

# Tragende Gründe

zum Beschluss 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: systemische  
Mastozytose, nach mind. 1 Vortherapie)

Vom 15. September 2022

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels</b> .....	<b>4</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Avapritinib (Ayvakyt) gemäß Fachinformation .....	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise .....	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung.....	13
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>14</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>14</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>15</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>17</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>17</b>

## 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 50 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 gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). 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 (Ayvakyt) wurde am 1. November 2020 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 24. März 2022 hat Ayvakyt die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 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, S. 7) eingestuft wird.

Ayvakyt zur Behandlung Erwachsener mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) nach mindestens einer systemischen Therapie 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. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 31. März 2022, 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 (Fortgeschrittene systemische Mastozytose (AdvSM)) eingereicht.

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 1. Juli 2022 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 G22-10) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen 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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Avapritinib nicht abgestellt.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. 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 als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie indiziert.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. September 2022):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Erwachsene mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Avapritinib wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Avapritinib hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Daten der einarmigen zulassungsrelevanten Studien PATHFINDER und EXPLORER sowie gepoolte Analysen beider Studien vorgelegt. Es wurden außerdem Ergebnisse von zwei indirekten Vergleichen von Avapritinib-Kohorten, basierend auf Daten der Studien PATHFINDER und EXPLORER, mit retrospektiven Beobachtungsdaten (BLU-285-2405) und mit aggregierten Studiendaten zu Midostaurin (Pilkington et al., 2022) vorgelegt.

Der pharmazeutische Unternehmer wertet im Dossier für die Studien PATHFINDER und EXPLORER jeweils die zulassungskonforme Patientenpopulation mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose (AdvSM) und mindestens einer Vortherapie, die zudem die zulassungskonforme Dosierung von 200 mg Avapritinib erhalten hat, aus. Für die Nutzenbewertung wird die jeweilige vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte bewertungsrelevante Teilpopulation der Studien EXPLORER und PATHFINDER herangezogen.

#### Studie PATHFINDER

Bei der laufenden pivotalen Studie PATHFINDER handelt es sich um eine unkontrollierte Phase-II-Studie. Die Studie PATHFINDER umfasst zwei Kohorten. Kohorte 1 schließt Patientinnen und Patienten ein, die gemäß der Einschätzung der Studienleitungskommission anhand der mIWG-MRT-ECNM-Kriterien eine evaluierbare Erkrankung (ein evaluierbarer C-Befund oder Mastzelleukämie (MCL)) aufweisen. Kohorte 2 umfasst jene Patientinnen und Patienten mit zentral bestätigter aggressiver systemischer Mastozytose (ASM) oder mit

systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN), die gemäß Studienleitungskommission keine evaluierbaren C-Befunde aufweisen.

Die deutliche Mehrzahl der Patientinnen und Patienten wies 1-2 Vortherapien auf und wurde bereits mit dem zurzeit einzig anderem im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel Midostaurin (Tyrosin-Kinase-Inhibitor (TKI)) behandelt ( $\geq 84\%$ ). Entsprechend wurden ca. 96 % der Personen mit einer TKI-Therapie vorbehandelt.

Etwa 21 % wurden mit einer aggressiven systemischen Mastozytose (ASM), etwa 61 % mit einer systemischen Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) und etwa 18 % der Betroffenen wurde mit einer Mastzelleukämie (MCL) diagnostiziert. Gemäß Angaben der EMA weisen diese Klassifizierungen der AdvSM sehr variierende Überlebensprognosen auf. Hinsichtlich Mutationen zeigte sich bei fast allen Patientinnen und Patienten (97 %) eine KIT Exon 17 Mutation. Die meisten Personen wiesen einen ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status) von 0-2 auf.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten in der Studie erfolgte in kontinuierlichen Zyklen (28 Tage) bis ein Grund für einen Behandlungsabbruch vorlag und einer anschließenden Visite zum Behandlungsende. Die Nachbeobachtungen erfolgten bezüglich der Sicherheitsendpunkte telefonisch bis 30 Tage nach Behandlungsabbruch, bezüglich der Untersuchung des Ansprechens alle 24 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zur Initiierung einer anderen zytostatischen Therapie und bezüglich des Gesamtüberlebens telefonisch alle 12 Wochen. Von den Patientinnen und Patienten mit  $\geq 1$  vorherigen antineoplastischen Therapie (Sicherheitspopulation, n = 69) erhielten 67 Patientinnen und Patienten eine zulassungskonforme Dosierung von Avapritinib.

