

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zur 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**

Dossierbewertung vom 2. April 2024

Datum des Amendments: 28. Mai 2024

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabellenverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 1 Hintergrund..... | 5 |
| 2 Fragestellung..... | 6 |
| 3 Liste der verwendeten Quellen..... | 6 |
| 4 Ergebnisse | 7 |
| 4.1 Bewertung von Endpunkten und deren Auswertung..... | 7 |
| 4.1.1 Domäne „Neurokognitives Symptomcluster“ des ISM-SAF | 7 |
| 4.1.2 SF-12..... | 7 |
| 4.2 Verzerrungspotential der nachgereichten Analysen zur ITT-Population | 8 |
| 4.3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie | 9 |
| 4.3.1 Morbidität..... | 9 |
| 4.3.2 Lebensqualität | 11 |
| 4.3.3 Sicherheit..... | 13 |
| 5 Zusammenfassung..... | 16 |
| Referenzen | 17 |
| Anhang | 18 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|-------------|--|----|
| Tabelle 1: | Verzerrungspotential der im Amendment dargestellten Endpunkte der Studie PIONEER | 8 |
| Tabelle 2: | Anteil der Personen mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite des ISM-SAF zu Woche 24; Studie PIONEER, ITT-Population (Datenschnitt: 23.06.2022) | 9 |
| Tabelle 3: | Symptome mittels ISM-SAF; Studie PIONEER, ITT-Population (Datenschnitt: 23.06.2022) | 10 |
| Tabelle 4: | Anteil der Personen mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite des PGIS zu Woche 24; Studie PIONEER, ITT-Population (Datenschnitt: 23.06.2022) | 10 |
| Tabelle 5: | Anteil der Personen mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite der EQ-5D-VAS zu Woche 24; Studie PIONEER, ITT-Population (Datenschnitt: 23.06.2022) | 11 |
| Tabelle 6: | Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-12; Studie PIONEER, ITT-Population (Datenschnitt: 23.06.2022) | 11 |
| Tabelle 7: | Lebensqualität mittels MC-QoL; Studie PIONEER, ITT-Population (Datenschnitt: 23.06.2022)..... | 12 |
| Tabelle 8: | Gesamtraten der UE bis Woche 24; Studie PIONEER, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 23.06.2022) | 13 |
| Tabelle 9: | UESI nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie PIONEER, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 23.06.2022) | 14 |
| Tabelle 10: | Ödeme als UESI nach Customized MedDRA Queries; Studie PIONEER, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 23.06.2022) | 15 |
| Tabelle 11: | Anteil der Personen mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite des PGIC zu Woche 24; Studie PIONEER, ITT-Population (Datenschnitt: 23.06.2022) | 18 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------|--|
| BSC | Best Supportive Care |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| EQ-5D-VAS | Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GSS | Gastrointestinaler Symptomscore |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ISM | Indolente systemische Mastozytose |
| ISM-SAF | Indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form |
| ITT | Intention-to-Treat |
| MC-QoL | Mastocytosis Quality of Life Questionnaire |
| MCS | Mental Component Summary |
| N | Anzahl |
| NSS | Neurokognitives Symptomcluster |
| PCS | Physical Component Summary |
| PGIC | Patient Global Impression of Change |
| PGIS | Patient Global Impression of Severity |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RCT | Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) |
| SF-12 | Short Form 12 Health Survey |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SSS | Haut-Symptomscore (Skin Symptom Score) |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| TSS | Gesamt-Symptomscore (Total Symptom Score) |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| UESI | Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse |
| VerfO | Verfahrensordnung des G-BA |

1 Hintergrund

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. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 20. Dezember 2023 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie PIONEER für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine dreiteilige Phase-II-Studie zur Dosisfindung (Teil 1, RCT, mindestens 12 Wochen), zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Avapritinib in Kombination mit „Best Supportive Care“ (BSC) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit BSC (Teil 2, RCT, mindestens 24 Wochen) sowie zur Bestimmung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit (Teil 3, einarmig). An der Studie teilgenommen haben erwachsene Patientinnen und Patienten mit bestätigter ISM-Diagnose, die trotz optimal eingestellter stabiler symptomatischer Therapie der systemischen Mastozytose mittelschwere bis schwere Symptome aufwiesen (ISM-SAF TSS \geq 28). Zur Nutzenbewertung wird die 24-wöchige RCT-Phase (Teil 2) der Studie PIONEER herangezogen.

