003	0 vs 54 p < 0,001	n. e. ⁶	PIONEER (BLU-285-2203), Dossier	Per Protocol	Placebo	Avapritinib	192	-9,3 vs -16,8 p = 0,002	0 vs 53,7 p < 0,001	n. e.	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	TSS ²	Serum-Tryptase ³	ÜL ⁴																									
PIONEER (BLU-285-2203) [7]	ITT	Placebo	Avapritinib	212	-9,2 vs -15,6 ⁵ p < 0,003	0 vs 54 p < 0,001	n. e. ⁶																									
PIONEER (BLU-285-2203), Dossier	Per Protocol	Placebo	Avapritinib	192	-9,3 vs -16,8 p = 0,002	0 vs 53,7 p < 0,001	n. e.																									

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Avapritinib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Aufgrund des Orphan-Drug-Status hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Standard ist eine Symptom-orientierte und supportive Therapie. Diese muss in beiden Armen durchgeführt werden. Der Ansatz einer Placebo-kontrollierten Studie ist korrekt.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung ist die Studie PIONEER. Sie bestand im Teil 1 aus einer randomisierten Phase-II-Studie mit 4 Armen zur Dosisfindung (25 mg, 50 mg, 100 mg). Teil 2 ist Basis des Dossiers. Die Randomisierung erfolgt 2:1 zugunsten des Verum-Armes. In Teil 3 wurden Pat. nach Abschluss von Teil 1 und Teil 2 aufgenommen. Hier fand ein Crossover von Pat. aus dem Placebo- in den Avapritinib-Arm statt.</p> <p>Daten der Zulassungsstudie wurden publiziert [7].</p>	<p>PIONEER ist eine laufende Phase II-Studie, die in drei Teile gegliedert ist. Im ersten Teil der Studie wurde die Dosis von Avapritinib bestimmt. Der zweite Studienteil umfasst die doppelblinde, randomisierte Studienphase in der Avapritinib gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit Best-Supportive-Care (BSC), über 24 Wochen verglichen wurde. Im dritten Teil der Studie wird die Langzeitsicherheit untersucht. Die Studie wird an 42 Studienzentren in Europa und Nordamerika durchgeführt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wird der zweite Studienteil herangezogen. [...]</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist grundsätzlich ein relevanter Parameter. Allerdings haben Pat. mit ISM eine lange Lebensdauer, die sich nur im Falle einer Krankheitsprogression von der der gesunden Normalbevölkerung unterscheidet, so dass die Erhebung dieses Endpunktes eine sehr lange Laufzeit der Studie erfordert. In PIONEER wurde in Teil 3 ein Crossover ermöglicht. Zum Zeitpunkt der Publikation hatten 26 Pat. aus dem Placebo-Arm in der Folge Avapritinib erhalten.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Symptomatik</p> <p>Zur Erfassung des Einflusses von Avapritinib auf die Symptomatik wurde der Total Symptom Score verwendet. Pat. mit unkontrollierter Symptomatik (Einschlusskriterium für die PIONEER Studie war ein TSS > 28) unter optimaler supportiver Therapie wurden in die Studie aufgenommen. Primärer Endpunkt war mittlere Veränderung des ISM-SAF Total Symptom Score (TSS) vom Ausgangspunkt bis zu Woche 24, in Protokoll und Dossier als C7D1 bezeichnet.</p> <p>Avapritinib führte zu einer signifikanten Senkung der Symptomlast mit -9,3 vs -16,8 (p = 0,002) in der per Protokoll behandelten Patientenpopulation. Der Unterschied in der Gesamtstudie war identisch.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Analysen zur ITT-Population herangezogen. Es liegen Responderanalysen zum Anteil der Personen mit einer Verbesserung um mind. 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 sowie Analysen der kontinuierlichen Daten zum individuellen (schwersten) Leitsymptom und (schwersten) Leitdomäne/-symptomcluster vor.</p> <p>Die Responderanalyse des ISM-SAF zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied im</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Hautdomänen-Symptomscore zugunsten von Avapritinib. Der ISM-SAF Gesamtscore sowie die Domänen „gastrointestinale Symptome“ und „neurokognitives Symptomcluster“ weisen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf.</p> <p>In der Analyse des individuell bestimmten Leitsymptoms und der Leitdomäne werden vom pharmazeutischen Unternehmer Mittelwertdifferenzen sowie Hedges' g vorgelegt. Sowohl das Leitsymptom als auch die Leitdomäne zeigen eine signifikante Verbesserung der Mittelwertdifferenz im Avapritinib-Arm. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) der Leitdomäne liegt außerhalb der Irrelevanzschwelle (-0,2 bis 0,2), sodass der Effekt als klinisch relevant eingestuft wird. Für das Leitsymptom trifft dies nicht zu, damit lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass der beobachtete Effekt für das Leitsymptom klinisch relevant ist.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 2. Objektive Krankheitsparameter</p> <p>Tryptase:</p> <p>Ein geeigneter objektivierbarer Laborparameter zur Bestimmung und zum Monitoring der Krankheitsaktivität ist die Serumtryptase. Diese korreliert allerdings im Hinblick auf die erhobenen Absolutwerte nicht mit der Symptomschwere. Patienten, die unter Avapritinibtherapie einen Abfall der Serumtryptase aufweisen, zeigen allerdings eine korrelierende Symptomlastreduktion. Die Serumtryptase wurde durch Avapritinib signifikant gesenkt.</p> <p>KIT D816V Mutationslast</p> <p>In der Avapritinibgruppe wurde im Vergleich zu Placebo ein relevanter Abfall der <i>KIT</i> D816V Mutationslast im peripheren Blut um $\geq 50\%$ bis Woche 24 erreicht (68% vs 6%).</p> <p>Knochenmarkinfiltration</p> <p>Eine entsprechende Reduktion der Knochenmarkinfiltration durch Mastzellen um $\geq 50\%$ bis zum Zeitpunkt Woche 24 wurde im Avapritinibarm ebenfalls häufiger erreicht als im Placebo-Arm (53% vs 23%).</p> <p>Die letztgenannten Daten entsprechen einer relevanten Krankheitsmodulation durch Avapritinib. Die bisherige Dauer der Nachbeobachtungszeit lässt dabei allerdings noch keinen Schluss im</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hinblick auf weitere klinisch relevante Krankheitsparameter wie Entwicklung von Osteoporose-/penieoder Übergang in eine fortgeschrittenere SM Form (SSM, AdvSM) zu.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Avapritinib nach § 35a SGB V.
	<p>4. 3. 2. 3. Endpunkt Nebenwirkungen</p> <p>Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten in beiden Studienarmen gleich häufig auf (21,3 vs 21,1%). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Rötung (Hitzewallungen), Ödeme, Schlafstörungen und eine erhöhte alkalische Phosphatase. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag unter Avapritinib bei 2,1% gegenüber 1,4% im Placebo-Arm.</p>	Für SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.
	<p>4. 3. 2. 4. Endpunkt Lebensqualität</p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden mit dem generischen SF-12-Fragebogen und dem Mastozytose-spezifischen Instrument MC-QoL erhoben. Im SF-12 fanden sich Unterschiede bei physischen und mentalen Faktoren, die Unterschiede waren deutlicher im Avapritinib-Arm.</p> <p>Im MC-QoL fanden sich signifikante Unterschiede zugunsten von Avapritinib bei allen Items einschl. körperlicher Symptomatik, sozialem Leben, psychischen Faktoren und Emotionen.</p>	<p><u>Short Form-12 Health Survey Version 2 (SF-12)</u></p> <p>[...]</p> <p>Für die Nutzenbewertung werden die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Responderanalysen zur ITT-Population herangezogen. Diese beziehen sich auf den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 9,1$ Punkten in der PCS bzw. einer Verbesserung um $\geq 8,5$ Punkten in der MCS zu Woche 24.</p> <p>Die Responderanalyse des SF-12 zeigt für die PCS einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Avapritinib. Für die MCS zeigte sich kein signifikanter Unterschied.</p> <p><u><i>Mastocytosis Quality of Life Questionnaire (MC-QoL)</i></u></p> <p>[...]</p> <p>Für die Nutzenbewertung werden die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Analysen der kontinuierlichen Daten mit Hedges' g für die ITT-Population herangezogen.</p> <p>Für Avapritinib zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Mittelwertsdifferenzen des Gesamt- sowie der Domänenscores. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch innerhalb der Irrelevanzschwelle (-0,2 bis 0,2), sodass nicht mit hinreichender Sicherheit ableitet werden kann, dass der beobachtete Effekt klinisch relevant ist.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 4. Bericht des G-BA</p> <p>Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Beim Endpunkt ‚Serumtrypsin‘ wird die Patientenrelevanz in Frage gestellt. Der Bericht enthält keinen Vorschlag zur Quantifizierung des Zusatznutzens.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>5. Kombinationstherapie</p> <p>Avapritinib wird als Monotherapie eingesetzt.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>6. Diskussion</p> <p>Die indolente Mastozytose ist eine aufgrund der Mastzellmediator vermittelten Symptomatik bei einem relevanten Patientenanteil sehr belastende Erkrankung, die zu einer deutlichen Reduktion der Lebensqualität und Einschränkungen im psychosozialen Bereich führt. Deshalb ist ein Studiendesign mit dem primären Endpunkt der Reduktion der Symptomlast sehr zu begrüßen, zumal objektiv messbare Parameter wie Mutationslastreduktion, Trypsinreduktion oder die Reduktion des Knochenmarkbefalls durch Mastzellen nicht mit der Symptomausprägung korrelieren. Die klinisch relevante Reduktion der Belastung durch die ISM-assoziierten Symptome konnte in der Studie mittels eines standardisierten Fragebogens, der die verschiedenen Bereiche der Symptome (gastrointestinale Beschwerden, Hautsymptome, neurologisch/psychiatrische Beschwerden, Knochenbeschwerden) beleuchtet hat, gezeigt werden. Durch die häufig fehlende Korrelation objektiver Krankheitsparameter mit der Symptomlast, die für einige Patienten mit</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einer massiven Einschränkung der Lebensqualität inklusive sozialer Isolation und Arbeitsunfähigkeit einhergehen kann, ist ein entsprechender Fokus auf eine Symptomverbesserung essentiell. Gleichzeitig ist die Objektivierbarkeit des Ansprechens dadurch erschwert. Dieser Problematik wird durch das Doppelblind-Studiendesign Rechnung getragen</p> <p>Tatsächlich zeigt sich zu Beginn der Therapie sowohl im Plazebo- als auch im Verumarm eine Reduktion der Symptomlast, die aber im weiteren Verlauf auf den Verumarm begrenzt bleibt und sich kontinuierlich im Sinne einer Symptomverbesserung mit zunehmender Dauer der Therapie weiter bessert.</p> <p>Die objektivierbaren sekundären Endpunkte Tryptasereduktion, Abfall der Knochenmarkinfiltration und der KIT Allellast wurden in der Studie ebenfalls erreicht. Durch die vergleichsweise niedrigen Ausgangswerte der einzelnen Parameter im Vergleich zur fortgeschrittenen SM ist eine Reduktion schneller erreichbar als in der Zulassungsstudie bei der fortgeschrittenen Erkrankung. Hier bleibt zum aktuellen Zeitpunkt die Frage offen, ob eine Reduktion eines dieser Parameter eine entsprechende klinische Relevanz zeigt, da die Symptomlast häufig nicht mit diesen Parametern assoziiert ist. Der erkrankungsmodulierende Effekt im Sinne einer Mastzellreduktion könnte sich allerdings langfristig positiv auf langfristige Komplikationen der ISM wie Osteoporose und/oder Hyponopteraallergien auswirken.</p> <p>Eine komplette, dauerhafte Remission der Erkrankung erscheint mit der vorliegenden Therapie nicht möglich, eine Dauertherapie erscheint daher notwendig. Aus den vorliegenden Studiendaten</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>lassen sich keine Daten zur Langzeittoxizität ableiten, die bei potentiell normaler Lebenserwartung jedoch wünschenswert wären.</p> <p>Potentiell lebensbedrohlich ist das Erleiden von anaphylaktischen Reaktionen bei Patienten mit ISM, somit stellt die Prävention von anaphylaktischen Ereignissen einen wichtigen Punkt dar. Neben der Vermeidung von Triggerfaktoren gibt es derzeit kein Medikament, welches entsprechende Ereignisse sicher vermeiden kann. Die Zulassungsstudie war diesbezüglich ebenfalls nicht gepowert, was die Frage offenlässt, ob eine entsprechende Behandlung mit Avapritinib diese schwerwiegende Krankheitskomplikation reduzieren kann, s.o.</p> <p>Osteoporotische Sinterungsfrakturen stellen bei der ISM eine ebenfalls häufig folgenreiche Komplikation dar, die bisherige Prävention liegt in einer regelmäßigen Überprüfung der Knochendichte sowie, im Falle einer reduzierten Knochendichte, der Gabe von Vitamin D und osteoanabolen/antiresorptiven Therapien. Pathophysiologisch ist eine Degranulation von Mastzellen im Knochenmark für die Verminderung der Knochendichte verantwortlich. Auch hier gibt es bisher keine Daten zum Nutzen der Avapritinibtherapie in diesem Kontext, so dass auch diese Komplikation durch die zielgerichtete Medikation bislang nicht sicher adressiert wird, s.o.</p> <p>Ein relevanter Anteil symptomatischer Patienten mit ISM kann durch die Gabe antihistaminerges Basistherapeutika (H1/H2-Blocker, Mastzellstabilisatoren wie Cromoglycinsäure oder Ketotifen) oder durch die Hinzunahme von topischen oder systemischen Steroide suffizient behandelt werden Die Dosis der dabei verwendeten Basistherapeutika überschreitet dabei häufig die verschreibungsfähige Dosis, auch wird in seltenen Fällen eine Rotation der Medikation durch</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Tachyphylaxie notwendig. Gleichzeitig bleibt ein Teil der Patienten beschwerdebehaftet, nicht selten dadurch auch arbeitsunfähig. Die suffiziente und dauerhafte Reduktion von stark einschränkenden klinischen Symptomen wie z.B. paroxysmale häufige Diarrhoen und Lebensmittelunverträglichkeiten, sowie ggf. eine Wiedereingliederung in die Arbeitswelt bei hochsymptomatischen Patientinnen und Patienten ist daher ein erstrebenswertes Ziel für dieses Patientenkollektiv. Die Belastung von Patienten durch den Hautbefall und damit assoziierte Symptome wie Flush, Juckreiz u.a. wird durch Avapritinib ebenfalls eindrucksvoll gebessert. Durch die Zulassung von Avapritinib bei der ISM wird diesem Zustand Rechnung getragen. Eine Eradikation der Erkrankung ist durch die Therapie nicht möglich, so dass eine Dauertherapie häufig notwendig ist. Auch wenn weitere erstrebenswerte therapeutische Ziele bisher nicht sicher durch die Medikation adressiert werden konnten, sehen wir in der Gesamtschau einen relevanten Nutzen der Behandlung von Patienten mit ISM die unter einer – z. T. sehr polypharmazeutischen – Therapie keine adäquate Symptomreduktion oder –freiheit erreichen.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-28. [DOI:10.1182/blood.2022015850](https://doi.org/10.1182/blood.2022015850)
2. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-19. [DOI:10.1038/s41375-022-01613-1](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1)
3. Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. *Hemasphere* 2021;5(11):e646. [DOI:10.1097/HS9.0000000000000646](https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000646)
4. Valent P, Akin C, Sperr WR, et al. New Insights into the Pathogenesis of Mastocytosis: Emerging Concepts in Diagnosis and Therapy. *Annu Rev Pathol*. 2023;18:361-86. [DOI:10.1146/annurev-pathmechdis-031521-042618](https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-031521-042618)
5. Erben P, Schwaab J, Metzgeroth G, et al. The KIT D816V expressed allele burden for diagnosis and disease monitoring of systemic mastocytosis. *Ann Hematol*. 2014;93(1):81-8. [DOI:10.1007/s00277-013-1964-1](https://doi.org/10.1007/s00277-013-1964-1)
6. Schwaab J et al.: Systemische Mastozytose, ONKOPEDIA, Januar 2024. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mastozytose-systemische/@@guideline/html/index.html>
7. Gotlib J, Castells M, Elberink HO et al.: Avapritinib versus Placebo in Indolent Systemic Mastocytosis. *NEJM Evid Jun* 2023. DOI: [10.1056/EVIDoa2200339](https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200339)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Avapritinib (D-1011)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 6. Mai 2024