Die Studie wird in 10 Studienzentren in Nordamerika und in 8 Studienzentren in Europa durchgeführt. Die Rekrutierung erfolgte zwischen 2018 und 2021. Primärer Endpunkt ist die adjustierte Gesamtansprechrates (adj. ORR = CR/CRh + PR + CI). Sekundäre Endpunkte beinhalten das Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Nebenwirkungen.

Für die Nutzenbewertung wird der zweite und derzeit aktuellste Datenschnitt der Studie vom 20. April 2021 (EMA-Forderung) herangezogen. Keine der Interimsanalysen wurde vor Studienbeginn präspezifiziert. Knapp 75 % der Studienpopulation setzen die Studienteilnahme zum Datenschnitt fort und etwa 70 % sind noch unter Behandlung.

### Studie EXPLORER

Bei der laufenden, supportiven Studie EXPLORER handelt es sich um eine unkontrollierte Phase-I-Studie mit einer Phase-II Expansion. Diese umfasst zwei Teile (Part I und Part II), wobei Part II wiederum in zwei Kohorten unterteilt ist. Bei Part I handelt es sich um eine Dosisescalationsphase und Part II stellt eine Expansionsphase dar. Kohorte 1 schließt Patientinnen und Patienten ohne evaluierbaren C-Befund zu Baseline ein, während Teilnehmende der Kohorte 2 mindestens einen messbaren C-Befund aufweisen.

Die deutliche Mehrzahl der Patientinnen und Patienten wies 1-2 Vortherapien auf und wurde bereits mit dem zurzeit einzig anderem im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel Midostaurin (Tyrosin-Kinase-Inhibitor (TKI)) behandelt ( $\geq 84\%$ ). Alle Personen der zulassungskonformen Teilpopulation wurden mit einer TKI-Therapie vorbehandelt.

Etwa 8 % wurden mit einer aggressiven systemischen Mastozytose (ASM), etwa 58 % mit einer systemischen Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) und etwa 33 % wurde mit einer Mastzelleukämie (MCL) diagnostiziert. Es zeigen sich deskriptiv deutlich

weniger C-Befunde als in der Studie PATHFINDER. Hinsichtlich Mutationen zeigte sich bei ca. 83 % der Patientinnen und Patienten eine KIT Exon 17 Mutation. Die meisten Personen wiesen einen ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status) von 0-2 auf. Bezüglich des ECOG-PS zeigt sich eine ähnliche Verteilung der Patientinnen und Patienten wie in der Studie PATHFINDER.

Während des Studienablaufes erfolgt nach Einschluss in die Studie eine kontinuierliche Behandlung mit Avapritinib und eine Visite zum Behandlungsende 14 nach der letzten Studienmedikation. Eine Sicherheitsnachbeobachtung erfolgt telefonisch 30 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe und ab Protokollamendment 6 erfolgte etwa alle 3 Monate eine telefonische Nachbeobachtung bezüglich des Überlebens. Von den Patientinnen und Patienten mit  $\geq 1$  vorherigen antineoplastischen Therapie (Sicherheitspopulation, n = 41) erhielten 12 Patientinnen und Patienten eine zulassungskonforme Dosierung von Avapritinib.

Die Studie wird in 10 Studienzentren in Nordamerika und in Großbritannien durchgeführt. Die Rekrutierung erfolgte zwischen 2016 und 2021. Primäre Endpunkte der Studie sind die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) sowie dosis-limitierende Toxizität.

Für die Nutzenbewertung wird der zweite und derzeit aktuellste Datenschnitt der Studie vom 20. April 2021 (EMA-Forderung) herangezogen. Keine der Interimsanalysen wurde vor Studienbeginn präspezifiziert. Etwa zwei Drittel der Studienpopulation (ca. 67 %) setzen die Studienteilnahme zum Datenschnitt fort und die Hälfte der Studienteilnehmer ist noch unter Behandlung.