Die Nutzenbewertung wurde am 2. April 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 6. Mai 2024 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Zum Zeitpunkt der Erstellung der Nutzenbewertung lagen Analysen zur mittleren Veränderung inkl. Effektschätzer sowie Responderanalysen mit dem Responsekriterium „Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite“ lediglich für die Per-Protokoll (PP)-Population vor. Darüber hinaus lagen unzureichende Informationen zur Reliabilität und Validität der Domäne „Neurokognitives Symptomcluster“ (NSS) des „Indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form“ (ISM-SAF) vor. Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme reichte der pU u. a. das Manual des „Short Form 12 Health Survey“ (SF-12), das Evidence Dossier zum ISM-SAF sowie Analysen zur mittleren Veränderung inkl. Schätzer und Responderanalysen für die Intention-to-Treat (ITT)-Population nach.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine Neubewertung der mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten ergänzenden Auswertungen zu den Endpunkten: Symptome mittels „ISM-SAF“ und „Patient Global Impression of Severity“ (PGIS), Gesundheitszustand mittels „Visueller Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension“ (EQ-5D-VAS) und „Patient Global Impression of Change“ (PGIC), gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels „SF-12“ und krankheitsspezifische Lebensqualität mittels „Mastocytosis Quality of Life Questionnaire“ (MC-QoL) für die ITT-Population. Außerdem bat er um eine Neubewertung der Domäne „NSS“ des ISM-SAF.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 22. April 2024 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Analysen zu den Endpunkten Symptome mittels „ISM-SAF“ und „PGIS“, Gesundheitszustand mittels „EQ-5D-VAS“ und „PGIC“, gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels „SF-12“ und krankheitsspezifische Lebensqualität mittels „MC-QoL“ für die ITT-Population nachbewertet. Außerdem erfolgt eine Neubewertung des Domänenscores „NSS“ des ISM-SAF.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Avapritinib wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 22. April 2024 und 8. Mai 2024 inkl. statistischer Outputs zu Nachberechnungen zur ITT-Population [2,3,4]
- ISM-SAF: Clinical Outcome Assessment Evidence Dossier [1]
- User's Manual for the SF-12v2 Health Survey (Third Edition) [6]
- Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Herstellerdossier, Filgotinib, (rheumatoide Arthritis), IQWiG-Berichte, Band 1023 [5]
- Studienbericht

4 Ergebnisse

4.1 Bewertung von Endpunkten und deren Auswertung

4.1.1 Domäne „Neurokognitives Symptomcluster“ des ISM-SAF

Das Evidence Dossier des ISM-SAF umfasst Informationen zu den psychometrischen Eigenschaften des Gesamt-Symptomscores (TSS) sowie den Domänenscores „Gastrointestinaler Symptomscore“ (GSS), „Haut-Symptomscore“ (SSS) und „NSS“ des ISM-SAF [1]. Es zeigte sich für alle Domänen des ISM-SAF (einschließlich NSS) eine gute interne Konsistenz und Reliabilität mit Cronbachs-Alpha-Werten zwischen 0,80 und 0,91 und ICC von 0,94 bis 0,98. Das NSS korreliert mäßig bis stark mit SF-12, MC-QoL, EQ-5D-VAS und PGIS. Er kann zwischen Patientinnen und Patienten mit geringen, mäßigen und starken Symptomen unterscheiden [1]. Als Limitation ist anzumerken, dass die beschriebenen Ergebnisse auf Auswertungen von Teil 1 und 2 der Studie PIONEER beruhen und somit nicht unabhängig von den Studienergebnissen sind. Trotz dieser Einschränkung wird basierend auf den vorgelegten Ergebnissen auch das NSS als ausreichend valide angesehen und zur Nutzenbewertung herangezogen.

4.1.2 SF-12

Im User's Manual zum SF-12 wird u. a. die Berechnung der Physical Component Summary (PCS) und der Mental Component Summary (MCS), deren Interpretation sowie die empirischen Minima und Maxima der Normstichprobe der U. S. Population für 2009 beschrieben. [6]

Die Bildung der beiden übergeordneten Component Summaries erfolgt durch Summierung der Werte der Summary-Items und anschließender Transformation der Summen auf Werte zwischen ≥ 0 und ≤ 100 . Anschließend werden die Scores für jede Teilnehmerin / jeden Teilnehmer auf Basis der Mittelwerte und Standardabweichungen der Normstichprobe 2009 in z-Scores und T-Scores transformiert. Diese Normierung führt dazu, dass sich für eine Normalbevölkerung (repräsentiert durch die Normstichprobe des SF-12) eine Verteilung mit Mittelwert 50 und Standardabweichung 10 ergibt. [6]