von 15:30 bis 16:25 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Blueprint Medicines GmbH:**

Frau Dr. Silies

Frau Dr. Haeger

Herr Dr. von Poblitzki

Herr Herold

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr PD Dr. Panse

Herr Prof. Dr. Reiter

Angemeldeter Teilnehmender für die **Charité – Universitätsmedizin Berlin Institut für Allergieforschung IFA:**

Herr PD Dr. Siebenhaar

Angemeldeter Einzelsachverständiger:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Meyer

Herr Veit

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es ist Montagnachmittag und Anhörungstag.

Wir sind jetzt bei der Anhörung zu Avapritinib, ein Orphan zur Behandlung der indolenten systemischen Mastozytose, ISM, mit mittelschweren bis schweren Symptomen. Basis der heutigen Anhörung ist das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die darauf beruhende Bewertung der Fachberatung Medizin des G-BA vom 2. April dieses Jahres.

Schriftliche Stellungnahmen haben wir dazu bekommen vom pharmazeutischen Unternehmer Blueprint Medicines GmbH, außerdem von der Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, von Herrn PD Dr. med. Frank Siebenhaar vom Institut für Allergieforschung an der Charité-Universitätsmedizin Berlin, dann vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V., BPI, und vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller, vfa.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für Blueprint, sind Frau Dr. Silies, Frau Dr. Haeger, Herr Dr. von Poblitzki und Herr Herold anwesend. Für die DGHO sind Herr Professor Dr. Reiter und Herr PD Dr. Panse zugeschaltet. Herr PD Dr. Siebenhaar ist zugeschaltet. Außerdem ist Herr Professor Wörmann als Einzelsachverständiger zugeschaltet. Herr Meyer und Herr Veit vom BPI sind zugeschaltet. Und Herr Dr. Rasch vom vfa ist immer noch treu dabei. Dann haben wir alle an Bord.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, kurz die wesentlichen Punkte darzustellen. Danach werden wir die Frage- und Antwortrunde beginnen. Wer macht das für Blueprint?

Frau Dr. Silies (Blueprint Medicines GmbH): Ich werde das übernehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar. Bitte schön, Frau Silies.

Frau Dr. Silies (Blueprint Medicines GmbH): Vielen Dank für die freundliche Begrüßung und die einführenden Worte, Herr Professor Hecken. Sehr geehrte Damen und Herren! Wie Sie gerade gehört haben, geht es heute um das Orphan Drug Avapritinib mit dem Handelsnamen Ayyvakyt in der Behandlung der indolenten systemischen Mastozytose mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann. Es handelt sich um eine Indikationserweiterung, die von der EMA am 11. Dezember 2023 zugelassen wurde.

Bevor ich weitermache, stelle ich mich kurz vor und bitte meine Kollegen, wenn Sie, Herr Professor Hecken, erlauben, sich ebenfalls kurz vorzustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Dr. Silies (Blueprint Medicines GmbH): Mein Name ist Hedwig Silies. Ich bin Mitglied der Geschäftsführung von Blueprint Medicines Deutschland und leite den Bereich Marktzugang.

Herr Dr. von Poblitzki (Blueprint Medicines GmbH): Mein Name ist Andreas von Poblitzki. Ich bin für Blueprint Medicines Deutschland als Geschäftsführer tätig.

Frau Dr. Haeger (Blueprint Medicines GmbH): Guten Tag! Mein Name ist Michaela Haeger. Ich leite als Medizinische Direktorin die Abteilung Medical Affairs bei Blueprint Medicines in Deutschland.

Herr Herold (Blueprint Medicines GmbH): Guten Tag! Mein Name ist Marcel Herold. Ich arbeite in der Marktzugangsabteilung bei Blueprint Medicines in Deutschland, und ich war für die Erstellung des vorliegenden Dossiers zuständig.

Frau Dr. Silies (Blueprint Medicines GmbH): Vielen Dank euch. – Im nun Folgenden gehe ich auf die Erkrankung der indolenten systemischen Mastozytose, ISM abgekürzt, die Diagnose und die Behandlungsoptionen sowie auf Avapritinib als neue Therapieoption ein.

Die indolente systemische Mastozytose ist eine sehr seltene und heterogene Erkrankung hämatologischen Ursprungs mit vielfältigen Symptomen. Bei fast allen Patienten liegt eine aktivierende KIT-Mutation vor. Diese führt zur Rezeptoraktivierung mit einer vermehrten Ansammlung von atypischen Mastzellen im Knochenmark, in der Haut, in verschiedenen Organen wie Magen-Darm, Knochen und Nerven.

Die vielen unterschiedlichen klinischen Symptome der ISM entstehen durch die Mediatoren, die in den vielen atypischen Mastzellen gespeichert sind und ausgeschüttet werden. Zu den Symptomen gehören beispielsweise Hautprobleme wie Juckreiz, Rötung, Schwellung, Beschwerden in den Knochen wie Osteoporose und Wirbelfrakturen, gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Krämpfe. In Einzelfällen kommt es zu lebensbedrohlichen Zuständen wie zum Beispiel zum anaphylaktischen Schock. Zudem treten neurokognitive Beschwerden auf wie Abgeschlagenheit, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Depressionen. Wie Sie hören: Das ist alles andere als indolent. Die Unvorhersehbarkeit, die unzuverlässige Funktionsfähigkeit sowie die Vielfalt der Quellen und Symptomatik führen bei den Patienten zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität.

Die Diagnose der ISM erfolgt aufgrund des sehr diffusen Erscheinungsbildes der Erkrankung oft verzögert. Es kann qualvolle Jahre dauern, bis der Patient weiß, was er hat.

Die aktuell vorhandenen Therapieoptionen zur Behandlung der Patienten mit ISM sind, wie in der DGHO-Leitlinie beschrieben, stark limitiert. Es gibt bislang nur symptomatisch wirksame Medikamente, zum Beispiel Protonenpumpenhemmer gegen die Magen-Darm-Beschwerden, Steroide zur Linderung der Hautsymptomatik, Diphosphate bei Osteopenie und Osteoporose usw. Zielgerichtete Therapien standen bislang nicht zur Verfügung. Damit ist der therapeutische Bedarf an hoch selektiven auf die spezifische Mutation zielgerichteten Therapieoptionen sehr groß.

Avapritinib als neue Therapieoption. Mit Avapritinib steht für diese Patienten und die behandelnden Ärzte nun erstmals eine hoch selektive, auf die KIT-D816V-Mutation zielgerichtete, spezifisch wirksame Therapie zur Verfügung. Diese kann den hohen therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet decken.

Die Daten aus der PIONEER-Studie, die die Basis der Zulassung von Avapritinib sind und auch für die Zusatznutzenbewertung herangezogen wurden, belegen, dass Avapritinib wirkt. Patienten sprechen gut auf die Therapie mit Avapritinib an. Die Ergebnisse des primären Endpunkts, des Total Symptom Scores als ein Gesamtsymptom-Score, für dessen Bestimmung die Patienten täglich ihre Symptomlast über elf verschiedene spezifische Symptome erfasst haben, zeigten über den Studienverlauf in der vorgelegten randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie signifikante Behandlungseffekte. Mit fünf weiteren Fragebögen wurden die Lebensqualität und die Morbidität von den Patienten erfasst. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Morbidität mit Avapritinib deutlich reduziert wird und dass die Lebensqualität der Patienten unter Therapie mit Avapritinib deutlich verbessert wird.

Die krankmachende mutierte Mastzelle wird in der Anzahl reduziert. Die KIT-D816V-Mutationslast und die Serum-Tryptase, beides Marker für diese Erkrankung, werden ebenfalls reduziert. Und Avapritinib erweist sich in der Anwendung in diesem Indikationsgebiet als gut verträglich und sicher.

Zusammengefasst: Avapritinib bietet mit der Einnahme von einer Filmtablette pro Tag die erste zielgerichtete, krankheitsmodifizierende, hoch wirksame Therapieoption für Patienten mit ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, die mit symptomatisch wirksamen

Therapien nicht kontrolliert werden können, mit einer beträchtlichen Verbesserung der Symptomatik und einer beträchtlichen Verbesserung der Lebensqualität bei guter Verträglichkeit und Sicherheit.

Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren, damit schließe ich meine Ausführungen, bedanke mich für Ihr Zuhören und freue mich auf die Diskussion. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Silies, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Sie, Frau Silies, hatten es auch schon angesprochen. Wir haben eine Reihe von potenziellen Therapieoptionen, die, ich sage mal, die Symptomatik bekämpfen. Wir haben von den Klinikern in der Stellungnahme und in den Darlegungen gelesen, dass sie einen relevanten Nutzen von Avapritinib für solche Patientinnen und Patienten mit ISM sehen, die unter einer Therapie, die ja unterschiedlichster Natur sein kann, keine adäquate Symptomreduktion oder Symptombefreiheit erreichen. Frau Silies hat gerade ein paar Beispiele genannt. Können Sie uns vielleicht doch noch ein bisschen genauer darlegen, für welches Patientenkollektiv in der klinischen Versorgungspraxis aus Ihrer Sicht eine Behandlung mit Avapritinib sinnvoll erscheint? Oder kann man das so sauber nicht differenzieren? Das ist für mich so ein bisschen offengeblieben. Wer könnte uns dazu etwas sagen? – Bitte Wortmeldung im Chat oder durch Handaufheben, wobei ich sagen muss, dass ich nicht alle sehen kann. – Ich sehe jetzt Herrn PD Dr. Siebenhaar; er hat sich als Erster gemeldet.