#### Zu den vorgelegten indirekten Vergleichen

##### Studie BLU-285-2405 (Studien PATHFINDER und EXPLORER (gepoolt) versus BAT-Kohorte)

Bei der Studie BLU-285-2405 handelt es sich um einen Propensity-Score(PS)-adjustierten indirekten Vergleich ohne Brückenkompator für das Anwendungsgebiet fortgeschrittene systemische Mastozytose. Dieser vergleicht mit Avapritinib behandelte Patientinnen und Patienten aus den Studien PATHFINDER und EXPLORER (gepoolt) mit Patientinnen und Patienten, welche nach Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers mit der besten verfügbaren Behandlung (BAT) behandelt wurden. Bezüglich der BAT fehlte eine eindeutige Definition. Zudem war nicht nachvollziehbar, ob es sich bei den jeweils angewendeten Therapien tatsächlich um die bestverfügbaren Therapien handelte. Für die Nutzenbewertung ist auf der Seite der Interventionsgruppe die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten aus den gepoolten Studien PATHFINDER und EXPLORER, die 200 mg Avapritinib und mindestens eine Vortherapie erhalten hat (N = 79) und auf der Seite der Kontrollgruppe die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten aus der BAT-Kohorte, welche mindestens eine Vortherapie erhalten hat (N = 73), relevant. Die Interventionen in der BAT-Kohorte konnten laut Protokollangaben u. a. die Therapien Midostaurin, zytoreduktive Therapien (Cladribin, Interferon-alfa, Azacitidin, Decitabin), andere Tyrosinkinaseinhibitoren (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Ripretinib) und Hydroxyurea umfassen. Die Informationen aus der BAT-Kohorte wurden aus Patientenakten zwischen 2009 und 2021 extrahiert und stammen aus 6 Studienzentren (USA, Großbritannien, Spanien, Österreich und Deutschland). Der Datenschnitt erfolgte am 4. Oktober 2021. Zur Studie BLU-285-2405 legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier vollständige Unterlagen vor und stellt in Modul 4 die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Dauer der Therapie und Veränderung der Serum-Tryptase-Werte dar.

Die verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien für die BAT-Kohorte wichen teilweise gegenüber den Ein- und Ausschlusskriterien der Avapritinib-Kohorte ab. Ein Ausgleich der Ein- und Ausschlusskriterien wurde nur für wenige Faktoren durch Anpassungen der Analysepopulation adressiert und ist dadurch auch nicht immer erreicht worden. Dies betrifft unter anderen die Kriterien Bestätigungsart der AdvSM-Diagnose, messbare C-Befunde, Anforderungen an Laborparameter, ECOG-PS / Karnofsky Score, Ausschluss von bzw. Anforderungen bezüglich anderer Diagnosen und Therapien.

Im Dossier liegen keine Informationen zu einer systematischen Literaturrecherche und -bewertung zur Identifizierung von Confoundern für die in der Nutzenbewertung adressierte Fragestellung vor. Demzufolge fehlen wesentliche Informationen zur Auswahl der Confounder und den im indirekten Vergleich angewendeten Confounderausprägungen. Anhand der in der mündlichen Anhörung zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren diskutierten Aspekte kann vermutet werden, dass bislang zu einem Großteil der Kovariaten bei der hier vorliegenden seltenen Erkrankung wahrscheinlich sehr wenige bzw. keine Informationen zur Verfügung stehen. Dies bedeutet jedoch nicht, dass auf eine systematische Literaturrecherche und -bewertung zur möglichen Identifizierung relevanter Confounder von vornerein verzichtet werden kann.

Schlüsselkovariaten für den Propensity-Score-adjustierten indirekten Vergleich waren definiert als Kovariaten, die unabhängig von quantitativen Kriterien in das Propensity-Score-Modell aufgenommen werden sollten. Diesbezüglich wurden 13 obligate Schlüsselkovariaten zur Berücksichtigung in der Propensity-Score-Adjustierung gelistet. Im Ergebnis konnten Unterschiede in mindestens 7 von den insgesamt 13 berücksichtigten Schlüsselkovariaten auch durch die Propensity-Score-Adjustierung gemäß der präspezifizierten Balanceschwelle einer standardisierten Differenz von  $> 10\%$  in der Analyse des Gesamtüberlebens (OS) nicht ausgeglichen werden.