Zur Bestimmung des Responsekriteriums „15 % der Skalenspannweite“ wird analog zur Nutzenbewertung von Filgotinib (Anwendungsgebiet: Rheumatoide Arthritis; Vorgangsnummer 2020-D-590, [5]) die Skalenspannweite nicht anhand der erreichbaren Punkte, sondern anhand der empirischen Minima und Maxima aus der Normstichprobe von 2009 bestimmt. Beim PCS lag das Minimum bei 11,1 Punkten und das Maximum bei 71,8 Punkten, beim MCS lag es bei 11,3 bzw. 68,2 Punkten. Daraus resultiert eine Skalenspannweite von 60,7 Punkten für den PCS und 56,9 Punkten für den MCS, wodurch sich bei 15 % der Skalenspannweite ein Responsekriterium von 9,1 Punkten für den PCS und von 8,5 Punkten für den MCS ergibt. Die vom pU im Dossier verwendeten 9,1 bzw. 8,5 Punkte für das Responsekriterium entsprechen somit 15 % der Skalenspannweite und die Analysen werden für die Bewertung herangezogen.

4.2 Verzerrungspotential der nachgereichten Analysen zur ITT-Population

Aufgrund der nachgereichten Analysen zur ITT-Population wird das Verzerrungspotential für die Endpunkte Symptome mittels „ISM-SAF“ und „PGIS“, allgemeiner Gesundheitszustand mittels „EQ-5D-VAS“, gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels „SF-12“ und krankheitsspezifische Lebensqualität mittels „MC-QoL“ nachbewertet.

Tabelle 1: Verzerrungspotential der im Amendment dargestellten Endpunkte der Studie PIONEER

| Studie PIONEER Endpunkt | Verblindung adäquat | ITT adäquat | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte | Verzerrungspotential |
|----------------------------|---------------------|--------------------|---|--|----------------------|
| ISM-SAF ¹⁾ | Ja | Ja | Nein | Nein | Niedrig |
| PGIS ¹⁾ | Ja | Nein ²⁾ | Nein | Nein | Hoch |
| EQ-5D-VAS ¹⁾ | Ja | Nein ²⁾ | Nein | Nein | Hoch |
| SF-12 ¹⁾ | Ja | Nein ²⁾ | Nein | Nein | Hoch |
| MC-QoL | Ja | Nein ²⁾ | Unklar ³⁾ | Nein | Hoch |
| Unerwünschte Ereignisse | Ja | Ja | Nein | Ja ⁴⁾ | Unklar |

¹⁾ Die Bewertung gilt für die Responderanalyse der ITT-Population, die in diesem Amendment dargestellt wurde.

²⁾ Der Anteil an fehlenden Werten liegt in Woche 24 bei $\geq 10\%$. Er ist in beiden Armen ähnlich hoch.

³⁾ Die Auswertung der PRO sollte (mit Ausnahme des ISM-SAF) deskriptiv erfolgen durch die Darstellung der mittleren Veränderung gegenüber Baseline. Für das Dossier wurden für die Endpunkte „ISM-SAF“, „PGIS“, „EQ-5D-VAS“ und „SF-12“ Responderanalysen mit dem Responsekriterium gemäß IQWiG-Methodenpapier durchgeführt. Für den MC-QoL wurde diese Analyse nicht eingereicht. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht ausgeschlossen werden.

⁴⁾ Bei der Analyse der UE wurden die Randomisierungsstrata (Serumtryptase) und Baseline-ISM-Status (mittelschwer vs. schwer) nicht berücksichtigt. Dieses Vorgehen war zwar präspezifiziert, ist methodisch jedoch nicht plausibel.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ISM: Indolente systemische Mastozytose; ISM-SAF: Indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form; ITT: Intention-to-Treat; MC-QoL: Mastocytosis Quality of Life Questionnaire; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; SF-12: Short Form 12 Health Survey; UE: Unerwünschtes Ereignis.

4.3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

4.3.1 Morbidität

Symptome mittels „ISM-SAF“ und „PGIS“

Tabelle 2: Anteil der Personen mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite des ISM-SAF zu Woche 24; Studie PIONEER, ITT-Population (Datenschnitt: 23.06.2022)