Herr PD Dr. Siebenhaar (Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Allergieforschung IFA): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich fange gerne mal an. Es ist so, dass wir in unseren Zentren, die für die Diagnose und Behandlung dieser Krankheit spezialisiert sind, Patienten über viele Jahre betreuen. In den vergangenen Jahren haben wir eben auch eine Vielzahl Patienten gesehen, die unter Verwendung multipler Ansätze und auch kombinierter Ansätze in symptomatischen Therapien eben keine ausreichende Symptomkontrolle erfahren.

Man kann einen Maßstab anlegen, wenn man das möchte. So wie in der Studie verwendet, haben wir im Alltag Instrumente, mit denen wir Beschwerdestärke, Einschränkung der Lebensqualität, Kontrolle der Erkrankung mit krankheitsspezifischen Patient Reported Outcomes messen können. Wann immer uns diese Tools anzeigen, dass trotz ausgereizter symptomatischer Therapie signifikante Beschwerden vorliegen, wären dies Patienten, die für eine Therapie mit Avapritinib infrage kommen – auch genau das Kollektiv, das in der Studie untersucht wurde –, die hier über die symptomatische Therapie hinaus Benefit für die Patienten gezeigt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Siebenhaar. Ergänzungen? – Ja, ich sehe jetzt, dass sich Herr Dr. Panse meldet. Bitte schön.

Herr PD Dr. Panse (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie): Ich möchte das nur unterstützen. Wenn man es herunterbrechen möchte, so ganz vereinfacht, dann schätze ich, dass ungefähr ein Drittel der Patientinnen und Patienten, die wir so in unserer Betreuung haben, tatsächlich sehr davon profitieren würde. Das sind erfahrungsgemäß die Patientinnen und Patienten, die klassische Mastzell-assoziierte Beschwerden haben, die wirklich eindrücklich auch klar sind, also: Durchfall, Bauchschmerzen, Hautbefall. Alle diese Dinge sprechen wirklich signifikant und klinisch valide an.

Schwieriger, finde ich, wird es in der Beurteilung von so Dingen wie Fatigue oder Brain Fog, die so ein bisschen mischmaschig sind, von denen man auch immer nicht so ganz genau sagen kann, ob sie auf die Mastozytose oder auf die möglicherweise lange – wie soll ich sagen? – inadäquat behandelbare Krankheitslast, die die Patientinnen und Patienten erfahren, zurückzuführen sind. Aber ganz Pi mal Daumen, sozusagen für das Allgemeinverständnis würde ich sagen, dass ein Drittel unserer Patientinnen und Patienten sehr von dieser Therapie profitieren kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Panse. – Herr Professor Reiter.

Herr Prof. Dr. Reiter (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie): Ich möchte mich einfach auch noch einmal melden. Ich bin jetzt die Nummer drei der Kliniker. Zwei von mir sehr geschätzte Kollegen haben jetzt schon das Wort ergriffen.

Ich will vielleicht nur noch einmal kurz darauf eingehen, dass es sich bei dieser Erkrankung ja um eine Erkrankung handelt, die rein formal die Lebenserwartung nicht oder nicht sonderlich beeinträchtigt, aber Patienten durch die Krankheit wirklich über viele Jahre und auch zunehmend von diesen vor allen Dingen auch die Lebensqualität stark einschränkende Symptomen tatsächlich erheblich beeinträchtigt sind, also bis zum Verlust des Arbeitsplatzes oder auch sozialer Beziehungen. Ich denke, das, was man bei der Diskussion um die Symptombesserung auch berücksichtigen muss, ist, dass die komplexe Therapie, die wir da machen, auch Nebenwirkungen hat und wir jetzt unter Umständen bei vielen dieser Patienten mit Avapritinib die Möglichkeit haben werden, von der komplexen Therapie durchaus wegzukommen und auch die Kombinationstherapien einzuschränken.

Das sind natürlich absolut individuelle Entscheidungen; aber das ist für eine Vielzahl der Patienten extrem wichtig. Zum Beispiel sind diese H1-Blocker, also Histamin-Blocker, häufig mit einer starken Müdigkeit einhergehend. Vielen Patienten wäre sehr geholfen, wenn man zum Beispiel solche Medikamente reduzieren kann. Also es geht nicht nur um eine tatsächliche Verbesserung der Symptomatik, sondern in zweiter Linie um Reduktion von anderen Medikamenten.

Wenn ich vielleicht kurz noch einen ganz kleinen dritten Punkt ansprechen darf: Die Reduktion der Krankheitsparameter war ja nicht Ziel dieser Studie, aber im Langzeitverlauf rechnen wir schon auch damit, dass zum Beispiel so Dinge wie die Mastzellen im Knochenmark oder auch in Organen durch das Medikament reduziert werden. Wir hoffen schon, dass wir dann auch im langfristigen Bereich also nicht nur Besserung, sondern tatsächlich auch Stabilisierung dieser Symptome und vielleicht sogar ein komplettes Verschwinden dieser Symptomatik sehen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Reiter. – Ich habe jetzt drei Wortmeldungen notiert. Zuerst Frau Teupen, Patientenvertretung, dann Frau Weckwerth, KBV, und dann Frau Hegmann von der Selbsthilfe-Patientenvertretung. – Bitte schön, Frau Teupen.

Frau Teupen (Patientenvertretung): Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie hatten die Daten des SF-12 erst mal nur deskriptiv dargestellt. Daten wurden nachgereicht. Vielleicht können Sie noch etwas zu den Ergebnissen sagen.

Eine weitere Frage habe ich an den pharmazeutischen Unternehmer zu dem Endpunkt Mastozytose der Haut. Sie haben das durch die Patienten freiwillig erheben lassen und nur die Hälfte, glaube ich, hat diesen Endpunkt wahrgenommen durch fotografisches Verfahren. Vielleicht können Sie einmal sagen, warum Sie das auf diese Art und Weise getan haben.

Vielleicht können die Fachexperten zu der Relevanz der Hautproblematik noch etwas sagen. Das wäre uns noch wichtig. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Zuerst antwortet der pU, und danach bekommt Herr Siebenhaar – er hat sich beim Stichwort Hautsymptomatik bewegt – das Wort. Wer sich zuerst bewegt, hat verloren.

Zuerst antwortet der pU. Wer möchte? – Ich kann nicht sehen, wer sich gemeldet hat.

Herr Herold (Blueprint Medicines GmbH): Ich würde gerne zum SF-12 sagen: In der Tat, wir hatten Time-to-Event-Analysen für den SF-12 vorgelegt. Wir haben zur Stellungnahme den Anteil an Respondent für die PP-Population sowie die Intention-to-treat-Population

nachgereicht, und wir sehen bei beiden statistisch signifikante Effekte für Avapritinib, was auf die Zielgerichtetheit der Therapie zurückzuführen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Siebenhaar, bitte.

Herr PD Dr. Siebenhaar (Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Allergieforschung IFA): Ich habe mich als Erster bewegt, weil ich ja auch der Dermatologe und Allergologe unter den Anwesenden bin. Also: Die Symptome die Haut betreffend sind ein ganz dramatischer Aspekt für die Patienten, die betroffen sind. Es betrifft nicht alle Patienten mit Mastozytose, aber 85 Prozent haben einen Hautbefall. Und in 30 Prozent dieser Fälle ist der Hautbefall auch stark.

Die Mastozytose verursacht lebenslang bestehende, hyperpigmentierte und somit auch entstellende und auch sozial impact-reiche Hautveränderungen, die wir bisher nur betrachten, aber mit keiner Therapie entgegenwirken konnten. Wie bei anderen Hauterkrankungen, beispielsweise der chronischen Schuppenflechte oder der atopischen Dermatitis, bei denen wir auch sehr aggressiv gegen diese Hautveränderungen vorgehen, weil wir wissen, welchen psychosozialen Einfluss sie auf das Leben der Patienten haben, ist das bei der Mastozytose auch. Avapritinib ist tatsächlich die erste Therapie, unter der eine Reduktion dieser Hautveränderungen bis hin zum Verschwinden dieser Hautveränderungen, die vorher jahrzehntelang stationär und unverändert auf der Haut sichtbar waren, erreicht werden kann. Also so gesehen ist der Aspekt „Haut“ ein sehr wichtiger Aspekt der Erkrankung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Siebenhaar. – Frau Teupen, ist Ihre Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Teupen (Patientenvertretung): Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wir haben jetzt gehört, wie wichtig die Haut ist. 85 Prozent der Patienten sind betroffen. Jetzt haben Sie ja den Endpunkt erhoben. Einmal wird ja kritisiert, dass die Patientenrelevanz unklar ist, aber natürlich auch, dass die Erhebung auf freiwilliger Basis geschah. Nur die Hälfte der Patienten haben das gemacht. Können Sie uns noch die Rationale dafür sagen? Warum haben Sie diesen Weg gewählt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Teupen. – Wer macht das für Blueprint?