Neben den Schlüsselkovariaten wurden im statistischen Analyseplan weitere Baselinecharakteristika als Kovariaten definiert. Bezüglich dieser Kovariaten wurde präspezifiziert, dass zunächst eine Balanceprüfung zwischen den Untersuchungsgruppen erfolgen soll. Bei einem entsprechenden Unterschied von  $> 10\%$  war ebenfalls eine Aufnahme der entsprechenden Kovariaten in das Propensity Score Modell geplant. Im Ergebnis liegen diesbezüglich keine Angaben zur präspezifizierten Balance-Prüfung dieser weiteren Kovariaten im Dossier vor und es wird davon ausgegangen, dass diese Kovariaten nicht in das Propensity-Score-Modell zur Adjustierung aufgenommen wurden.

Im Rahmen der mündlichen Anhörung zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde der prognostische Stellenwert einiger Kovariaten, die nicht in das Propensity-Score-Modell zur Adjustierung aufgenommen wurden, diskutiert. Hierzu zählten unter anderem: der BMI (Body-Mass-Index), Anzahl der Ko-Mutationen, Mastzell-Infiltration im Knochenmark oder Vorhandensein von Mastzell-Aggregaten, verschiedene Labormessungen, Komorbiditäten, mit der Mastzellaktivierung verbundene Symptome, Stammzelltransplantation, Behandlungsort der Personen. Im Ergebnis kann auch unter Berücksichtigung der vorgetragenen Einschätzungen der medizinischen Fachgesellschaften der prognostische Stellenwert dieser Kovariaten nicht abschließend beurteilt werden.

Zudem ist der Umgang mit fehlenden Werten insbesondere auch zu einigen Schlüsselkovariaten in der Analyse teilweise unklar oder inadäquat, wodurch systematische Verzerrungen im Ergebnis der Analyse nicht ausgeschlossen werden können.

Insgesamt kann daher eine fehlende Strukturgleichheit der Patientenpopulationen hinsichtlich klinisch relevanter Confounder für den vorgelegten indirekten Vergleich nicht mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden.

Neben den bereits beschriebenen Kritikpunkten gab es in der Nutzenbewertung zahlreiche weitere Kritikpunkte zum vorgelegten indirekten Vergleich. Diese wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren größtenteils adressiert, aber im Wesentlichen nicht ausgeräumt, u. a. auch durch den Bezug auf eine Population im Stellungnahmeverfahren, welche von der entsprechenden zulassungskonformen Teilpopulation in der Nutzenbewertung abwich.

Insgesamt sind die Ergebnisse des vorgelegten indirekten Vergleichs daher mit erheblichen Unsicherheiten verbunden.

Im Rahmen der Studie BLU-285-2405 liegen nur Auswertungen für einen patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkt, das Gesamtüberleben, vor.

Unter Berücksichtigung der erheblichen Unsicherheiten des vorgelegten indirekten Vergleichs weisen die Ergebnisse in dem Endpunkt Gesamtüberleben auf keinen Effekt in einer Größenordnung hin, bei dem mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass die beobachteten Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen.

Im Ergebnis wird der vorgelegte indirekte Vergleich für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

#### Pilkington et al. (2022) (externe Kontrollstudie, indirekter Vergleich)

Mit dem Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer eine Publikation zu einem indirekten Vergleich von Avapritinib mit Midostaurin bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener systemischer Mastrozytose vorgelegt (Pilkington et al., 2022).

Als Basis des indirekten Vergleichs wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Dabei wurden die einarmigen Studien PATHFINDER und EXPLORER bezüglich der Behandlung mit Avapritinib sowie 2 weitere einarmige Studien D2201 und A2213 bezüglich der Behandlung mit Midostaurin identifiziert. Diese wurden jeweils interventionsspezifisch gepoolt und auf Basis der aggregierten Daten indirekt bezüglich der Endpunkte OS, ORR und CR miteinander verglichen. Die vergleichenden Analysen wurden jeweils anhand von naiven indirekten Vergleichen und (unanchored) Matching-adjusted indirect Comparisons (MAIC) vorgenommen.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte indirekte Vergleich von Pilkington et al. (2022) wird für die Nutzenbewertung von Avapritinib nicht herangezogen, im Wesentlichen aufgrund der vorgelegten limitierten Studienunterlagen, welche eine adäquate methodische Bewertung im Rahmen der Nutzenbewertung nicht ermöglichen und aufgrund der Durchführung der indirekten Vergleiche auf aggregierter (gepoolter) Studienebene ohne Verwendung vollständiger patientenindividueller Daten. MAIC-Analysen mit aggregierten Daten ohne Brückenkomparator stellen grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung dar.