| Studie PIONEER ISM-SAF Responderanalyse zu Woche 24 | Avapritinib + BSC N = 141 | Placebo + BSC N = 71 |
|--|------------------------------|-------------------------|
| Gesamt-Symptomscore (TSS) – Verbesserung um $\geq 16,5$ Punkte³⁾ | | |
| Fehlende Werte, n (%) | 13 (9,2) | 6 (8,5) |
| Responder ¹⁾ , n (%) | 54 (38,3) | 19 (26,8) |
| RR [95%-KI]; p-Wert ²⁾ | 1,47 [0,94; 2,27]; 0,09 | |
| Gastrointestinaler Symptomscore (GSS) – Verbesserung um $\geq 4,5$ Punkte³⁾ | | |
| Fehlende Werte, n (%) | 10 (7,1) | 5 (7,0) |
| Responder ¹⁾ , n (%) | 45 (31,9) | 25 (35,2) |
| RR [95%-KI]; p-Wert ²⁾ | 0,94 [0,64; 1,38]; > 0,999 | |
| Haut-Symptomscore (SSS) – Verbesserung um $\geq 4,5$ Punkte³⁾ | | |
| Fehlende Werte, n (%) | 10 (7,1) | 5 (7,0) |
| Responder ¹⁾ , n (%) | 72 (51,1) | 19 (26,8) |
| RR [95%-KI]; p-Wert ²⁾ | 1,94 [1,27; 2,96]; 0,002 | |
| Neurokognitives Symptomcluster (NSS) – Verbesserung um $\geq 4,5$ Punkte³⁾ | | |
| Fehlende Werte, n (%) | 10 (7,1) | 5 (7,0) |
| Responder ¹⁾ , n (%) | 49 (34,8) | 20 (28,2) |
| RR [95%-KI]; p-Wert ²⁾ | 1,26 [0,82; 1,93]; 0,29 | |

¹⁾ Der Baseline-Score ist definiert als der 14-Tage-Durchschnitt der 14 Tage vor der ersten Einnahme der Studienmedikation. Der Wert zu Zyklus 7 Tag 1 ist der 14-Tage-Durchschnitt vor Zyklus 7 Tag 1. Wenn bei einer Person mehr als 7 Tage (Werte) fehlen, wird der Score für die Person als fehlend betrachtet. Personen mit fehlendem Score zu Baseline oder zu Zyklus 7 Tag 1 werden im Nenner gezählt.

Personen mit hochdosierter Steroideinnahme (> 20 mg/d Prednison oder Äquivalent) innerhalb von 7 Tagen vor Zyklus 7 Tag 1 oder an mehr als 14 aufeinanderfolgenden Tagen zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Baseline und Zyklus 7 Tag 1 werden im Nenner, aber nicht im Zähler gezählt.

²⁾ Zweiseitiger p-Wert des RR basiert auf der asymptotischen normalen Annäherung der logarithmierten Mantel-Haenszel-Schätzung, stratifiziert nach dem Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Serumtryptase < 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml) und dem Baseline-ISM-Status (mittelschwer vs. schwer).

³⁾ Entspricht 15 % der Skalenspannweite des ISM-SAF.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; ISM: Indolente systemische Mastozytose; ISM-SAF: Indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko.

Zum (schwersten) Leitsymptom und (schwerste/n) Leitdomäne/-symptomcluster liegen keine Responderanalysen vor. Daher werden die Analysen zu den kontinuierlichen Daten inkl. Hedges' g dargestellt.

Tabelle 3: Symptome mittels ISM-SAF; Studie PIONEER, ITT-Population (Datenschnitt: 23.06.2022)

| Studie PIONEER ISM-SAF | Avapritinib + BSC N = 141 | Placebo + BSC N = 71 |
|--|-------------------------------|-------------------------|
| (Schwerstes) Leitsymptom¹⁾ | | |
| Baseline | | |
| n (%) | 139 (98,6) | 71 (100) |
| MW (SD) | 7,66 (1,69) | 7,91 (1,68) |
| Veränderung zu Woche 24 | | |
| n (%) | 131 (92,9) | 66 (93,0) |
| MW (SD) ²⁾ | -2,19 (0,22) | -1,38 (0,29) |
| MWD [95%-KI]; p-Wert ²⁾ | -0,81 [-1,46; -0,17]; 0,014 | |
| Hedges' g [95%-KI] | -0,32 [-0,63; -0,03] | |
| (Schwerste/s) Leitdomäne/-symptomcluster³⁾ | | |
| Baseline | | |
| n (%) | 139 (98,6) | 71 (100) |
| MW (SD) | 17,51 (6,03) | 18,58 (6,40) |
| Veränderung zu Woche 24 | | |
| n (%) | 131 (92,9) | 66 (93,0) |
| MW (SD) ²⁾ | -6,18 (0,57) | -2,90 (0,75) |
| MWD [95%-KI]; p-Wert ²⁾ | -3,27 [-4,93; -1,62]; < 0,001 | |
| Hedges' g [95%-KI] | -0,51 [-0,82; -0,21] | |

¹⁾ Die Items können Werte zwischen 0 und 10 erreichen. Je höher die Punktezahl, desto stärker ausgeprägt die Symptome.