Frau Dr. Silies (Blueprint Medicines GmbH): Wir haben den ISM-SAF als Fragebogen mit den elf Symptomen täglich von den Patienten ausfüllen lassen. Da sind auch Fragen zur Symptomlast der Haut enthalten; die Haut war eine Domäne. Und zu diesem Fragebogen haben wir fünf weitere Lebensqualitätsfragebögen von den Patienten ausfüllen lassen. Vor dem Hintergrund und vor dem, was Herr Siebenhaar gerade schon beschrieben hat, haben wir diese Frage zu den Symptomen an der Haut, zu denen Fotos von der Haut gemacht wurden, freiwillig erheben lassen. Die Information ist für uns zusätzlich wertvoll. Wir haben aber Informationen über die Symptomlast der Haut auch über den ISM-SAF vorliegen. Das ist der Hintergrund. Frau Teupen, klärt das Ihre Frage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Silies. – Frau Teupen, okay?

Frau Teupen (Patientenvertretung): Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO): Darf ich dazu vielleicht als Studienbeteiligter auch noch einmal etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO): Ich versuche, mich ganz kurzzufassen. Es ist so: Wir mussten da schon einen Kompromiss schließen. Es mag nicht jeder Patient seinen kompletten Körper fotodokumentieren lassen. Wir haben mit dem Fragebogen natürlich versucht, das bestmöglich abzudecken, und haben letztendlich diese Fotodokumentation erhalten. Ich war sehr froh, dass das auf freiwilliger Basis geschehen ist. Eine Pflicht wäre unter Umständen ein Grund dafür, dass ein Patient nicht in die Studie aufgenommen werden möchte. Ich finde, es

war sehr wohlüberlegt, es anhand der Fragebögen möglichst umfassend zu erfassen, die Bilddokumentation aber freiwillig zu stellen. Wir haben diese von mindestens von 50 Prozent der Patienten. Da zeigt sich die Besserung auch. Ich habe das eigentlich als ziemlich patientenfreundlich empfunden, muss ich sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor. – Jetzt erhält als Nächste Frau Weckwerth von der KBV das Wort. Dann sind Frau Hegmann, Patientenvertretung, und Herr Annacker, GKV-SV, an der Reihe.

Frau Dr. Weckwerth (KBV): Hallo! Ich habe zwei Fragen an die Kliniker. Einmal geht es um den primären Endpunkt. Das war ja die mittlere Veränderung des ISM-SAF. Ich möchte einmal nachfragen: Herausgekommen ist ja jetzt, dass dieser bei Avapritinib im Mittel um 6,5 Punkte besser liegt. Wie wird das klinisch für den Patienten eingeschätzt? Wie bedeutsam ist diese Veränderung tatsächlich?

Meine zweite Frage betrifft die Laborparameter, die jetzt vom FB Med nicht herangezogen wurden. Könnte man sich da noch einmal äußern, ob die Serum-Tryptase zur Therapiesteuerung auch wirklich herangezogen wird? – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Weckwerth. Wer möchte von den Klinikern darauf antworten? – Herr Reiter, Sie hatten die Hand von eben noch oben.

Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO): Es sollen die anderen beiden etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gut. Wir müssen das auch gerecht machen. – Herr Panse übernimmt das und hat das Wort, bitte.

Herr PD Dr. Panse (DGHO): Ich mache es einfach mal. Ich gehe davon aus, dass Herr Siebenhaar noch nachkommentieren wird. – Der Fragebogen mit dem Mittelwert ist ein bisschen gemein, weil er faktisch ja zehn bzw. elf verschiedene Domänen abdeckt; denn bei dem Durchfall müssen Sie letztendlich nicht nur sagen, ob Sie ihn haben und ob er stört, sondern Sie müssen auch noch die Frequenz angeben. Deswegen ist der Mittelwert, finde ich persönlich, nicht so wahnsinnig repräsentativ.

Ich habe es vorhin schon gesagt: Sie haben eine Gruppe von Patientinnen und Patienten, bei denen Sie davon ausgehen können, dass Sie auf die Therapie ansprechen. Das sind diejenigen mit massiven Diarrhöen, von denen Herr Reiter berichtet hat, dass dieser zu sozialem Rückzug führen kann, mit massiven Bauchschmerzen, mit massivem kutanem Befall – alle diese Dinge, die klar Mastzell-gesteuert und -assoziiert sind. Das ist etwas, was sehr schnell und sehr eindrücklich zurückgeht, wenn das Medikament wirksam ist.

Die Dinge, bei denen Sie schwieriger einschätzen können, ob Sie tatsächlich unter der Therapie besser werden, sind solche Fragen wie Brain Fog, Fatigue und andere Dinge, die so ein bisschen weicher sind.

Die klassischen Mastzell-assoziierten Beschwerden nehmen dramatisch und deutlich ab. Wir konnten – wir haben in Deutschland oder, ich glaube, sogar weltweit die meisten Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen – relativ rasch sagen, welcher Patient bzw. welche Patientin unter Placebo und welcher bzw. welche unter Verum war, weil das eigentlich so deutlich ist.

Sie können die Tryptase – das war eine weitere Ihrer Fragen – leider Gottes nicht so gut zur klinischen Steuerung nehmen, weil die Tryptase und die Symptomlast miteinander nicht wunderbar sozusagen referenzierbar sind. Sie haben Leute, die eine hohe Tryptase und auch bei fortgeschrittener Mastozytose wenig Symptome, was die Symptome angeht, die wir jetzt gerade besprechen, haben. Und Sie haben andererseits Leute, die haben geringe Tryptase-Werte. Wofür Sie sie nutzen können, ist: Wenn die Tryptase nach einem Abfall wieder ansteigt, dann spricht das dafür, dass ein gewisser Wirksamkeitsverlust auftritt.

Alle anderen biologischen Parameter wie Mastzellinfiltration im Knochenmark, Mutationslast im Knochenmark sind aufgrund der geringen Infiltration bei der indolenten systemischen Mastozytose leider nicht so gut verwertbar, wie wir das bei der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose sehen, wo das einen dramatischen Impact hat. Aber das sind die Dinge – Herr Reiter hat es vorhin angesprochen –, von denen wir uns natürlich klinisch versprechen, dass sie auf lange Sicht möglicherweise andere Dinge beeinflussen wie beispielsweise die Osteoporose bzw. Osteopenie, die man im Rahmen einer so kurzen Studie nicht großartig verifizieren bzw. analysieren konnte, weil wir dadurch ja eindeutig eine krankheitsmodulierende Therapie haben im Gegensatz zu den ganzen vorangegangenen symptomatischen Therapien. Ich hoffe, das hat die Frage beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Panse. – Gibt es Ergänzungen, Herr Siebenhaar? Sie wurden eben schon als Ergänzender adressiert.

Herr PD Dr. Siebenhaar (Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Allergieforschung IFA): Ich muss gar nicht nachkommentieren. Es ist genau richtig, wie Jens Panse das sagt: Der Mittelwert ist immer ein bisschen schwierig, weil eben nicht alle Patienten alle Beschwerden haben, und im Mittel dann die Beschwerden, die am besten ansprechen, natürlich weniger deutlich hervorkommen.

Ich möchte ergänzen, dass ein guter Parameter, der den Benefit für den individuellen Patienten ja mit anzeigt, ist: dass jetzt nach fast fünfjähriger Studienlaufzeit die allermeisten Patienten, die die Therapie begonnen haben, auch weiterhin auf der Therapie sind. Das spricht erstens für die Sicherheit und zweitens auch für die Tatsache, dass diese Therapie von den allermeisten Patienten als positiv gesehen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt gehe ich zurück zu Frau Weckwerth. Ist Ihre Frage damit beantwortet, oder haben Sie Nachfragen, Frau Weckwerth?

Frau Dr. Weckwerth (KBV): Nein, danke. Vielen Dank. Es war ausreichend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann ist jetzt Frau Hegmann von Mastozytose-info.de, also von der Selbsthilfe, an der Reihe. Bitte schön, Frau Hegmann.

Frau Hegmann (Mastozytose Selbsthilfe Netzwerk e. V.): Guten Tag zusammen! Mein Name ist Nicole Hegmann. Ich selber leide an einer Mastozytose. Alles, was die Herren Kliniker hier gerade gesagt haben, hat so wirklich Bestand. Viele Patienten weisen auch gar nicht unbedingt immer eine Hautproblematik auf, oder die Hautproblematik wird erst im Laufe des Krankheitsverlaufes sichtbar, sprich: Es bilden sich auf einmal Flecken.