## Zu den Ergebnissen der Studien PATHFINDER und EXPLORER nach Endpunkten:

### Mortalität

Das Gesamtüberleben war in den Studien PATHFINDER und EXPLORER definiert als Zeitraum von der ersten Studienmedikationsgabe bis zum Tod jeglicher Ursache. Zum Gesamtüberleben erfolgt aufgrund der großen Unterschiede der Nachbeobachtungsdauern der Studien und der anfänglich abweichenden Nachbeobachtung nach Fortschreiten der Erkrankung bzw. nach dem Beginn einer antineoplastischen Therapie keine gepoolte Darstellung der Ergebnisse.

Zum Datenschnitt vom 20.04.2021 ist über beide Studien hinweg ersichtlich, dass noch etwa 73 % der bisher eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die Studie bzw. 67 % die Studienmedikationseinnahme fortsetzen. Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben aus beiden Studien sind insbesondere aufgrund der bisher geringen Ereignisraten in den Studienarmen unsicher: Der Median der Überlebenszeit war bis zum Datenschnitt noch in keiner der beiden Studien erreicht.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben nicht möglich. Der Effekt von Avapritinib auf die Mortalität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht abschließend beurteilt werden.

### Morbidität

#### *Komplettremission (CR)*

Die Gesamtansprechrates (ORR) ist in den Studien PATHFINDER und EXPLORER definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem bestätigten besten Ansprechen als CR, Komplettremission mit teilweiser Erholung des peripheren Blutbildes (CRh), partielles Ansprechen (PR) oder klinische Verbesserung (CI) jeweils gemäß mIWG-Kriterien.

Der primäre Endpunkt in der Studie PATHFINDER ist die adjustierte ORR, welche von einer zentralen Studienkommission bewertet wurde.

Kritisch wird die Änderung der IWG-Kriterien zu den mIWG-Kriterien im Rahmen der EXPLORER-Studie gesehen, welche mit der Aufnahme von CRh als Bestandteil des ORR einherging.

Die mIWG-Kriterien wurden in der Studie PATHFINDER prospektiv verwendet.

Aufgrund der in den Studienunterlagen der EXPLORER-Studie dargelegten Rationale für die Aufnahme von CRh in die Definition von ORR wird von einer ergebnisgesteuerten Aufnahme von CRh in die mIWG-Kriterien ausgegangen. Daher wird die Komplettremission (CR) alternativ zum ORR als Teil des primären Endpunktes ORR ergänzend dargestellt.

Die Operationalisierung der Ansprechkriterien basiert fast ausschließlich auf laborparametrischen und histologischen Befunden. Wird das Ansprechen fast ausschließlich auf der Grundlage laborparametrischer und histologischer Befunde erhoben, so erfolgt die Erhebung der Morbidität nicht primär anhand von Krankheitssymptomen, sondern auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.

Im Ergebnis wird der Endpunkt Gesamtansprechrates (ORR) für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Die Teilkomponente Komplettremission (CR) wird ergänzend dargestellt.

### *Patient Global Impression of Symptom Severity (PGIS)*

Der PGIS ist ein patientenberichtetes Instrument zur Erfassung der Schwere einer Erkrankung. Es besteht aus einem Item („Gerade im Moment sind die Symptome meiner systemischen Mastozytose“) und die Einschätzung erfolgt auf einer fünfstufigen Skala.

Für die Interpretation der Ergebnisse zum PGIS ist zu berücksichtigen, dass der Endpunkt in beiden Studien unterschiedlich lang erhoben wird (in der Studie PATHFINDER bis Zyklus 17 und in der Studie EXPLORER bis Zyklus 12) und dass die Behandlungsdauer in beiden Studien deutlich voneinander abweicht. Trotzdem zeigen sich in beiden Studien ähnlich abfallende Rücklaufquoten, wodurch eine gepoolte Auswertung der Ergebnisse bis Zyklus 3 möglich wird. Es werden jeweils lediglich deskriptive Ergebnisse zur kontinuierlichen Veränderung im Vergleich zu Baseline dargestellt.