²⁾ ANCOVA-Modell, das für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Serumtryptase) und den Baseline-ISM-Status (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert wurde, einseitiger p-Wert.

³⁾ Die Domänenscores können Werte zwischen 0 und 30 erreichen. Je höher die Punktezahl, desto stärker ausgeprägt die Symptome.

Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; BSC: Best Supportive Care; ISM: Indolente systemische Mastozytose; ISM-SAF: Indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4: Anteil der Personen mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite des PGIS zu Woche 24; Studie PIONEER, ITT-Population (Datenschnitt: 23.06.2022)

| Studie PIONEER PGIS Responderanalyse zu Woche 24 | Avapritinib + BSC N = 141 | Placebo + BSC N = 71 |
|--|------------------------------|-------------------------|
| Verbesserung um mind. 15 % der Skalenspannweite (≥ 1 Punkt) | | |
| Fehlende Werte, n (%) | 20 (14,2) | 11 (15,5) |
| Responder, n (%) | 72 (51,1) | 24 (33,8) |
| RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾ | 1,54 [1,07; 2,21]; 0,020 | |

¹⁾ Zweiseitiger p-Wert des RR basiert auf der asymptotischen normalen Annäherung der logarithmierten Mantel-Haenszel-Schätzung, stratifiziert nach dem Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Serumtryptase < 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml) und dem Baseline-ISM-Status (mittelschwer vs. schwer).

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; ISM: Indolente systemische Mastozytose; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RR: Relatives Risiko.

Allgemeiner Gesundheitszustand mittels „EQ-5D-VAS“

Tabelle 5: Anteil der Personen mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite der EQ-5D-VAS zu Woche 24; Studie PIONEER, ITT-Population (Datenschnitt: 23.06.2022)

| Studie PIONEER EQ-5D-VAS Responderanalyse zu Woche 24 | Avapritinib + BSC N = 141 | Placebo + BSC N = 71 |
|---|------------------------------|-------------------------|
| Verbesserung um mind. 15 % der Skalenspannweite | | |
| Fehlende Werte, n (%) | 20 (14,2) | 12 (16,9) |
| Responder, n (%) | 40 (28,4) | 7 (9,9) |
| RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾ | 2,88 [1,36; 6,12]; 0,006 | |

¹⁾ Zweiseitiger p-Wert des RR basiert auf der asymptotischen normalen Annäherung der logarithmierten Mantel-Haenszel-Schätzung, stratifiziert nach dem Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Serumtrypsin < 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml) und dem Baseline-ISM-Status (mittelschwer vs. schwer).

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; ISM: Indolente systemische Mastozytose; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko.

4.3.2 Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-12

Tabelle 6: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-12; Studie PIONEER, ITT-Population (Datenschnitt: 23.06.2022)

| Studie PIONEER SF-12 Responderanalyse zu Woche 24 | Avapritinib + BSC N = 141 | Placebo + BSC N = 71 |
|---|------------------------------|-------------------------|
| Physical Component Summary (PCS) – Verbesserung um ≥ 9,1 Punkte²⁾ | | |
| Fehlende Werte, n (%) | 21 (14,9) | 12 (16,9) |
| Responder, n (%) | 71 (50,4) | 25 (35,2) |
| RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾ | 1,43 [1,01; 2,03]; 0,042 | |
| Mental Component Summary (MCS) – Verbesserung um ≥ 8,5 Punkte²⁾ | | |
| Fehlende Werte, n (%) | 21 (14,9) | 12 (16,9) |
| Responder, n (%) | 70 (49,6) | 30 (42,3) |
| RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾ | 1,19 [0,87; 1,63]; 0,29 | |

¹⁾ Zweiseitiger p-Wert des RR basiert auf der asymptotischen normalen Annäherung der logarithmierten Mantel-Haenszel-Schätzung, stratifiziert nach dem Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Serumtrypsin < 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml) und dem Baseline-ISM-Status (mittelschwer vs. schwer).

²⁾ Entspricht 15 % der Skalenspannweite des PCS und MCS.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; ISM: Indolente systemische Mastozytose; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; SF-12: Short Form 12 Health Survey; RR: Relatives Risiko.

Krankheitsspezifische Lebensqualität mittels MC-QoL
Tabelle 7: Lebensqualität mittels MC-QoL; Studie PIONEER, ITT-Population (Datenschnitt: 23.06.2022)

| Studie PIONEER MC-QoL Mittlere Veränderung zu Woche 24 | Avapritinib + BSC N = 141 | Placebo + BSC N = 71 |
|---|---------------------------------|----------------------------|
| Gesamtscore¹⁾ | | |
| <i>Baseline</i> n (%) MW (SD) | 135 (95,7) 57,50 (16,02) | 68 (95,8) 57,47 (17,20) |
| <i>Veränderung zu Woche 24</i> n (%) LS Mean (SE) ²⁾ | 121 (85,8) -16,73 (1,86) | 60 (84,5) -6,93 (2,46) |
| LS Mean difference [95%-KI]; p-Wert ²⁾ | -9,80 [-15,09; -4,51]; < 0,001 | |
| Hedges' g [95%-KI] | -0,49 [-0,81; -0,18] | |
| Symptome¹⁾ | | |
| <i>Baseline</i> n (%) MW (SD) | 135 (95,7) 65,14 (16,07) | 68 (95,8) 63,93 (17,55) |
| <i>Veränderung zu Woche 24</i> n (%) LS Mean (SE) ²⁾ | 121 (85,8) -16,28 (2,01) | 60 (84,5) -7,58 (2,67) |
| LS Mean difference [95%-KI]; p-Wert ²⁾ | -8,70 [-14,44; -2,97]; 0,003 | |
| Hedges' g [95%-KI] | -0,40 [-0,72; -0,09] | |
| Soziales Leben / Funktionieren¹⁾ | | |
| <i>Baseline</i> n (%) MW (SD) | 135 (95,7) 55,84 (21,02) | 68 (95,8) 55,33 (22,82) |
| <i>Veränderung zu Woche 24</i> n (%) LS Mean (SE) ²⁾ | 121 (85,8) -17,14 (2,20) | 60 (84,5) -5,84 (2,91) |
| LS Mean difference [95%-KI]; p-Wert ²⁾ | -11,30 [-17,57; -5,03]; < 0,001 | |
| Hedges' g [95%-KI] | -0,48 [-0,80; -0,17] | |
| Emotionen¹⁾ | | |
| <i>Baseline</i> n (%) MW (SD) | 135 (95,7) 49,51 (23,39) | 68 (95,8) 48,98 (22,86) |
| <i>Veränderung zu Woche 24</i> n (%) LS Mean (SE) ²⁾ | 121 (85,8) -17,04 (2,22) | 60 (84,5) -8,07 (2,94) |
| LS Mean difference [95%-KI]; p-Wert ²⁾ | -8,97 [-15,29; -2,65]; 0,006 | |
| Hedges' g [95%-KI] | -0,37 [-0,69; -0,06] | |

| Studie PIONEER MC-QoL Mittlere Veränderung zu Woche 24 | Avapritinib + BSC N = 141 | Placebo + BSC N = 71 |
|---|------------------------------|----------------------------|
| Haut¹⁾ | | |
| <i>Baseline</i> n (%) MW (SD) | 135 (95,7) 55,49 (22,33) | 68 (95,8) 61,89 (22,69) |
| <i>Veränderung zu Woche 24</i> n (%) LS Mean (SE) ²⁾ | 121 (85,8) -16,12 (2,54) | 60 (84,5) -6,28 (3,37) |
| LS Mean difference [95%-KI]; p-Wert ²⁾ | -9,84 [-17,09; -2,59]; 0,008 | |
| Hedges' g [95%-KI] | -0,36 [-0,68; -0,05] | |

¹⁾ Werte zwischen 0 (geringe Beeinträchtigung der Lebensqualität) bis 100 (starke Beeinträchtigung der Lebensqualität).

²⁾ ANCOVA-Modell, das für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Serumtryptase) und den Baseline-ISM-Status (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert wurde, 2-seitiger p-Wert.

Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; BSC: Best Supportive Care; ISM: Indolente systemische Mastozytose; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MC-QoL: Mastocytosis Quality of Life Questionnaire; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

4.3.3 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 8: Gesamtraten der UE bis Woche 24; Studie PIONEER, Sicherheitspopulation
(Datenschnitt: 23.06.2022)

| Studie PIONEER Gesamtraten der UE bis Woche 24 Personen mit mindestens einem ... | Avapritinib + BSC N = 141 n (%) | Placebo + BSC N = 71 n (%) | RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾ |
|--|---------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| UE (ergänzend dargestellt) | 128 (90,8) | 66 (93,0) | - |
| UE CTCAE-Grad ≥ 3 | 30 (21,3) | 15 (21,1) | 1,01 [0,58; 1,75]; 0,98 |
| SUE | 7 (5,0) | 8 (11,3) | 0,44 [0,17; 1,17]; 0,10 |
| UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte | 3 (2,1) | 1 (1,4) | 1,51 [0,16; 14,26]; 0,72 |

¹⁾ Zwei-Stichproben-t-Test (Two-Sample Proportions Test)

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Auf Ebene der Systemorganklassen und Preferred Terms liegen keine geeigneten Analysen inkl. Effektschätzer zu unerwünschten Ereignissen (UE), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und UE CTCAE-Grad ≥ 3 vor.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) traten bei 4 Personen (2,8 %) des Avapritinib-Arms und bei 3 Personen (4,2 %) des Placebo-Arms auf. In Tabelle 9 sind nur die Preferred Terms dargestellt, in denen Ereignisse aufgetreten sind.