Viel schlimmer ist für diese Patienten diese plötzlich auftretende Müdigkeit, die von jetzt auf gleich kommen kann wie komaartiger Schlaf, den sie dringend benötigen, oder diese Durchfälle, wie sie die Kliniker auch gerade erwähnt haben, die von jetzt auf gleich so stark werden können, dass man sich wirklich aus allem zurückzieht.

Hinzu kommt: Wir werden von unserer Gesellschaft eigentlich ausgeschlossen, weil man das einfach nicht versteht, weil man immer denkt, den Patienten geht es gut. Die sehen optisch fast alle gesund aus, es sei denn, sie haben eine sehr stark ausgebildete Mastozytose auf der Haut. Hinzu kommt außerdem, dass sehr viele Gesetzgebungen diese Patienten nicht ernst nehmen. Ich denke, hier mit diesem Präparat haben meine Mitpatienten endlich die Möglichkeit, eine Verbesserung ihrer Symptome zu erreichen und hier auch vernünftig aufgestellt zu werden, damit die Lebensqualität nicht noch weiter abnimmt. Denn Sie müssen sich das so vorstellen: Wenn Sie an einer Mastozytose leiden, haben Sie leider auch immer eine sehr schlechte Lebensqualität; denn Dinge, die vorher gingen, gehen plötzlich nicht mehr.

Jeder von Ihnen ist ziemlich fit, denke ich mal. Ich war mit meinen 52 Jahren leider nicht mehr so fit. Ich brauche zum Beispiel, wenn ich nach unten auf den Boden will, schon Hilfe, wenn ich vom Boden wieder hochkommen will, weil diese Schmerzen im Körper unerträglich sind. Wir erhoffen uns von dieser Therapie wirklich, dass unsere Beeinträchtigungen etwas

aufgehalten werden und wir der Krankheit nicht so hilflos ausgeliefert sind. – Vielen herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Wir nehmen das so zu Protokoll. Das intendierte ja keine Frage. – Jetzt ist der GKV-SV an der Reihe. Herr Annacker, bitte.

Herr Annacker (GKV-SV): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Der Chat im Webex funktioniert bei mir heute mal wieder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das kann passieren.

Herr Annacker (GKV-SV): Schönen guten Tag auch von mir! Ich habe drei Fragen. Die erste Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie hatten sich gerade schon zum SF-12 geäußert. Uns würde noch allgemein interessieren, inwieweit die von Ihnen nachgereichten Daten zur ITT-Population jetzt auch Angaben zur klinischen Relevanz der jeweiligen Effekte mittels entsprechender Responder-Analysen enthalten, welche das Response-Kriterium 15 Prozent der Skalenspannweite haben, bzw. durch Analysen kontinuierlicher Daten mittels SMDs und Hedges g. Diese Frage geht erst einmal an den pharmazeutischen Unternehmer. Dann hätte ich noch zwei Fragen an die Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann machen wir mal die ITT-Population, die 15-Prozent-Schwelle an den pU. Wer beantwortet das?

Herr Herold (Blueprint Medicines GmbH): Wir hatten in der Intention-to-treat-Population die Daten nachgereicht. Hier hatten wir auch nach IQWiG-Methoden-Papier 15-Prozent-Response-Schwellen für die hier vorliegenden Lebensqualitätsbögen nachgereicht. Die waren auch schon in der PP-Population bei Ihnen im Dossier eingereicht. Wir haben das Dossier auch für die Intention-to-treat-Population komplett – Modul 4 – nachgereicht mit jeweiligen Response-Schwellenwert von 15 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Annacker, der FB Med kommt auch gleich noch an die Reihe, aber wenn Sie dazu noch eine Nachfrage haben, bitte. Dann können Sie die beiden Fragen an die Kliniker stellen.

Herr Annacker (GKV-SV): Ich glaube, das wurde jetzt beantwortet. Eine Nachfrage habe ich nicht. – An die Kliniker geht die Frage: Herr Reiter hat es bezüglich der Basistherapie ja schon kurz angesprochen. Uns würde im Detail noch interessieren, wie der Einsatz von Kortikosteroiden im klinischen Alltag als Teil dieser supportiven Basistherapie erfolgt.

Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO): Weil ich direkt angesprochen worden bin, würde ich darauf gerne antworten. Wir bezeichnen das eigentlich als Stufentherapie, also erst die Gabe von H1-/H2-Blocker, dann vielleicht auch noch mal die Gabe von Montelukast oder anderen, allerdings in ihrer Wirksamkeit unsicheren Medikamente. Es geht dann tatsächlich immer mal um die Frage, vor allen Dingen bei gastrointestinalem Befall, ob man den Patienten lokal wirksame Steroide und in letzter Konsequenz auch systemische Steroide gibt.

Das Problem ist, dass diese Medikamente gerade beim Befall des Darms durchaus helfen können. Aber Sie wissen ja selbst, dass man Patienten eigentlich schon mal grundsätzlich wegen allerlei Langzeitnebenwirkungen nicht gerne mit systemischen Steroiden behandelt. Das gilt natürlich auch für Mastozytose-Patienten, auch wenn wir wissen, dass es bei dem einen oder anderen Patienten helfen könnte, wollen wir das absolut vermeiden.

Ein zweites Problem ist übrigens, dass ja ISM-Patienten häufig Osteoporose haben. Und wenn sie Osteoporose haben, dann können Sie ihnen auch keine systemischen Steroide geben. Ich möchte deswegen mal kurz auf einen früher durchgeführten Off-Label-Einsatz auch von Interferon zurückkommen. Also wir haben dann eigentlich eher mal Interferon lieber gegeben als orale Kortikosteroide. Es ist zwar grundsätzlich wirksam, aber wir wollen es absolut vermeiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Reiter. – Herr Siebenhaar, Sie hatten sich auch gemeldet.

Herr PD Dr. Siebenhaar (Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Allergieforschung IFA): Ich habe das ja alles abgenickt und möchte es nur unterstreichen. Das sind ganz wichtige Dinge. Ein Patient mit indolenter systemischer Mastozytose benötigt ja eine lebenslange Therapie. Die Beschwerden gehen nicht von allein weg. Da ist es ganz klar, dass hoch dosierte systemische Steroide, die wirksam wären, keine Langzeitoption zur Behandlung der Patienten darstellen, vor allem nicht – Herr Reiter hat es gesagt – weil viele Patienten eben auch das Risiko einer Osteopenie haben und durch den Einsatz systemischer Steroide noch das Risiko für die Entwicklung einer Osteoporose erhöht wäre. Das ist also obsolet aus meiner Sicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Annacker, bitte.

Herr Annacker (GKV-SV): Also, ich nehme aber mal mit, dass es trotzdem durchaus Teil der Therapie sein kann. – Vielen Dank.

Dann habe ich noch eine letzte Frage, die auch an die Kliniker gerichtet ist. Uns würde interessieren, wie Sie das Nebenwirkungsprofil des Wirkstoffes einschätzen, vor allem auch in Bezug auf das Auftreten von Ödemen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte das beantworten? – Herr Panse.

Herr PD Dr. Panse (DGHO): Ich mache das, weil die Kollegen gerade beantwortet haben. – Herr Reiter und ich als hämatologische Vertreter kennen den Einsatz von Avapritinib auch bei der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose. Die Ödem-Neigung in der 25-Milligramm-Dosierung ist nicht vergleichbar, in keiner Art und Weise.

Wir haben den einen oder anderen Patienten oder eher die eine oder andere Patientin, die unter den 25 Milligramm ein bisschen über Lipödem-Neigung klagt; aber das ist in kein Verhältnis zu setzen zu der Besserung, die die Patientinnen erfahren, die diese Therapie wohl gewählt bekommen. Insofern muss ich sagen, dass die 25 Milligramm wirklich relativ nebenwirkungsarm und geräuschlos an einem vorbeirauschen, ohne das irgendwie beschönigen zu wollen. Also: Es klappt extrem gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Annacker, ist Ihre Frage beantwortet?

Herr Annacker (GKV-SV): Ja. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, Sie haben noch eine Nachfrage an Herrn Panse zur Serum-Tryptase.

Frau Dr. Müller (KBV): Ja, nur ganz kurz noch mal. Sie hatten es eigentlich gesagt, damit es für uns aber noch einmal klar herausgearbeitet ist: Sie hatten wiederholt etwas bekannt, was Sie auch schon in der Stellungnahme geschrieben haben: dass das nicht mit der Symptomlast einhergeht; das ist bekannt. Es ist kein Parameter für die Symptome, dazu gibt es noch andere Instrumente. Aber Sie haben dann im Nebensatz gesagt: Es hat eine Relevanz für die Frage, wie ich mit der Therapie weiter vorgehe. – Also: Wird die Serum-Tryptase zur Therapiesteuerung eingesetzt? Habe ich das richtig verstanden? Sie haben gesagt: Wenn die stark abfällt, dann sehen wir das. – Wir müssen es für unsere Systematik einfach wissen.

Ich habe dann noch eine kurze andere Nachfrage.

Herr PD Dr. Panse (DGHO): Also: Die Korrelation zwischen Tryptase und Symptomlast ist nicht vorhanden; das sei noch einmal ganz klar gesagt. Wir sehen aber mit Verbesserung der Symptomlast im Normalfall auch einen Abfall der Tryptase, auch wenn nicht jedes Symptom – das spiegelt ja die Frage zu dem TSS-Score wider – mit dem Abfall der Tryptase besser wird.

Was die Tryptase aber widerspiegeln kann, ist ein Wirkungsverlust einer Therapie. Wenn Sie einen kontinuierlichen Abfall haben und im Verlauf wieder einen Anstieg hätten, dann geht das manchmal einer Symptomlastverstärkung, die dann damit einhergeht, voraus oder wieder

parallel. Das bedeutet, dass man sie schon auch zur Therapiesteuerung nutzt. Aber wenn Sie heute eine Tryptase von 8 haben, um jetzt mal irgendwas zu sagen, und beim nächsten Mal hätten Sie eine von 12, dann würde das keine Änderung der Therapiesteuerung in irgendeiner Weise hervorrufen. Wenn wir aber von 8 auf 28 gehen und danach auf 58, dann wissen wir, dass irgendetwas im Busch ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO): Ich würde vielleicht noch kurz etwas ergänzen wollen. – Die Tryptase ist einfach ein Parameter, der, wie Herr Panse in seiner ersten Antwort schon sagte, hoch sein kann, während die Krankheitslast oder die Symptomlast niedrig sein kann. Sie kann aber auch niedrig sein, und die Krankheitslast kann hoch sein. Auch das Ansprechen der Tryptase ist nicht immer kongruent mit den Symptomen. Wir haben Patienten, wo Symptome super ansprechen, die Tryptase aber nicht so gut anspricht wie die Symptome. Und trotzdem würden wir dann natürlich die Gabe der Medikamente fortsetzen; denn der Laborwert ist für uns nicht so wichtig wie das klinische Befinden des Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt müssen wir der Reihe nach vorgehen. Frau Müller, ich reihe Sie jetzt hinten ein. Als Erstes kommt jetzt Fachberatung Medizin. Ich habe Frau Gisbert-Miralles gesehen. Danach sind Frau Weckwerth, Frau Göppel und noch mal Frau Müller an der Reihe.

Frau Gisbert-Miralles: Danke schön. – Meine Fragen würden von dem Serum-Tryptase-Wert weggehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, stellen Sie Ihre Frage; denn wir müssen wieder ins System hereinkommen.

Frau Gisbert-Miralles: Okay. – Ich habe eine Frage an die klinischen Experten, und zwar noch einmal zu der ISM-Symptomatik. Und zwar wurde in der Studie PIONEER der ISM-SAF einmal im Rahmen des Screenings zur Studien-Eignung und etwa drei Monate später zur Bestimmung des Baseline-Wertes erhoben. Patientinnen und Patienten mussten während des Screenings ein TSS von mindestens 28 Punkten aufweisen, um in die Studie aufgenommen zu werden. Bei der Baseline-Erhebung lag der TSS-Wert bei 9 Prozent der Patientinnen und Patienten unter 28. Wie konstant ist die Symptomatik bei der indolenten systemischen Mastozytose? Wie oft treten Schwankungen auf und wie hoch ist das Ausmaß der Schwankungen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer kann darauf antworten?

Herr PD Dr. Siebenhaar (Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Allergieforschung IFA): Das kann ich gerne übernehmen. – Der ISM-SAF ist ja wie andere krankheitsspezifische Symptom-Instrumente mit und an Patienten von systemischer Mastozytose entwickelt und validiert worden. Es kommt immer zu gewissen Schwankungen. Der Wert von 28 ist der statistisch errechnete Wert, der am besten mit moderat bis schwerer Krankheitslast assoziiert ist. Einige Schwankungen gibt es wie gesagt, weil die Beschwerden nicht jeden Tag dieselben sind. Wenn Sie sich aber diese Patient-Reported-Outcome-Parameter im Mittel in der „Test-Retest“-Reliabilität ansehen, dann sehen Sie: Das ist eigentlich sehr robust. Das heißt über eine längere Strecke, etwa über einen Zeitraum von sechs Wochen, ohne Therapie liegt der gleiche Fragebogen-Score bei einem Patienten, bei dem Sie zweimal erheben, zweimal im selben Bereich. Es ist also nicht einmal sehr gut und dann einmal sehr schlecht, sondern immer im moderat bis schweren Bereich. Es können aber dann statt 28 mal 26 Punkte sein, aber irgendwo musste eben der Cut-Off gesetzt werden. Dadurch kam das zustande.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Gisbert, haben Sie eine Nachfrage?

Frau Gisbert-Miralles: Nein, danke schön. Diese Frage ist geklärt. – Ich habe noch eine Frage an den pU zum SF-12. Mit der schriftlichen Stellungnahme reichen Sie für den SF-12 eine Responder-Analyse zur Verbesserung um größer gleich 15 Prozent der Skalenspannweite

nach. Sie geben an, dass die Responder-Schwelle beim Physical Component Summary bei 9,1 Punkten liegt und beim Mental Component Summary bei 8,5 Punkten. Wie haben Sie diese Responder-Schwelle abgeleitet? Haben Sie die Rohwerte vom SF-12 verwendet, oder haben Sie eine Normierung auf eine Referenzpopulation vorgenommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer vom pU beantwortet das?

Herr Herold (Blueprint Medicines GmbH): Sie haben das SF-12 angesprochen. Wir haben das analog zum Filgotinib-Verfahren von 2022 im Zusammenhang mit der rheumatoiden Arthritis für den SF-36 gemacht. Auch hier konnte man, wie Sie wissen, nicht einfach bei der Skala 100 nehmen – wir haben 15 Punkte –, sondern man musste ein Minimum und ein Maximum aus der Normstichprobe, welche referenziert ist, nehmen. Und darauf aufbauend, sind für den SF-12 diese beiden Response-Schwellen für den PCS und MCS herausgekommen. Wie gesagt: Aufbauend auf dem vom IQWiG akzeptierten Verfahren von Filgotinib für SF-36.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also bei Filgotinib, okay. – Frau Gisbert, okay? Oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Gisbert-Miralles: Haben Sie das gemäß einem Manual berechnet? Könnten Sie uns dann dieses Manual noch einreichen? Darüber hinaus bitten wir Sie aber auch noch mal eine Responder-Analyse mit einer Response-Schwelle von 10 Punkten nachzureichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Herold.

Herr Herold (Blueprint Medicines GmbH): Die Daten über das Manual können wir Ihnen gerne nachreichen. Wie das berechnet wurde, können wir Ihnen gerne schicken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Gisbert, okay?

Frau Gisbert-Miralles: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann ist Frau Weckwerth, KBV, an der Reihe.

Frau Dr. Weckwerth (KBV): Ich würde jetzt noch einmal ganz kurz wieder zurück zur Serum-Tryptase kommen. Ich habe verstanden, dass das Instrument eher so mittelgut zur Therapiesteuerung verwendet werden kann. Aber mich interessiert jetzt außerhalb von Studien: Wie häufig würde man die Serum-Tryptase bei Patienten mit indolenter Mastozytose bestimmen?

Herr PD Dr. Siebenhaar (Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Allergieforschung IFA): Dazu kann ich gerne etwas sagen. Ich glaube, da sind wir uns alle einig. Wie gesagt, wir haben unsere Patienten immer unter langjähriger Betreuung. Das hängt ein bisschen von der Kategorie der Erkrankung ab und davon, wie hoch die Mastzelllast bei der ersten Bestimmung ist. Aber in der Regel bestimmen wir diese mindestens einmal im Jahr, weil es eben auch ein Marker zum Erkrankungsmonitoring ist. Die Tryptase ist das einfachste und beste Maß, das wir zur Verfügung haben, um die Mastzelllast zu messen, sodass diese Serum-Tryptase sowieso praktisch regelmäßig bei Patienten mit Mastozytose im Krankheitsmonitoring bestimmt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber einmal im Jahr im Schnitt?

Herr PD Dr. Siebenhaar (Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Allergieforschung IFA): Einmal im Jahr oder häufiger, aber mindestens einmal im Jahr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Danke schön. – Frau Weckwerth?

Frau Dr. Weckwerth (KBV): Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Göppel.

Frau Dr. Göppel (GKV-SV): Guten Tag! Ich habe noch eine Frage an die Kliniker zur Hautsymptomatik. Wie viele Patienten leiden unter Juckreiz? Sie hatten jetzt schon zu der

Pigmentstörung ausgeführt; aber uns würde interessieren, wie viele direkt von Juckreiz betroffen sind.