Der Mittelwert des PGIS (Spanne: 0-4) liegt zu Baseline auf gepoolter Ebene bei 2,5 und in Zyklus 3 bei 1,5.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten zum PGIS nicht möglich.

### *Symptomatik*

Die Krankheitssymptomatik wurde in den Studien PATHFINDER und EXPLORER anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zu den Veränderungen in den Symptomskalen des EORTC im Vergleich zu Baseline vor.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist analog zum PGIS zu berücksichtigen, dass die Erhebung in beiden Studien unterschiedlich lang erfolgte (PATHFINDER bis Zyklus 17 und EXPLORER bis Zyklus 12) und dass die Behandlungsdauer in beiden Studien deutlich voneinander abweicht. Trotzdem zeigen sich in beiden Studien hinreichend ähnlich abfallende Rücklaufquoten, die eine gepoolte Darstellung der Ergebnisse bis Zyklus 3 ermöglichen.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten zum EORTC QLQ-C30 nicht möglich.

### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien PATHFINDER und EXPLORER anhand der Funktionsskalen und der globalen Skala allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens erhoben.

Die Erhebungszeitpunkte zwischen den Studien PATHFINDER und EXPLORER unterscheiden sich. In der Studie PATHFINDER erfolgt die Erhebung engmaschiger zu jeder Visite von Zyklus 1 Tag 1 bis zu Zyklus 17 bzw. bis zum Ende der Behandlung. In der Studie EXPLORER wird der EORTC QLQ-C30 nur in Teil II und zum jeweils ersten Tag der Zyklen 1 bis 12 erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ergebnisse zu den Veränderungen in den Funktionsskalen und der Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand im Vergleich zu Baseline

vor. Die Ergebnisdarstellung erfolgt je Studie solange, wie eine Rücklaufquote von  $\geq 70\%$  erzielt wird (Ausnahme Zyklus 3 der Studie EXPLORER).

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten zum EORTC-QLQ-C30 nicht möglich.

### Nebenwirkungen

Die Nachbeobachtung zum Auftreten von Sicherheitsereignissen erfolgt in den Studien PATHFINDER und EXPLORER kontinuierlich während der Therapie mit Avapritinib bis zu 30 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe.

Die mediane Behandlungsdauer beträgt zum Datenschnitt vom 20.04.2021 etwas mehr als 9 Monate in der Studie PATHFINDER, knapp 21 Monate in der Studie Explorer und in der gepoolten Auswertung knapp 10 Monate. Die fast doppelt so lange mediane Behandlungsdauer der Studie EXPLORER im Vergleich zur Studie PATHFINDER muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Zudem ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu den UE zu berücksichtigen, dass die erhobenen UE möglicherweise Symptome der Grunderkrankung umfassen.

Unerwünschte Ereignisse sind bei allen Patientinnen und Patienten in beiden Studien aufgetreten. Bei 72 % der Patientinnen und Patienten in der Studie PATHFINDER ( $n = 67$ ) und bei 75 % in der Studie EXPLORER ( $n = 12$ ) wurden UE des CTCAE-Grades  $\geq 3$  dokumentiert. SUE wurden bei etwa 40 % der Behandelten in der Studie PATHFINDER ( $n = 67$ ) und bei knapp 42 % der Behandelten in der Studie EXPLORER ( $n = 12$ ) berichtet. Trotz deskriptiver Ähnlichkeit der jeweiligen Gesamtraten der UE zeigen sich jedoch auf PT- und SOC-Ebene häufig Unterschiede von  $\geq 10$  Prozentpunkten zwischen den beiden Studien, welche im Wesentlichen mehr unerwünschte Ereignisse in der Studie EXPLORER aufzeigen. Mögliche Erklärungen für diese Abweichungen bezüglich der UE zwischen den Studien sind eine fast doppelt so lange Exposition mit der Studienmedikation und eine entsprechend längere Sicherheitsnachbeobachtung in der Studie EXPLORER im Vergleich zur Studie PATHFINDER. Darüber hinaus ergeben sich Unsicherheiten bei der Interpretation der Ergebnisse der Explorer-Studie durch die geringe Patientenzahl ( $n = 12$ ).