Ein schwerwiegendes und schweres UESI (CTCAE-Grad 3 oder höher) trat bei einer Person des Placebo-Arms (1,4 %) im Preferred Term „Gemütszustand verändert“ (Kognitive Effekte) auf. Im Avapritinib-Arm wurden keine schwerwiegenden und schweren UESI verzeichnet.

Tabelle 9: UESI nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie PIONEER, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 23.06.2022)

| Studie PIONEER UESI MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term | Avapritinib + BSC N = 141 n (%) | Placebo + BSC N = 71 n (%) | RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾ |
|--|---------------------------------------|----------------------------------|--|
| Kognitive Effekte | 4 (2,8) | 3 (4,2) | 0,67 [0,15; 2,92]; 0,60 |
| Erinnerungsvermögen eingeschränkt | 2 (1,4) | 1 (1,4) | 1,01 [0,09; 10,92]; 1,00 |
| Amnesie | 1 (0,7) | 0 | n. a. [n. a.; n. a.]; n. a. |
| Stimmungsänderung | 1 (0,7) | 0 | n. a. [n. a.; n. a.]; n. a. |
| Geistige Beeinträchtigung | 0 | 1 (1,4) | n. a. [n. a.; n. a.]; n. a. |
| Gemütszustand verändert | 0 | 1 (1,4) | n. a. [n. a.; n. a.]; n. a. |
| Intrakranielle Blutungen | 0 | 0 | n. a. [n. a.; n. a.]; n. a. |

¹⁾ Zwei-Stichproben-t-Test (Two-Sample Proportions Test).

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. a.: nicht anwendbar; RR: Relatives Risiko; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse.

Ödeme

Ödeme traten bei 36 Personen (25,5 %) des Avapritinib-Arms und bei 8 Personen (11,3 %) des Placebo-Arms auf (siehe Tabelle 10). Es traten keine schwerwiegenden und schweren Ödeme (CTCAE-Grad 3 oder höher) auf.

Tabelle 10: Ödeme als UESI nach Customized MedDRA Queries; Studie PIONEER, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 23.06.2022)

| Studie PIONEER Ödeme Customized MedDRA Queries Preferred Term | Avapritinib + BSC N = 141 n (%) | Placebo + BSC N = 71 n (%) | RR [95%-KI]; p-Wert¹⁾ |
|--|--|---|---|
| Ödeme | 36 (25,5) | 8 (11,3) | 2,27 [1,11; 4,61]; 0,024 |
| Ödem peripher | 12 (8,5) | 3 (4,2) | 2,01 [0,59; 6,91]; 0,27 |
| Gesichtsödem | 10 (7,1) | 1 (1,4) | 5,04 [0,66; 38,56]; 0,12 |
| Periorbitalödem | 9 (6,4) | 2 (2,8) | 2,27 [0,50; 10,21]; 0,29 |
| Augenlidödem | 5 (3,5) | 1 (1,4) | 2,52 [0,30; 21,14]; 0,40 |
| Flüssigkeitsretention | 2 (1,4) | 0 | n. a. [n. a.; n. a.]; n. a. |
| Schwellung des Augenlids | 2 (1,4) | 0 | n. a. [n. a.; n. a.]; n. a. |
| Augenödem | 1 (0,7) | 1 (1,4) | 0,50 [0,03; 7,93]; 0,63 |
| Generalisiertes Ödem | 1 (0,7) | 0 | n. a. [n. a.; n. a.]; n. a. |
| Ödem | 1 (0,7) | 0 | n. a. [n. a.; n. a.]; n. a. |
| Schwellung des Auges | 0 | 1 (1,4) | n. a. [n. a.; n. a.]; n. a. |

¹⁾ Zwei-Stichproben-t-Test (Two-Sample Proportions Test).

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. a.: nicht anwendbar; RR: Relatives Risiko; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse.

5 Zusammenfassung

Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme reichte der pU Responderanalysen und Analysen der mittleren Veränderung inkl. Effektschätzer für die ITT-Population sowie das Evidence Dossier zum ISM-SAF und das Manual zum SF-12 nach [1,2,3,4,6]. Die im Evidence Dossier dargestellten Ergebnisse zu den psychometrischen Eigenschaften der Domäne „NSS“ des ISM-SAF zeigen eine gute Reliabilität und Validität, sodass die Studienergebnisse dieser Domäne in dem Amendment berücksichtigt wurden.

Die Nachbewertung des Verzerrungspotentials für die nachgereichten Responderanalysen zur ITT-Population ergab für den Endpunkt Symptome mittels „ISM-SAF“ ein geringes Verzerrungspotential und für die Endpunkte Symptome mittels „PGIS“, allgemeiner Gesundheitszustand mittels „EQ-5D-VAS“ und gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels „SF-12“ ein hohes Verzerrungspotential. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität mittels „MC-QoL“ für die Analyse der mittleren Veränderung der ITT-Population wird als hoch bewertet und das für die Sicherheitsendpunkte als unklar.

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ zeigte sich anhand der Responderanalysen zur Verbesserung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite für die ITT-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Avapritinib beim Haut-Symptomscore (SSS) des ISM-SAF, dem PGIS und der EQ-5D-VAS. Für die weiteren Domänen („GSS“, „NSS“) sowie dem Gesamtscore TSS des ISM-SAF lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Für die Endpunktkategorie „Lebensqualität“ zeigte sich anhand der Responderanalysen zur Verbesserung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite ein statistisch signifikanter Vorteil für Avapritinib beim Physical Component Summary (PCS) des SF-12. Bei den Analysen mittels „Mixed Model for Repeated Measurement“ (MMRM) zur mittleren Veränderung des MC-QoL lag beim Gesamtscore und den Domänenscores (Symptome, Soziales Leben / Funktionieren, Emotionen, Haut) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Avapritinib vor. Auf Basis der jeweiligen Werte von Hedges' g (einem möglichen Hilfskriterium zur Einschätzung klinischer Relevanz) lässt sich nicht ableiten, dass ein klinisch relevanter Effekt für den MC-QoL vorliegt.

Für die Endpunktkategorie „Sicherheit“ zeigten sich auf aggregierter Ebene keine statistisch signifikanten Unterschiede für schwere UE (Grad ≥ 3), SUE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen. Auf Ebene der Systemorganklassen und Preferred Terms lagen keine geeigneten Analysen inkl. Effektschätzer zu den UE, SUE und UE CTCAE-Grad ≥ 3 vor. Ödeme traten statistisch signifikant häufiger im Avapritinib-Arm auf.

Referenzen

1. **Blueprint Medicines.** Indolent Systemic Mastocytosis-Symptom Assessment Form (ISM-SAF): clinical outcome assessment evidence dossier, version 8.0. Cambridge (USA): Adelphi Values; 28.10.2022.
2. **Blueprint Medicines.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Avapritinib [unveröffentlicht]. 22.04.2024.
3. **Blueprint Medicines.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Avapritinib; Nachberechnungsdokument (ITT) [unveröffentlicht]. 22.04.2024.
4. **Blueprint Medicines.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Avapritinib; Nachreichung [unveröffentlicht]. 08.05.2024.
5. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Filgotinib (Rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-90 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2021. [Zugriff: 14.05.2024]. (IQWiG-Berichte; Band 1023). URL: https://www.iqwig.de/download/a20-90_filgotinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
6. **Maruish ME (Ed.).** User's manual for the SF-12v2 Health Survey, third edition. Lincoln: QualityMetric Incorporated; 2012.

Anhang

PGIC – Grad der Veränderung

Tabelle 11: Anteil der Personen mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite des PGIC zu Woche 24; Studie PIONEER, ITT-Population (Datenschnitt: 23.06.2022)

| Studie PIONEER PGIC – Grad der Veränderung Responderanalyse zu Woche 24 | Avapritinib + BSC N = 141 | Placebo + BSC N = 71 |
|---|------------------------------|-------------------------|
| Verbesserung um mind. 15 % der Skalenspannweite (≥ 1,5 Punkte) | | |
| Fehlende Werte, n (%) | 14 (9,9) | 9 (12,7) |
| Responder, n (%) | 11 (7,8) | 1 (1,4) |
| RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾ | 5,81 [0,64; 53,03]; 0,12 | |

¹⁾ Zweiseitiger p-Wert des RR basiert auf der asymptotischen normalen Annäherung der logarithmierten Mantel-Haenszel-Schätzung, stratifiziert nach dem Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Serumtryptase < 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml) und dem Baseline-ISM-Status (mittelschwer vs. schwer).

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; ISM: Indolente systemische Mastozytose; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; PGIC: Patient Global Impression of Change; RR: Relatives Risiko.