Herr PD Dr. Siebenhaar (Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Allergieforschung IFA): Das kann ich gerne ergänzen. Es gibt nicht so ganz gute Studien dazu. Unserer Erfahrung nach und wenn wir in die Reported Outcomes gucken, sind das ungefähr 60 Prozent, die unter so starkem Juckreiz leiden, dass er sie in ihrem Alltag beeinträchtigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): 60 Prozent? Oh! – Entschuldigung, Frau Göppel, haben Sie eine Nachfrage?

Frau Dr. Göppel (GKV-SV): Nein, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Jetzt sind wir wieder bei Ihnen, Frau Müller. Sie waren eben auch bei der Serum-Tryptase. Sie wollten aber noch eine zweite Frage stellen.

Frau Dr. Müller (KBV): Genau. – Ich wollte jetzt auch noch mal – wir haben es ja ausführlich diskutiert – ganz kurz auf den primären Endpunkt zu sprechen kommen. Das war hier ISM-SAF, und zwar die mittlere Veränderung des Gesamtscores. Nun haben Sie als Kliniker ausgeführt, dass Sie den Gesamtscore eher für weniger geeignet halten würden als die Einzeldomänen. Sie haben ja einzelne herausgegriffen. Nun war das der primäre Endpunkt, und hier zeigt sich auch ein Unterschied.

Ich wollte noch einmal etwas dazu hören, auch vom pU vielleicht, warum Sie hier diesen Gesamtscore als primären Endpunkt bestimmt haben. Wahrscheinlich wollten Sie doch einen Überblick über eine typische Symptomkonstellation bei der indolenten Mastozytose überhaupt haben, unabhängig davon, ob jetzt Hautsymptome besonders belastend sind, die man sich natürlich auch noch einmal einzeln angucken kann. Könnten Sie dazu noch einmal etwas sagen, also Gesamtscore versus Einzeldomänen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Ich gebe als Erstem Herrn Siebenhaar das Wort, und dann würde ich dem pU das Wort geben.

Herr PD Dr. Siebenhaar (Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Allergieforschung IFA): Vielen Dank für die Frage. Das ist natürlich eine wichtige Frage. Es hat ein bisschen historische Gründe. Zum Zeitpunkt, als die Studie designt wurde, waren wir natürlich nicht so schlau, wie wir es heute nach der Studie sind. Wie gesagt: Das, was mit Erkrankungslast und Symptomlast mit der Erkrankung assoziiert ist, ist in erster Linie erst einmal das, was wir von unseren Patienten lernen. Und dieses Wissen hat auch zur Entwicklung und Validierung der jetzigen Generation der Patient-Reported-Outcomes geführt. Da Avapritinib die erste Therapie ist, mit der man Mastozytose so gut behandeln kann, haben wir praktisch erst in der Studie gesehen, wie unterschiedlich das Ansprechen in unterschiedlichen Domänen ist. Das war einfach vor der Studie nicht vorhersehbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es Ergänzungen vom pU?

Frau Dr. Silies (Blueprint Medicines GmbH): Ja. – Wir haben als primären Endpunkt den Gesamtscore oder die Veränderung des Gesamtscores dargestellt, weil das einen Gesamtüberblick über die Veränderung der Symptomlast des Patienten gibt. Ergänzend dazu haben wir aber alle Domänen und alle Symptome und deren Veränderung auch noch einmal im Dossier dargestellt. Sie haben komplett alle Informationen vorliegen und können dann wirklich sehen, ob das ein Patient ist, der stärker unter der Hautsymptomatik leidet und hier deutliche Veränderungen unter Avapritinib-Therapie erfährt, oder ob das eher Patienten mit stärkeren Symptomen im neurokognitiven Bereich oder im gastrointestinalen Bereich sind.

Also der primäre Endpunkt ist der Total Symptom Score, die Gesamtsymptomlast. Alle anderen Symptome, geordnet in Domänen, sind ebenfalls im Dossier dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, herzlichen Dank.

Frau Dr. Silies (Blueprint Medicines GmbH): Wir haben dann über den einzelnen Patienten eine bessere Aussagekraft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Silies. – Frau Müller, ist Ihre Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Dr. Müller (KBV): Ja, das ist eigentlich das, was ich hören wollte: dass man sich einen Gesamtüberblick verschafft und sich im Detail natürlich – das wollen wir auch sehen – angucken kann, worauf das beruht. Bloß: Zu dem, was Sie eben vorgetragen haben, Professor Siebenhaar: Wir können ja nicht einen Endpunkt für eine Studie aufgrund der Ergebnisse, die sich dann zeigen, definieren, darauf ausgerichtet, was besonders gut anspricht. Natürlich ist es interessant. Das machen wir auch bei UEs. Wir machen Gesamtraten, und wir machen spezifische UEs. Aber dann ist mir das – vielen Dank an den pU – doch recht plausibel gewesen, dass das sozusagen einen Gesamtüberblick geben sollte. Deshalb ist das der primäre Endpunkt. Im Detail ist das Ansprechen interessant, nämlich in welchen Domänen – Haut fällt ja auch sehr auf –, das tatsächlich auftritt. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? Frau Hegmann, bitte.

Frau Hegmann (Mastozytose Selbsthilfe Netzwerk e. V.): Ich habe eine Frage. Wie sieht es mit der Erhöhung der Dosierung aus? Kann diese angepasst werden, wenn die Symptomlast stärker wird?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Blueprint, bitte.

Frau Dr. Haeger (Blueprint Medicines GmbH): Avapritinib ist als erste zielgerichtete Therapie für die ISM in der Dosierung von 25 mg zugelassen. In Teil 2 Zulassungsstudie PIONEER, die auch die Grundlage für das beim G-BA eingereichte Dossier bildet, war keine andere Dosierung als 25 mg zulässig. Seit der Markteinführung sind uns auch aus der klinischen Praxis aus Deutschland keine Fälle bekannt, in denen andere Dosierungen als 25 mg zum Einsatz gekommen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen, bitte. – Sehe ich nicht.

Dann würde ich dem pU noch mal die Möglichkeit geben – ich nehme an, Sie, Frau Dr. Silies, machen das –, kurz zusammenzufassen, was jetzt in den letzten 50 Minuten hier besprochen worden ist, was für Sie relevant war.

Frau Dr. Silies (Blueprint Medicines GmbH): Ja, gerne. Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren, wir haben gehört, dass die indolente systemische Mastozytose, auch ISM genannt, sehr selten vorkommt. Wir haben über Symptomlast gesprochen; wir haben über den SF-12 gesprochen; wir haben über die Tryptase gesprochen. Und wir haben heute viele andere Themen angesprochen.

Die ISM weist eine Vielzahl unterschiedlicher Symptome in den Organen Haut, Magen-Darm, Nerven, Knochen usw. auf. Aktuell sind die Therapieoptionen symptomatisch wirksam und somit insbesondere bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Symptomen, die nicht ausreichend kontrolliert werden können, sehr limitiert. Der medizinische Bedarf an diesen zielgerichteten, krankheitsmodifizierenden Therapien ist somit sehr hoch.

Mit Avapritinib gibt es nun erstmalig eine neue zielgerichtete, krankheitsmodifizierende Therapieoption zur Behandlung der ISM-Patienten, die die Symptomlast deutlich senkt und die Lebensqualität verbessert. Hier haben wir viele Kommentare auch aus dem klinischen Alltag gehört. Unter Avapritinib-Behandlung zeigt sich eine Verbesserung der krankheitsbedingten Symptomatik, des allgemeinen Gesundheitszustands und damit einhergehend der Lebensqualität der Patienten. Auch zur Lebensqualität haben wir von den Patientenorganisationen einiges gehört. Avapritinib erweist sich in der Anwendung in diesem Indikationsgebiet als gut verträglich und sicher.

Zusammengefasst: Avapritinib bietet mit der Einnahme von einer Filmtablette pro Tag die erste zielgerichtete, krankheitsmodifizierende, hoch wirksame Therapieoption für ISM-Patienten mit mittelschweren bis schweren Symptomen, die bislang nicht ausreichend kontrolliert werden konnten, mit einer beträchtlichen Verbesserung der Symptomatik und einer beträchtlichen Verbesserung der Lebensqualität bei guter Verträglichkeit und Sicherheit.
– Ich danke Ihnen für die gute und konstruktive Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team, dass Sie uns die Fragen beantwortet haben. Herzlichen Dank an alle diejenigen, die Fragen gestellt haben, und herzlichen Dank an die Kliniker, die die Fragen beantwortet haben. Wir werden das selbstverständlich zu wägen und zu diskutieren haben.

Damit ist diese Anhörung beendet. Ich verabschiede mich von denjenigen, die uns jetzt verlassen.

Schluss der Anhörung: 16:25 Uhr