Als AESI wurden kognitive Effekte und intrakranielle Blutungen spezifiziert. AESI jeglichen Schweregrades traten in der Kategorie kognitive Effekte bei ca. 20 % der Patientinnen und Patienten auf, wobei bei 3 Personen ein CTCAE-Grades  $\geq 3$  vorlag. Bei ca. 2 % aller Patientinnen und Patienten lag ein AESI jeglichen Schweregrades in der SOC intrakranielle Blutungen vor. Dies war in beiden Fällen ein subdurales Hämatom (PT), wovon eines als AESI des CTCAE-Grades  $\geq 3$ , jedoch beide als SUE berichtet wurden.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten zu Nebenwirkungen nicht möglich.

### Gesamtbewertung

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen der pivotalen Phase II-Studie PATHFINDER und der supportiven Phase I/II-Studie EXPLORER zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten zu Avapritinib nicht möglich.

Der vorgelegte indirekte Vergleich zum Gesamtüberleben im Rahmen der Studie BLU-285-2405 ist mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Diese Unsicherheiten gehen maßgeblich auf eine fehlende systematische Literaturrecherche und -bewertung zur Identifizierung von Confoundern, auf eine unvollständige Adjustierung für präspezifizierte Confounder, auf die nach Propensity Score Adjustierung persistierenden Imbalancen und auf den inadäquaten Umgang mit fehlenden Werten insbesondere zu einigen vom pharmazeutischen Unternehmer definierten Schlüsselkovariaten zurück. Eine fehlende Strukturgleichheit der Patientenpopulationen kann nicht ausgeschlossen werden. Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheiten liegt der Effektschätzer für das Gesamtüberleben nicht in einer Größenordnung, um daraus hinreichend sicher einen Effekt ableiten zu können.

Darüber hinaus wird der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte indirekte Vergleich von Pilkington et al. (2022) für die Nutzenbewertung von Avapritinib nicht herangezogen, im Wesentlichen aufgrund der vorgelegten limitierten Studienunterlagen, welche eine adäquate methodische Bewertung im Rahmen der Nutzenbewertung nicht ermöglichen und aufgrund der Durchführung der indirekten Vergleiche auf aggregierter (gepoolter) Studienebene ohne Verwendung vollständiger patientenindividueller Daten.

Insgesamt sind die vorgelegten indirekten Vergleiche nicht geeignet, Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens abzuleiten.

In der Gesamtschau wird das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht-quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

### Aussagekraft der Nachweise

Der vorliegenden Nutzenbewertung liegen die Daten der pivotalen einarmigen Studie PATHFINDER und der supportiven einarmigen Studie EXPLORER zugrunde.

Die vorgelegten indirekten Vergleiche sind nicht geeignet, um Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens abzuleiten.

Da somit eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist, wird die Aussagekraft der Nachweise mit einem Anhaltspunkt bewertet.

### 2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes mit dem Wirkstoff Avapritinib.

Avapritinib (Ayvakyt®) wurde als Orphan Drug und unter besonderen Bedingungen zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie.

Für die Nutzenbewertung wurden die Daten der einarmigen pivotalen Studie PATHFINDER und der supportiven Studie EXPLORER zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vorgelegt.

Zudem wurde ein indirekter Vergleich zum Gesamtüberleben im Rahmen der Studie BLU-285-2405 vorgelegt, der jedoch mit erheblichen Unsicherheiten behaftet ist. Diese Unsicherheiten gehen maßgeblich auf eine fehlende systematische Literaturrecherche und -bewertung zur Identifizierung von Confoundern, auf eine unvollständige Adjustierung für präspezifizierte Confounder, auf die nach Propensity Score Adjustierung persistierenden Imbalancen und auf den inadäquaten Umgang mit fehlenden Werten insbesondere zu einigen vom pharmazeutischen Unternehmer definierten Schlüsselkovariaten zurück. Eine fehlende Strukturgleichheit der Patientenpopulationen kann nicht ausgeschlossen werden. Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheiten liegt der Effektschätzer für das Gesamtüberleben nicht in einer Größenordnung, um daraus hinreichend sicher einen Effekt ableiten zu können.

Darüber hinaus wird der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte indirekte Vergleich von Pilkington et al. (2022) für die Nutzenbewertung von Avapritinib nicht herangezogen, im Wesentlichen aufgrund der vorgelegten limitierten Studienunterlagen, welche eine adäquate methodische Bewertung im Rahmen der Nutzenbewertung nicht ermöglichen und aufgrund der Durchführung der indirekten Vergleiche auf aggregierter (gepoolter) Studienebene ohne Verwendung vollständiger patientenindividueller Daten.

Anhand der vorgelegten indirekten Vergleiche kann daher keine Aussage über das Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.

Da somit nur einarmige Daten vorliegen und eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist, wird die Aussagekraft der Nachweise mit einem Anhaltspunkt bewertet.

In der Gesamtschau wird für Avapritinib ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, da die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

## **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 pharmazeutische Unternehmer hat anhand von sieben Herleitungsschritten die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation berechnet.

Aufgrund der für die aktuelle Herleitung herangezogenen Daten, die auf einer Population aus Deutschland beruhen, und aufgrund des Abgleichs des Anteils für AdvSM mit einer weiteren Publikation aus dem deutschen Versorgungskontext<sup>2</sup>, ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewiesenen Spanne zu erwarten.

Unsicherheiten ergeben sich im Wesentlichen daraus, dass hinsichtlich der vorangegangenen systemischen Therapie in der vorgelegten Routinedaten-Analyse in Bezug auf die stationäre Versorgung nicht alle OPS-Codes umfasst waren, die sich anhand der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie für die Indikation fortgeschrittene systemische Mastozytose, u. a. auch im Off-Label-use, als systemische Therapie identifizieren lassen. Zudem werden über die angewendeten Herleitungsschritte auch Patientinnen und Patienten in die Zielpopulation eingeschlossen, die sich nach einer systemischen Therapie in kompletter Remission oder aktuell noch in einer systemischen Therapie befinden. Es ist fraglich, ob diese gesamte Patientengruppe ebenfalls für Avapritinib infrage kommt.

In Bezug auf das Nutzenbewertungsverfahren zu Midostaurin im Anwendungsgebiet fortgeschrittene systemische Mastozytose fällt auf, dass hier weniger Patientinnen und Patienten unter den Patientenzahlen ausgewiesen sind als im vorliegenden Verfahren zu Avapritinib, obwohl Midostaurin im Vergleich zu Avapritinib bereits in der ersten Behandlungslinie bewertet wurde. Der pharmazeutische Unternehmer führt diesbezüglich im Dossier aus, dass die Herleitung der GKV-Zielpopulation im Verfahren zu Midostaurin auf internationalen Literaturangaben beruhte und legt plausibel dar, dass die entsprechenden Angaben mittlerweile mindestens teilweise als veraltet gelten dürften.

Daher legt der G-BA dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde, die jedoch mit Unsicherheiten behaftet sind.

## **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: 1. Juli 2022):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information_de.pdf)

---

<sup>2</sup> Schwaab J, Cabral do O, Hartmann N, Naumann N et al. Importance of Adequate Diagnostic Workup for Correct Diagnosis of Advanced Systemic Mastocytosis. J Allergy Clin Immunol Pract 2020; 8(9): 3121-3127.e1. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2020.05.005>

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Avapritinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit 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.

Avapritinib wurde mit einer erhöhten Inzidenz hämorrhagischer Ereignisse in Verbindung gebracht. Vor dem Therapiebeginn sollte das Risiko einer intrakraniellen Blutung sorgfältig geprüft werden.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2022).

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

### Verbrauch:

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.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem

Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Avapritinib	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	365	365 x 200 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 (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Avapritinib 200 mg	30 FTA	22 488,58 €	1,77 €	1 283,73 €	21 203,08 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2022

#### 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 bestehen, 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.

### **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 31. März 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Avapritinib beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Juli 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 8. August 2022 statt.

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 6. September 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. September 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juni 2021	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	2. August 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16.08.2022; 30.08.2022	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. September 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken