



# 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 (D-798)

Vom 15. September 2022

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	17
4.	Verfahrensablauf.....	17
5.	Beschluss .....	19
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	29
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>37</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	37
2.	Bewertungsentscheidung.....	37
2.1	Nutzenbewertung .....	37
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>38</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	39
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	44
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	45
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	45
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	46
5.1	Stellungnahme der Blueprint Medicines (Germany) GmbH .....	46
5.2	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	104

5.3	Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V. ....	119
5.4	Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) .....	131
5.5	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie .....	135
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>155</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	155

## **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 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 Mastzellleukämie (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 (D-798) 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 (D-798) (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 (D-798) 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 Brückenkomparator 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 Mastozytose 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 allgemeiner 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 Aivakyt (Wirkstoff: Avapritinib (D-798)) 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)

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.

---

<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>

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-Steuer: 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 (D-798) 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

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
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



## 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 (D-798) (Neues Anwendungsgebiet: systemische Mastozytose, nach mind. 1 Vortherapie

Vom 15. September 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. September 2022 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 6. Oktober 2022 (BAnz AT 26.10.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Avapritinib (D-798) gemäß dem Beschluss vom 15. April 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Avapritinib (D-798)**

Beschluss vom: 15. September 2022  
In Kraft getreten am: 15. September 2022  
BANz AT 08.11.2022 B1

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. März 2022):**

Ayvakyt ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie indiziert.

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

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

#### **1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Avapritinib (D-798) 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 aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie

#### **Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Avapritinib (D-798):**

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

#### **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>3</sup>**

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

---

<sup>3</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Juli 2022) sofern nicht anders indiziert.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie PATHFINDER (pivotal): laufende, multizentrische, offene und unkontrollierte Phase-II-Studie; Datenschnitt vom 20. April 2021; Sicherheitspopulation

Studie EXPLORER (supportiv): laufende, multizentrische, offene, unkontrollierte Phase-I-Studie mit einer Phase-II Expansion; Datenschnitt vom 20. April 2021; Sicherheitspopulation

Gepoolte Analysen der Studien EXPLORER und PATHFINDER

### Mortalität

	Avapritinib	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)<sup>a</sup></i>
EXPLORER	12	n. e. [13; n. e.] 3 (25 %)
PATHFINDER	67	n. e. [n. e.; n. e.] 11 (16,4)

## Morbidität

Endpunkt	Avapritinib					
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>				
<b>Komplettremission (CR) (ergänzend)<sup>h, i</sup></b>						
EXPLORER	11	1 (9,1)				
PATHFINDER	47	1 (2,1)				
Gepoolt	58	2 (3,4)				
Endpunkt	Studie PATHFINDER		Studie EXPLORER		Gepoolt	
	Avapritinib (N=67)		Avapritinib (N=12)		Avapritinib (N=79)	
	N <sup>a</sup>	MW (SD)	N <sup>a</sup>	MW (SD)	N <sup>a</sup>	MW (SD)
<b>Patient Global Impression of Symptom Severity (PGIS) – Veränderungen zu Baseline</b>						
Baseline <sup>a, b</sup>	60	2,6 (1,1)	10	2,0 (1,2)	70	2,5 (1,1)
Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup>	52	-0,6 (1,2)	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>	53	-0,9 (1,2)	9	-0,6 (1,4)	62	-0,8 (1,2)
Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>	50	-1,0 (1,2)	8 <sup>d</sup>	-0,5 (1,2)	58	-1,0 (1,2)
Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	9	-0,6 (1,4)	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>
<b>EORTC QLQ-C30: Symptomskalen – Veränderungen zu Baseline</b>						
<b>Fatigue</b>						
Baseline <sup>a, b</sup>	60	66,1 (29,0)	10	65,6 (31,2)	70	66,0 (29,1)
Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup>	52	-12,2 (22,6)	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>	54	-9,7 (26,0)	9	-25,9 (32,4)	63	-12 (27,3)
Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>	50	-9,3 (26,2)	8 <sup>d</sup>	-26,4 (28,4)	58	-11,7 (26,9)
Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	9	-25,9 (44,8)	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>						
Baseline <sup>a, b</sup>	60	15 (26,0)	10	15 (24,2)	70	15 (25,6)
Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup>	52	-1 (22,7)	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>	54	-3,7 (27,6)	9	0 (22,0)	63	-3,2 (26,8)
Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>	50	-4,7 (27,6)	8 <sup>d</sup>	4,2 (30,5)	58	-3,4 (27,9)
Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	9	1,8 (22,7)	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>
Endpunkt	Studie PATHFINDER		Studie EXPLORER		Gepoolt	
	Avapritinib		Avapritinib		Avapritinib	

	(N=67)		(N=12)		(N=79)	
<b>Schmerz</b>						
Baseline <sup>a, b</sup>	60	40,3 (32,9)	10	41,7 (33,6)	70	40,5 (32,8)
Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup>	52	-14,7 (27,1)	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>	54	-13,6 (29,9)	9	-24,1 (31,3)	63	-15,1 (30,0)
Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>	50	-18,3 (29,8)	8 <sup>d</sup>	-10,4 (28,1)	58	-17,2 (29,4)
Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	9	-25,9 (42,6)	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>
<b>Dyspnoe</b>						
Baseline <sup>a, b</sup>	60	43,9 (36,0)	10	43,3 (35,3)	70	43,8 (35,7)
Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup>	52	-9,6 (32,6)	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>	54	-9,9 (34,6)	9	-18,5 (37,7)	63	-11,1 (34,9)
Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>	50	-14,7 (35,1)	8 <sup>d</sup>	-25,0 (34,5)	58	-16,1 (34,9)
Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	9	-25,9 (27,8)	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>
<b>Schlaflosigkeit</b>						
Baseline <sup>a, b</sup>	60	55,0 (36,7)	10	46,7 (42,2)	70	53,8 (37,3)
Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup>	52	-14,7 (32,6)	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>	54	-19,8 (41,7)	9	-22,2 (52,7)	63	-20,1 (43,0)
Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>	50	-17,3 (39,4)	8 <sup>d</sup>	-8,3 (58,4)	58	-16,1 (42,0)
Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	9	-18,5 (50,3)	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>
<b>Appetitlosigkeit</b>						
Baseline <sup>a, b</sup>	60	41,1 (33,8)	10	36,7 (39,9)	70	40,5 (34,5)
Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup>	52	-16,0 (31,3)	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>	54	-18,5 (38,1)	9	-3,7 (51,2)	63	-16,4 (40,1)
Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>	50	-22,0 (42,9)	8 <sup>d</sup>	-4,2 (62,8)	58	-19,5 (45,9)
Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	9	-3,7 (53,9)	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>
<b>Obstipation</b>						
Baseline <sup>a, b</sup>	60	21,1 (31,3)	10	16,7 (28,3)	70	20,5 (30,7)
Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup>	52	-1,3 (24,7)	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>	54	-8,6 (29,1)	9	-11,1 (33,3)	63	-9 (29,5)
<b>Endpunkt</b>	<b>Studie PATHFINDER</b>		<b>Studie EXPLORER</b>		<b>Gepoolt</b>	
	Avapritinib (N=67)		Avapritinib (N=12)		Avapritinib (N=79)	
Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>	50	-4,7 (32,3)	8 <sup>d</sup>	-12,5 (35,4)	58	-5,8 (32,5)

Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	9	-14,8 (29,4)	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>
<b>Diarrhö</b>						
Baseline <sup>a, b</sup>	60	34,4 (37,8)	10	50,0 (45,1)	70	36,7 (39,0)
Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup>	52	-13,5 (39,7)	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>	54	-11,1 (39,4)	9	-7,4 (49,4)	63	-10,6 (40,5)
Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>	50	-17,3 (40,5)	8 <sup>d</sup>	-4,2 (51,8)	58	-15,5 (42,0)
Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	9	-18,5 (55,6)	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Studie PATHFINDER		Studie EXPLORER		Gepoolt	
	Avapritinib (Sicherheitspopulation) (N=67)		Avapritinib (Sicherheitspopulation) (N=12)		Avapritinib (Sicherheitspopulation) (N=79)	
<b>EORTC QLQ-C30: Funktionsskalen und Skala zu allgemeinem Gesundheitszustand – Veränderungen zu Baseline</b>						
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand</b>						
Baseline <sup>a, b</sup>	60	38,2 (24,3)	10	44,2 (26,9)	70	39,0 (24,6)
Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup>	52	13,1 (22,3)	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>	54	13,6 (24,9)	9	25,0 (31,2)	63	15,2 (25,9)
Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>	50	16,8 (28,4)	8 <sup>d</sup>	25,0 (31,5)	58	18,0 (28,7)
Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	9	24,1 (40,1)	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>
<b>Physische Funktion</b>						
Baseline <sup>a, b</sup>	60	55,4 (26,9)	10	60,0 (28,3)	70	56,1 (27,0)
Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup>	52	8,8 (15,6)	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>	54	6,8 (19,7)	9	16,3 (23,1)	63	8,2 (20,3)
Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>	50	7,7 (21,0)	8 <sup>d</sup>	17,5 (15,5)	58	9,1 (20,5)
Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	9	20 (22,4)	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>
Endpunkt	Studie PATHFINDER		Studie EXPLORER		Gepoolt	
	Avapritinib (Sicherheitspopulation) (N=67)		Avapritinib (Sicherheitspopulation) (N=12)		Avapritinib (Sicherheitspopulation) (N=79)	
<b>Rollenfunktion</b>						
Baseline <sup>a, b</sup>	60	45,6 (32,9)	10	45,0 (29,4)	70	45,5 (32,2)



Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup>	52	7,4 (21,0)	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>	54	8,3 (29,3)	9	31,5 (28,2)	63	11,6 (30,0)
Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>	50	11 (28,7)	8 <sup>d</sup>	20,8 (31,8)	58	12,4 (29,0)
Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	9	25,9 (47,2)	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>
<b>Emotionale Funktion</b>						
Baseline <sup>a, b</sup>	60	61,5 (27,2)	10	71,7 (25,2)	70	63,0 (27,0)
Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup>	52	5,6 (20,1)	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>	54	7,4 (23,9)	9	8,3 (26,7)	63	7,5 (24,1)
Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>	50	7,7 (21,7)	8 <sup>d</sup>	14,9 (20,5)	58	8,7 (21,6)
Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	9	14,8 (22,0)	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>
<b>Kognitive Funktion</b>						
Baseline <sup>a, b</sup>	60	73,3 (25,7)	10	73,3 (16,1)	70	73,3 (24,5)
Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup>	52	1,3 (13,9)	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>	54	-0,9 (19,5)	9	13 (23,2)	63	1,1 (20,5)
Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>	50	0,3 (19,8)	8 <sup>d</sup>	14,6 (18,8)	58	2,3 (20,1)
Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	9	11,1 (20,4)	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>
<b>Soziale Funktion</b>						
Baseline <sup>a, b</sup>	60	51,7 (31,5)	10	56,7 (32,6)	70	52,4 (31,5)
Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup>	52	12,5 (27,2)	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>	54	13,3 (30,8)	9	22,2 (36,3)	63	14,6 (31,5)
Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>	50	10,3 (24,9)	8 <sup>d</sup>	20,8 (26,4)	58	11,8 (25,2)
Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	9	18,5 (28,2)	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Studie PATHFINDER		Studie EXPLORER		Gepoolt <sup>f</sup>	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b>						
	67	67 (100)	12	12 (100)	79	79 (100)
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)<sup>g</sup></b>						
	67	27 (40,3)	12	5 (41,7)	79	32 (40,5)
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)<sup>g</sup></b>						

	67	48 (71,6)	12	9 (75,0)	79	57 (72,2)
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen<sup>e</sup></b>						
	67	12 (17,9)	12	0 (0)	79	12 (15,2)
<b>AESI-Kategorie</b> Preferred Term	<b>Studie PATHFINDER</b>		<b>Studie EXPLORER</b>		<b>Gepoolt</b>	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>						
<b>Personen mit mindestens einem UESI unabhängig vom Schweregrad</b>						
<b>Kognitive Effekte</b>	67	13 (19,4)	12	3 (25,0)	79	16 (20,3)
Kognitive Störung	67	8 (11,9)	12	2 (16,7)	79	10 (12,7)
Eingeschränktes Erinnerungsvermögen	67	3 (4,5)	12	1 (8,3)	79	4 (5,1)
Verwirrheitszustand	67	1 (1,5)	12	0 (0)	79	1 (1,3)
<b>Intrakranielle Blutungen</b>	67	1 (1,5)	12	1 (8,3)	79	2 (2,5)
Subdurales Hämatom	67	1 (1,5)	12	1 (8,3)	79	2 (2,5)
<b>Personen mit <math>\geq 1</math> schweren UESI <math>\geq</math> Grad 3<sup>f,g</sup></b>						
<b>Kognitive Effekte</b>	67	3 (4,5)	12	0 (0)	79	3 (3,8)
Kognitive Störung	67	2 (3,0)	12	0 (0)	79	2 (2,5)
<b>Intrakranielle Blutungen</b>	67	1 (1,5)	12	0 (0)	79	1 (1,3)
Subdurales Hämatom	67	1 (1,5)	12	0 (0)	79	1 (1,3)
<b>AESI-Kategorie</b> Preferred Term	<b>Studie PATHFINDER</b>		<b>Studie EXPLORER</b>		<b>Gepoolt</b>	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>
<b>Personen mit <math>\geq 1</math> schwerwiegenden UESI<sup>f,g</sup></b>						
<b>Intrakranielle Blutungen</b>	67	1 (1,5)	12	1 (8,3)	79	2 (2,5)
Subdurales Hämatom	67	1 (1,5)	12	1 (8,3)	79	2 (2,5)
<sup>a</sup> Personen mit verfügbaren Werten <sup>b</sup> Baseline ist in den beiden Studien PATHFINDER und EXPLORER als erster Behandlungstag (C1D1) definiert. <sup>c</sup> In der Studie EXPLORER findet zu diesem Zeitpunkt keine Erhebung statt. <sup>d</sup> Eine einzelne Person geht anteilmäßig in die Studie EXPLORER bereits mit 8,3 % ein. Die Unterschreitung der Rücklaufquote von 70 % fällt zu diesem einzelnen Zyklus mit 3,3 % gering aus. Daher werden die Ergebnisse zu Zyklus 3 in der Studie EXPLORER dargestellt. <sup>e</sup> In der Studie PATHFINDER findet zu diesem Zeitpunkt keine Erhebung statt. <sup>f</sup> Bei der Interpretation der gepoolten Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass die Schweregradierung in						

PATHFINDER gemäß CTCAE Version 5.0 und in EXPLORER gemäß Version 4.03 erfolgt, sodass zu manchen UE Gradierungen Unterschiede zwischen den beiden Studien vorliegen können.

<sup>g</sup> Fehlende Schweregradangaben und / oder Kausalitätsangaben werden nicht imputiert, sondern als „fehlend“ klassifiziert.

<sup>h</sup> Auswertungen für den Endpunkt „CR“ anhand der „Population mit evaluierbarem Ansprechen gemäß Studienleitungskommission“ (SSC-RE in PATHFINDER) bzw. der „Population mit evaluierbarem Ansprechen gemäß Adjustierungskommission“ (RAC-RE in EXPLORER)

<sup>i</sup> Der primäre Endpunkt der PATHFINDER-Studie ist die adjustierte Gesamtansprechrates (adjORR). In der Studie Explorer war die ORR als sekundärer Endpunkt definiert. Die Änderung der IWG-Kriterien zu den mIWG Kriterien basierte auf vorläufigen Daten der Studie EXPLORER und ging mit einer Aufnahme von CRh (Komplettremission mit teilweiser Erhöhung des peripheren Blutbildes) als Bestandteil der ORR einher. Die Aufnahme von CRh aufgrund von vorläufigen Daten aus der Studie EXPLORER als Bestandteil des Endpunktes ORR wird kritisch gesehen, da hier primär von einer ergebnisgesteuerten Aufnahme in die Operationalisierung der Kriterien ausgegangen wird. Daher wird die Komplettremission (CR) alternativ zum primären Endpunkt ORR dargestellt.

Verwendete Abkürzungen:

AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e. = not evaluable; SD = Standardabweichung; (S)UE = (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis

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

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

ca. 270 bis 680 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 Avyakyt (Wirkstoff: Avapritinib (D-798)) 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)

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.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Avapritinib	257 970,81 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

#### II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. September 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. September 2022

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: systemische Mastozytose, nach mindestens 1 Vortherapie)**

Vom 15. September 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. September 2022 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 6. Oktober 2022 (BAnz AT 26.10.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Avapritinib gemäß dem Beschluss vom 15. April 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

### **Avapritinib**

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. März 2022):

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Avapritinib:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

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

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Juli 2022), sofern nicht anders indiziert.



## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

### 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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie PATHFINDER (pivotal): laufende, multizentrische, offene und unkontrollierte Phase-II-Studie; Datenschnitt vom 20. April 2021; Sicherheitspopulation

Studie EXPLORER (supportiv): laufende, multizentrische, offene, unkontrollierte Phase-I-Studie mit einer Phase-II Expansion; Datenschnitt vom 20. April 2021; Sicherheitspopulation

Gepoolte Analysen der Studien EXPLORER und PATHFINDER

### Mortalität

	Avapritinib	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>
EXPLORER	12	n. e. [13; n. e.] 3 (25 %)
PATHFINDER	67	n. e. [n. e.; n. e.] 11 (16,4)

### Morbidität

Endpunkt	Avapritinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>

### Komplettremission (CR) (ergänzend)<sup>h, i</sup>

EXPLORER	11	1 (9,1)
PATHFINDER	47	1 (2,1)
Gepoolt	58	2 (3,4)

Endpunkt	Studie PATHFINDER		Studie EXPLORER		Gepoolt	
	Avapritinib (N=67)		Avapritinib (N=12)		Avapritinib (N=79)	
	N <sup>a</sup>	MW (SD)	N <sup>a</sup>	MW (SD)	N <sup>a</sup>	MW (SD)

### Patient Global Impression of Symptom Severity (PGIS) – Veränderungen zu Baseline

Baseline <sup>a, b</sup>	60	2,6 (1,1)	10	2,0 (1,2)	70	2,5 (1,1)
Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup>	52	-0,6 (1,2)	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>	53	-0,9 (1,2)	9	-0,6 (1,4)	62	-0,8 (1,2)
Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>	50	-1,0 (1,2)	8 <sup>d</sup>	-0,5 (1,2)	58	-1,0 (1,2)
Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	9	-0,6 (1,4)	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>

### EORTC QLQ-C30: Symptomskalen – Veränderungen zu Baseline



### Fatigue

Baseline <sup>a, b</sup>	60	66,1 (29,0)	10	65,6 (31,2)	70	66,0 (29,1)
Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup>	52	-12,2 (22,6)	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>	54	-9,7 (26,0)	9	-25,9 (32,4)	63	-12 (27,3)
Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>	50	-9,3 (26,2)	8 <sup>d</sup>	-26,4 (28,4)	58	-11,7 (26,9)
Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	9	-25,9 (44,8)	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>

### Übelkeit und Erbrechen

Baseline <sup>a, b</sup>	60	15 (26,0)	10	15 (24,2)	70	15 (25,6)
Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup>	52	-1 (22,7)	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>	54	-3,7 (27,6)	9	0 (22,0)	63	-3,2 (26,8)
Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>	50	-4,7 (27,6)	8 <sup>d</sup>	4,2 (30,5)	58	-3,4 (27,9)
Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	9	1,8 (22,7)	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>

Endpunkt	Studie PATHFINDER		Studie EXPLORER		Gepoolt	
	Avapritinib (N=67)		Avapritinib (N=12)		Avapritinib (N=79)	

### Schmerz

Baseline <sup>a, b</sup>	60	40,3 (32,9)	10	41,7 (33,6)	70	40,5 (32,8)
Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup>	52	-14,7 (27,1)	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>	54	-13,6 (29,9)	9	-24,1 (31,3)	63	-15,1 (30,0)
Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>	50	-18,3 (29,8)	8 <sup>d</sup>	-10,4 (28,1)	58	-17,2 (29,4)
Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	9	-25,9 (42,6)	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>

### Dyspnoe

Baseline <sup>a, b</sup>	60	43,9 (36,0)	10	43,3 (35,3)	70	43,8 (35,7)
Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup>	52	-9,6 (32,6)	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>	54	-9,9 (34,6)	9	-18,5 (37,7)	63	-11,1 (34,9)
Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>	50	-14,7 (35,1)	8 <sup>d</sup>	-25,0 (34,5)	58	-16,1 (34,9)
Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	9	-25,9 (27,8)	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>

### Schlaflosigkeit

Baseline <sup>a, b</sup>	60	55,0 (36,7)	10	46,7 (42,2)	70	53,8 (37,3)
Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup>	52	-14,7 (32,6)	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>	54	-19,8 (41,7)	9	-22,2 (52,7)	63	-20,1 (43,0)
Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>	50	-17,3 (39,4)	8 <sup>d</sup>	-8,3 (58,4)	58	-16,1 (42,0)
Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	9	-18,5 (50,3)	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>

### Appetitlosigkeit

Baseline <sup>a, b</sup>	60	41,1 (33,8)	10	36,7 (39,9)	70	40,5 (34,5)
Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup>	52	-16,0 (31,3)	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>	54	-18,5 (38,1)	9	-3,7 (51,2)	63	-16,4 (40,1)
Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>	50	-22,0 (42,9)	8 <sup>d</sup>	-4,2 (62,8)	58	-19,5 (45,9)
Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	9	-3,7 (53,9)	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>

### Obstipation

Baseline <sup>a, b</sup>	60	21,1 (31,3)	10	16,7 (28,3)	70	20,5 (30,7)
Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup>	52	-1,3 (24,7)	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>	54	-8,6 (29,1)	9	-11,1 (33,3)	63	-9 (29,5)





Endpunkt	Studie PATHFINDER		Studie EXPLORER		Gepoolt	
	Avapritinib (N=67)		Avapritinib (N=12)		Avapritinib (N=79)	
Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>	50	-4,7 (32,3)	8 <sup>d</sup>	-12,5 (35,4)	58	-5,8 (32,5)
Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	9	-14,8 (29,4)	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>
Diarrhö						
Baseline <sup>a, b</sup>	60	34,4 (37,8)	10	50,0 (45,1)	70	36,7 (39,0)
Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup>	52	-13,5 (39,7)	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>	54	-11,1 (39,4)	9	-7,4 (49,4)	63	-10,6 (40,5)
Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>	50	-17,3 (40,5)	8 <sup>d</sup>	-4,2 (51,8)	58	-15,5 (42,0)
Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	9	-18,5 (55,6)	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Studie PATHFINDER		Studie EXPLORER		Gepoolt	
	Avapritinib (Sicherheitspopulation) (N=67)		Avapritinib (Sicherheitspopulation) (N=12)		Avapritinib (Sicherheitspopulation) (N=79)	

#### EORTC QLQ-C30: Funktionsskalen und Skala zu allgemeinem Gesundheitszustand – Veränderungen zu Baseline

##### Allgemeiner Gesundheitszustand

Baseline <sup>a, b</sup>	60	38,2 (24,3)	10	44,2 (26,9)	70	39,0 (24,6)
Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup>	52	13,1 (22,3)	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>	54	13,6 (24,9)	9	25,0 (31,2)	63	15,2 (25,9)
Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>	50	16,8 (28,4)	8 <sup>d</sup>	25,0 (31,5)	58	18,0 (28,7)
Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	9	24,1 (40,1)	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>

##### Physische Funktion

Baseline <sup>a, b</sup>	60	55,4 (26,9)	10	60,0 (28,3)	70	56,1 (27,0)
Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup>	52	8,8 (15,6)	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>	54	6,8 (19,7)	9	16,3 (23,1)	63	8,2 (20,3)
Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>	50	7,7 (21,0)	8 <sup>d</sup>	17,5 (15,5)	58	9,1 (20,5)
Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	9	20 (22,4)	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>

Endpunkt	Studie PATHFINDER		Studie EXPLORER		Gepoolt	
	Avapritinib (Sicherheitspopulation) (N=67)		Avapritinib (Sicherheitspopulation) (N=12)		Avapritinib (Sicherheitspopulation) (N=79)	

##### Rollenfunktion

Baseline <sup>a, b</sup>	60	45,6 (32,9)	10	45,0 (29,4)	70	45,5 (32,2)
Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup>	52	7,4 (21,0)	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>	54	8,3 (29,3)	9	31,5 (28,2)	63	11,6 (30,0)
Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>	50	11 (28,7)	8 <sup>d</sup>	20,8 (31,8)	58	12,4 (29,0)
Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	9	25,9 (47,2)	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>



### Emotionale Funktion

Baseline <sup>a, b</sup>	60	61,5 (27,2)	10	71,7 (25,2)	70	63,0 (27,0)
Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup>	52	5,6 (20,1)	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>	54	7,4 (23,9)	9	8,3 (26,7)	63	7,5 (24,1)
Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>	50	7,7 (21,7)	8 <sup>d</sup>	14,9 (20,5)	58	8,7 (21,6)
Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	9	14,8 (22,0)	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>

### Kognitive Funktion

Baseline <sup>a, b</sup>	60	73,3 (25,7)	10	73,3 (16,1)	70	73,3 (24,5)
Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup>	52	1,3 (13,9)	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>	54	-0,9 (19,5)	9	13 (23,2)	63	1,1 (20,5)
Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>	50	0,3 (19,8)	8 <sup>d</sup>	14,6 (18,8)	58	2,3 (20,1)
Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	9	11,1 (20,4)	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>

### Soziale Funktion

Baseline <sup>a, b</sup>	60	51,7 (31,5)	10	56,7 (32,6)	70	52,4 (31,5)
Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup>	52	12,5 (27,2)	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>	54	13,3 (30,8)	9	22,2 (36,3)	63	14,6 (31,5)
Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>	50	10,3 (24,9)	8 <sup>d</sup>	20,8 (26,4)	58	11,8 (25,2)
Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	9	18,5 (28,2)	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Studie PATHFINDER		Studie EXPLORER		Gepoolt <sup>f</sup>	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>

#### Unerwünschte Ereignisse gesamt

	67	67 (100)	12	12 (100)	79	79 (100)
--	----	----------	----	----------	----	----------

#### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)<sup>g</sup>

	67	27 (40,3)	12	5 (41,7)	79	32 (40,5)
--	----	-----------	----	----------	----	-----------

#### Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)<sup>g</sup>

	67	48 (71,6)	12	9 (75,0)	79	57 (72,2)
--	----	-----------	----	----------	----	-----------

#### Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen<sup>g</sup>

	67	12 (17,9)	12	0 (0)	79	12 (15,2)
--	----	-----------	----	-------	----	-----------

AESI-Kategorie Preferred Term	Studie PATHFINDER		Studie EXPLORER		Gepoolt	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>

#### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

##### Personen mit mindestens einem UESI unabhängig vom Schweregrad

Kognitive Effekte	67	13 (19,4)	12	3 (25,0)	79	16 (20,3)
Kognitive Störung	67	8 (11,9)	12	2 (16,7)	79	10 (12,7)
Eingeschränktes Erinnerungsvermögen	67	3 (4,5)	12	1 (8,3)	79	4 (5,1)
Verwirrheitszustand	67	1 (1,5)	12	0 (0)	79	1 (1,3)
Intrakranielle Blutungen	67	1 (1,5)	12	1 (8,3)	79	2 (2,5)
Subdurales Hämatom	67	1 (1,5)	12	1 (8,3)	79	2 (2,5)



Personen mit  $\geq 1$  schweren UESI  $\geq$  Grad 3<sup>f, g</sup>

Kognitive Effekte	67	3 (4,5)	12	0 (0)	79	3 (3,8)
Kognitive Störung	67	2 (3,0)	12	0 (0)	79	2 (2,5)
Intrakranielle Blutungen	67	1 (1,5)	12	0 (0)	79	1 (1,3)
Subdurales Hämatom	67	1 (1,5)	12	0 (0)	79	1 (1,3)
AESI-Kategorie Preferred Term	Studie PATHFINDER		Studie EXPLORER		Gepoolt	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>

Personen mit  $\geq 1$  schwerwiegenden UESI<sup>f, g</sup>

Intrakranielle Blutungen	67	1 (1,5)	12	1 (8,3)	79	2 (2,5)
Subdurales Hämatom	67	1 (1,5)	12	1 (8,3)	79	2 (2,5)

a Personen mit verfügbaren Werten

b Baseline ist in den beiden Studien PATHFINDER und EXPLORER als erster Behandlungstag (C1D1) definiert.

c In der Studie EXPLORER findet zu diesem Zeitpunkt keine Erhebung statt.

d Eine einzelne Person geht anteilmäßig in die Studie EXPLORER bereits mit 8,3 % ein. Die Unterschreitung der Rücklaufquote von 70 % fällt zu diesem einzelnen Zyklus mit 3,3 % gering aus. Daher werden die Ergebnisse zu Zyklus 3 in der Studie EXPLORER dargestellt.

e In der Studie PATHFINDER findet zu diesem Zeitpunkt keine Erhebung statt.

f Bei der Interpretation der gepoolten Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass die Schweregradierung in PATHFINDER gemäß CTCAE Version 5.0 und in EXPLORER gemäß Version 4.03 erfolgt, sodass zu manchen UE-Gradierungen Unterschiede zwischen den beiden Studien vorliegen können.

g Fehlende Schweregradangaben und/oder Kausalitätsangaben werden nicht imputiert, sondern als „fehlend“ klassifiziert.

h Auswertungen für den Endpunkt „CR“ anhand der „Population mit evaluierbarem Ansprechen gemäß Studienleitungskommission“ (SSC-RE in PATHFINDER) bzw. der „Population mit evaluierbarem Ansprechen gemäß Adjustierungskommission“ (RAC-RE in EXPLORER)

i Der primäre Endpunkt der PATHFINDER-Studie ist die adjustierte Gesamtansprechrate (adjORR). In der Studie Explorer war die ORR als sekundärer Endpunkt definiert. Die Änderung der IWG-Kriterien zu den mIWG-Kriterien basierte auf vorläufigen Daten der Studie EXPLORER und ging mit einer Aufnahme von CRh (Komplettremission mit teilweiser Erhöhung des peripheren Blutbildes) als Bestandteil der ORR einher. Die Aufnahme von CRh aufgrund von vorläufigen Daten aus der Studie EXPLORER als Bestandteil des Endpunktes ORR wird kritisch gesehen, da hier primär von einer ergebnisgesteuerten Aufnahme in die Operationalisierung der Kriterien ausgegangen wird. Daher wird die Komplettremission (CR) alternativ zum primären Endpunkt ORR dargestellt.

Verwendete Abkürzungen:

AESI = Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e. = not evaluable; SD = Standardabweichung; (S)UE = (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis

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

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

ca. 270 bis 680 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 Avykyt (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)

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.



#### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Avapritinib	257 970,81 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

#### II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. September 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Avapritinib 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. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. März 2022 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 1. Juli 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **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: Systemische Mastozytose, nach mind. 1 Vortherapie)

#### Steckbrief

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

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.07.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.07.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte September 2022
- **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 2022-04-01-D-798)

### Modul 1

(PDF 431,80 kB)

### Modul 2

(PDF 468,96 kB)

### Modul 3

(PDF 2,31 MB)

### Modul 4

(PDF 8,61 MB)

### Modul 4A Anhang 4G

(PDF 173,16 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie



Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avapritinib (Neues Anwendungsgebiet: Systemische Mastozytose, nach min

## **Nutzenbewertung**

Die Nutzenbewertung wurde am 01.07.2022 veröffentlicht:

### **Nutzenbewertung G-BA**

(PDF 1,67 MB)

### **Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG**

(PDF 364,17 kB)

## **Stellungnahmen**

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.07.2022
  - Mündliche Anhörung: 08.08.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 01.08.2022 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 57,50 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 Ärztesellschaften 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 **22.07.2022** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Avapritinib - 2022-04-01-D-798*). 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 08.08.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.08.2022 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto: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 September 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avapritinib (Neues Anwendungsgebiet: Systemische Mastozytose, nach min  
**Zugehörige Verfahren**

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

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

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

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. August 2022 um 12:01 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Avapritinib (D-798)**

### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Blueprint Medicines (Germany) GmbH	22.07.2022
Novartis Pharma GmbH	19.07.2022
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	19.07.2022
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.07.2022
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	24.07.2022

### 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 (Germany) GmbH						
Herr Dr. von Poblitzki	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Silies	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Uhlenbusch	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Novartis Pharma GmbH						
Frau Dr. Docter	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Ehneß	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.						
Herr Mayer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Wilken	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)						
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 (Germany) GmbH

Datum	22.07.2022
Stellungnahme zu	Avapritinib/AYVAKYT®
Stellungnahme von	Blueprint Medicines (Germany) GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  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 01. Juli 2022 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht wurde [1].</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 (<i>Orphan Drug</i>). Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbsatz 1 SGB V gilt der Zusatznutzen von Avapritinib durch die am 24. März 2022 erteilte Zulassung als belegt. Der G-BA führt die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Avapritinib im Anwendungsgebiet „Avapritinib (AYVAKYT®) ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie, indiziert“ durch.</p> <p>Blueprint Medicines (Germany) GmbH (im weiteren Blueprint genannt) hat zur Nutzenbewertung folgende Studien bzw. Analysen zu Avapritinib beim G-BA eingereicht:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• PATHFINDER (BLU-285-2202),</li><li>• EXPLORER (BLU-285-2101),</li></ul>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• retrospektive, synthetische Kontroll- und Beobachtungsstudie (BLU-285-2405),</li> <li>• gepoolte Daten der Studien PATHFINDER und EXPLORER,</li> <li>• einen <i>Propensity Score</i> (PS)-adjustierten indirekten Vergleich,</li> <li>• einen <i>Matching-Adjusted Indirect Comparison</i> (MAIC)-Behandlungsvergleich (Pilkington et al. 2022 [2])</li> </ul> <p>Zur Ableitung des Zusatznutzens zieht Blueprint die Ergebnisse der Zulassungsstudie PATHFINDER und eines PS-adjustierten indirekten Vergleiches heran. Die Ergebnisse der Studie EXPLORER und der gepoolten Daten der PATHFINDER- und EXPLORER-Studie werden ergänzend dargestellt.</p> <p>Blueprint bezieht im Folgenden zu allgemeinen und spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung von Avapritinib Stellung.</p>	
<p><b>Allgemeine Aspekte</b></p> <p><u>Fortgeschrittene systemische Mastozytose (AdvSM)</u></p> <p>Bei der AdvSM handelt es sich um eine sehr seltene und schwere Erkrankung (<i>Orphan Disease</i>). Die Prävalenz liegt bei 0,33 - 0,7 pro 100.000 Einwohner, die Inzidenz liegt bei 0,04 - 0,09 pro 100.000 Einwohner [3]. Bei 80 - 95 % der Patienten liegt zudem eine KIT-D816-Mutation (&gt; 95 % KIT-D816V) vor [4].</p> <p>Anhand der WHO Klassifikation wird die AdvSM in drei Subtypen unterteilt [4]:</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>



Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• aggressive systemische Mastozytose (ASM)</li><li>• systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN)</li><li>• Mastzelleukämie (MCL)</li></ul>	

Generell ist die AdvSM durch eine pathologische Anhäufung neoplastischer Mastzellen in verschiedenen Geweben charakterisiert. Infolge der Anhäufung entstehen zunächst Organschäden und im Folgenden kommt es bei den betroffenen Patienten zu Organdysfunktionen sowie damit einhergehenden Symptomen. Patienten mit AdvSM sind in ihrer Lebensqualität aufgrund der Vielzahl der potenziell schwerwiegenden Symptome (körperlich und psychisch) stark eingeschränkt. Zu den Hauptsymptomen der AdvSM zählen u. a. Zytopenien (z. B. Anämie, Thrombozytopenie), Splenomegalie (oft begleitet von Hypersplenismus), Hepatomegalie, gastrointestinale Symptome (wie Malabsorption, Gewichtsverlust bis hin zur Sarkopenie) sowie eine Lymphadenopathie und Knochenveränderungen (wie Osteosklerose). Zusätzlich treten systemische Symptome auf, die durch die Freisetzung von Mastzell-Mediatoren hervorgerufen werden und die Lebensqualität der Patienten stark einschränken [4]. Dazu zählen insbesondere Hauterscheinungen (Pruritus, Urtikaria), gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Diarrhoe) und mitunter lebensbedrohliche anaphylaktische Ereignisse [4]. Steht Patienten mit AdvSM keine wirksame, Mastzell-spezifische Therapie zur Verfügung, kommt es aufgrund der Schwere der Erkrankung und der ausgeprägten Symptome, die zu klinischer Hinfälligkeit führen, innerhalb kurzer Zeit zum Tod. Je nach AdvSM-Subtyp liegt die mediane Überlebenszeit der Patienten zwischen 0,2 und 5,7 Jahren (ASM = 3,4 - 5,7 Jahre; SM-AHN = 2,0 - 2,9 Jahre; MCL = 0,2 - 1,9 Jahre [5, 6]).

#### Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Die Diagnosestellung der AdvSM erfolgt aufgrund des sehr diffusen Erscheinungsbildes der Erkrankung und – im Falle der SM-AHN – durch

die häufig primär erkannte AHN oft verzögert. Die aktuell vorhandenen Therapieoptionen zur Behandlung von Patienten mit AdvSM sind derzeit stark limitiert [4]. Von den zugelassenen Tyrosin-Kinaseinhibitoren (TKIs) wirken mehrere wie z. B. Imatinib und Nilotinib einzig bei Patienten mit KIT-Wildtyp, aber nicht gegen die um ein vielfaches häufigere KIT-D816V-Mutation. Midostaurin, das einzige neben Avapritinib derzeit zugelassene Arzneimittel, zeigt als Multikinase-Inhibitor eine Aktivität gegen die KIT-D816V-Mutation [4, 7, 8]. Das Ansprechen der Patienten auf die Therapie mit Midostaurin ist teilweise nur partiell und/oder nicht nachhaltig [9, 10]. Somit bleibt ein ungedeckter therapeutischer Bedarf („*unmet medical need*“) an hochselektiv auf die KIT-D816V-mutierten Zellpopulationen abzielenden Therapieoptionen. Die Wirkung solcher Therapien sollte selektiv sein und rasch einsetzen, da sich insbesondere Patienten mit vorangegangener systemischer Therapie oft in erkrankungsbedingtem schlechtem Allgemeinzustand befinden und daher rasch einer wirkungsvollen Therapie bedürfen.

Mit Avapritinib steht nun erstmals eine zielgerichtete Therapie zur Verfügung, die den hohen therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet decken kann. Hervorzuheben ist hierbei, dass Avapritinib im Vergleich zu Midostaurin die mit der Krankheit häufigste, assoziierte KIT-D816V-Mutation etwa zehnmal stärker inhibiert [11]. Die vorliegenden Daten, die die Basis der Zulassung von Avapritinib sind, belegen für Avapritinib eine hohe Gesamtansprechrage, eine zielgerichtete Wirkung auf die Verursacher der Erkrankung (D816V mutierte (Mast-)Zellen), eine Verbesserung der krankheitsbedingten oft schwerwiegenden Symptomatik, eine damit einhergehende rasch einsetzende Verbesserung der Lebensqualität sowie insbesondere eine

Verlängerung des Überlebens der Patienten unter Berücksichtigung eines akzeptablen Sicherheitsprofils [12]. Zusammenfassend bietet Avapritinib somit eine zielgerichtete Therapieoption für AdvSM-Patienten mit einer vorangegangenen systemischen Therapie.

#### Studienbasis

Zur Ableitung des Zusatznutzens zieht Blueprint die Ergebnisse der Studie PATHFINDER sowie die Ergebnisse des PS-adjustierten indirekten Vergleichs heran [12]. Bei der Studie PATHFINDER (BLU-285-2202) handelt es sich um eine offene, einarmige Phase-II-Studie. Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Avapritinib bei Patienten mit AdvSM zu untersuchen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse des Datenschnittes vom 20. April 2021 herangezogen [12]. Die Ergebnisse der PATHFINDER-Studie zeigen [12]:

- Ein hohes Ansprechen (Gesamtansprechen (ORR) nach mIWG auf die Therapie: 59,6 % der Patienten; mediane Ansprechdauer (DOR) noch nicht erreicht; mediane Zeit bis zum Ansprechen (TTR): 1,94 Monate)
- Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) (mediane Nachbeobachtungszeit: 12,0 Monate; medianes OS noch nicht erreicht) und der progressionsfreien Zeit (PFS) (mediane Nachbeobachtungszeit 14,3 Monate; medianes PFS noch nicht erreicht)
- Eine Verbesserung der Symptomatik/Morbidität (anhand des Anteils an Mastzellen im Knochenmark, der Serum-Tryptase-Werte, der KIT-D816V-Mutationslast, des Milz- und Lebervolumens, des AdvSM-Symptom Assessment Form (SAF), des *Patient Global Impression of Symptom Severity* (PGIS) und des *European Organization for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire-Core 30* (EORTC QLQ-C30)

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Eine Verbesserung der Lebensqualität (anhand EORTC QLQ-C30)</li><li>• Eine allgemeine gute Verträglichkeit [12].</li></ul> <p>Der PS-adjustierte indirekte Vergleich vergleicht eine Behandlung mit Avapritinib (Daten der PATHFINDER- und EXPLORER-Studie, Datenschnitt 20. April 2021) mit einer Behandlung mit der besten verfügbaren Therapie (BAT) (Daten der retrospektiven Studie, BLU-285-2405) [12]. Bei der BAT-Kohorte handelt es sich um eine nicht-interventionelle, retrospektive Analyse von Patientenakten der beteiligten Kliniken, die auch an der PATHFINDER und EXPLORER-Studie teilgenommen haben. Somit ist hier von einer großen methodologischen Konsistenz auszugehen [13-15]. Die Ergebnisse des PS-adjustierten indirekten Vergleichs unterstützen die Ergebnisse der PATHFINDER-Studie und zeigen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Eine Reduktion des Risikos, unter Behandlung mit Avapritinib im Vergleich zu einer Behandlung mit BAT zu versterben (Risikoreduktion: 63 %)</li><li>• Eine Reduktion des Risikos, die Therapie unter Behandlung mit Avapritinib im Vergleich zur Behandlung mit BAT abzubrechen (Risikoreduktion: 64 %)</li><li>• Eine stärkere und schnellere Reduktion der Serum-Tryptase-Werte unter Behandlung mit Avapritinib im Vergleich zur BAT</li><li>• Das seltene Auftreten von Therapieabbrüchen unter Behandlung mit Avapritinib im Vergleich zur BAT [12].</li></ul>	

Neben dem PS-adjustierten indirekten Vergleich wurde zusätzliche Evidenz anhand eines MAIC-Behandlungsvergleichs generiert. Der MAIC-Behandlungsvergleich ist in der Publikation von Pilkington et al. 2021 dargestellt [2]. Dieser wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit von Avapritinib gegenüber Midostaurin bei Patienten mit AdvSM zu vergleichen. Die Ergebnisse des MAIC-Behandlungsvergleichs bestätigten die Ergebnisse des PS-adjustierten indirekten Vergleichs im Hinblick auf:

- Die Reduktion des Risikos, unter Behandlung mit Avapritinib zu versterben

sowie der PATHFINDER-Studie im Hinblick auf:

- Die Wahrscheinlichkeiten eines besten Ansprechens und des Erreichens eines kompletten Ansprechens, die unter Behandlung mit Avapritinib höher als unter Behandlung mit Midostaurin sind [2, 12].

Abschließend lässt sich festhalten, dass anhand der Ergebnisse der PATHFINDER-Studie, des PS-adjustierten indirekten Vergleiches und unterstützend anhand des MAIC-Behandlungsvergleichs, ersichtlich wird, dass die Behandlung mit Avapritinib eine zielgerichtete Therapieoption für Patienten mit AdvSM darstellt, die das Gesamtüberleben, die Symptomatik und Lebensqualität der Patienten verbessert. Dies zeigt sich u. a. anhand einer hohen Ansprechrate und einer Verlängerung des Gesamtüberlebens. Zusammenfassend bietet Avapritinib somit eine zielgerichtete Therapieoption für AdvSM-Patienten mit einer vorangegangenen systemischen Therapie.

#### **Ableitung des Zusatznutzens**

Aufgrund

- 1) der **hohen Gesamtansprechrates** unter Behandlung mit Avapritinib

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2) der <b>Verlängerung des Gesamtüberlebens</b> und der <b>Verlängerung der progressionsfreien Zeit</b> unter Behandlung mit Avapritinib</p> <p>3) der <b>Verbesserung der krankheitsbedingten Symptomatik</b> und der damit einhergehenden <b>Verbesserung der Lebensqualität</b></p> <p>4) dem <b>akzeptablen Sicherheitsprofil</b></p> <p>wird für Patienten mit AdvSM basierend auf der Zulassungsstudie PATHFINDER sowie auf Grundlage der vergleichenden Daten des PS-adjustierten indirekten Vergleichs und unterstützend auf Basis des MAIC-Behandlungsvergleichs in der Gesamtschau ein Anhaltspunkt für einen <b>nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</b> für Avapritinib abgeleitet, der in seinem <b>Ausmaß mindestens beträchtlich</b> ist [12].</p>	
<p><b>Spezifische Aspekte der Nutzenbewertung des G-BA</b></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Im folgenden Teil der Stellungnahme nimmt Blueprint Stellung zu einzelnen spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung des G-BA.

Blueprint weist darauf hin, dass, neben den vom G-BA herangezogenen Daten, weitere Daten zu der Nutzendimension **Morbidität** erhoben wurden (z. B. Gesamtansprechrates (ORR)). Blueprint sieht die Daten zu den Endpunkten **ORR, Anteil der Mastzellen im Knochenmark, Serum-Tryptase-Werte, KIT-D816V-Mutationslast, Milz- und Lebervolumen** sowie **AdvSM-SAF** als patientenrelevant an, da alle Parameter die Wirksamkeit von Avapritinib gegenüber der zugrundeliegenden Pathologie (mutierte hyperproliferierende Mastzellen, die zu Organschäden und damit einhergehender eindrücklicher klinischer Symptomatik mit deutlichem Krankheitswert bei der Gruppe der Patienten mit AdvSM führen) nachweisen. Zudem merkt Blueprint an, dass entgegen der Bewertung des G-BA der zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogene PS-adjustierte indirekte Vergleich geeignet ist, um zusätzliche Evidenz im Vergleich zur BAT zu generieren.

Im Folgenden nimmt Blueprint Stellung zu den spezifischen Aspekten:

- 1) Patientenrelevanter Endpunkt: AdvSM-SAF
- 2) Patientenrelevante Endpunkte: Anteil der Mastzellen im Knochenmark, Serum-Tryptase-Wert, KIT-D816V-Mutationslast sowie Milz- und Lebervolumen
- 3) PS-adjustierter indirekter Vergleich
- 4) Patientenrelevanter Endpunkt: Gesamtansprechrates (ORR)
- 5) Kategorisierung der CRh
- 6) Gegenüberstellung IWG- und mIWG-Kriterien



Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
7) Spezifische Angaben zu den Protokollamendments der Studien PATHFINDER und EXPLORER	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## 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. 38 ff. Z. 40 ff.	<p><b>1) Die Validierung des AdvSM-SAF hat im Rahmen der Studie EXPLORER stattgefunden. Die Studie EXPLORER wurde seitens Blueprint nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</b></p> <p><u>Zitat der Nutzenbewertung G-BA</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>„Während grundsätzlich die Entwicklung von Messinstrumenten zur Erhebung patientenberichteter Endpunkte im relevanten Anwendungsgebiet begrüßenswert erscheint, sollte die Validierung eines Instruments jedoch in der Regel nicht in derselben Studie (bzw. anhand derselben Daten) erfolgen, die auch zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wird.</i></li> <li>2. <i>Alle vorliegenden psychometrischen Evaluierungen des Messinstruments (insbesondere zur internen Konsistenz) erfolgten erst mit Anwendung in der EXPLORER-Studie und mit einer kleinen Fallzahl. Eine Faktorenanalyse zum Nachweis der strukturellen Validität liegt nicht vor. Während einige Gütekriterien (u. a. Interne Konsistenz, Test-Retest-Reliabilität, Konstruktvalidität) akzeptable Werte bei dieser Evaluierung</i></li> </ol>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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>ergaben, liegen auch Hinweise auf Bodeneffekte (bzgl. einzelner Items, Domänen und dem TSS) vor.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p><b>Zu 1:</b> Der AdvSM-SAF wurde in Zusammenarbeit von Blueprint Medicines und Adelphi Values speziell für Patienten mit AdvSM entwickelt, um die Symptomschwere und Symptommhäufigkeit bei Patienten mit AdvSM beurteilen zu können [16-18]. Blueprint stimmt dem G-BA zu, dass die Validierung im Rahmen der Studie EXPLORER stattfand, möchte jedoch darauf hinweisen, dass nicht die Studie EXPLORER, sondern die Zulassungsstudie PATHFINDER (sowie der PS-adjustierte indirekte Vergleich) zur Ableitung des Zusatznutzens seitens des pharmazeutischen Unternehmens (pU) herangezogen wurden. Die Studie EXPLORER wurde im Dossier einzig ergänzend dargestellt. Somit war die Validierungsstudie EXPLORER nicht gleichzeitig auch die Studie, die Blueprint zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen hat.</p> <p><b>Zu 2:</b> Blueprint stimmt dem G-BA zu, dass Einschränkungen der Datenanalysemethoden (und des Stichprobenumfangs) vorliegen, möchte jedoch darauf hinweisen, dass zum Zeitpunkt der Studie keine Bewertungen der Patientenperspektive für die zugrundeliegende seltene und schwer zu behandelnde Erkrankung und Patientenpopulation vorlag. Angesichts des Aspekts, dass es sich beim AdvSM-SAF um einen patientenberichteten Fragebogen</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>handelt, d. h. indem der Patient Symptome berichtet, die nur er wissen kann und dass die selbstberichteten Symptome somit wichtige Patientenerfahrungen wiedergeben, entschied sich Blueprint für die Entwicklung einer eigenen Bewertung. Trotz der bestehenden Limitationen erkannte der G-BA an, dass der Inhalt des AdvSM-SAF angemessen zu sein scheint und dass eine Relevanz des AdvSM-SAF für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet vorzuliegen scheint [1]. Die Leistungsindikatoren sprechen somit weitgehend dafür, dass den Ergebnissen vertraut werden kann (d. h. diese sind über das Antwortspektrum verteilt und zuverlässig, so dass den daraus gezogenen Schlussfolgerungen vertraut werden kann). Aus Sicht von Blueprint ist die Patientenrelevanz und Validität des Endpunktes AdvSM-SAF somit gegeben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von Blueprint stellt der patientenberichtete AdvSM-SAF einen angemessenen, validierten Fragebogen dar, um die Symptomschwere und -häufigkeit sowie den Einfluss von Avapritinib auf die Verbesserung der Symptomschwere von Patienten mit AdvSM spezifisch beurteilen zu können [16-18]. Zudem fand die Ableitung des Zusatznutzens seitens Blueprint nicht anhand der Validierungsstudie EXPLORER, sondern auf Basis der Zulassungsstudie</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)
	PATHFINDER (sowie des PS-adjustierten indirekten Vergleichs) im Dossier statt.	
S. 37 Z. 20 ff.	<p><b>2) 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 dem Erhalt der Lebensqualität der Patienten einhergehen.</b></p> <p><u>Zitat der Nutzenbewertung G-BA</u></p> <p><i>„Die Endpunkte Anteil der Mastzellen im Knochenmark, Serum-Tryptase-Wert, KIT-D816V-Mutationslast und Milz- und Lebertumoren werden in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark, die Veränderungen der Serum-Tryptase-Werte, die Veränderungen der KIT-D816V Mutationslast und die Veränderung des Milz- und des Lebertumoren sind aus Sicht von Blueprint patientenrelevante Endpunkte der EXPLORER und der PATHFINDER-Studie.</p> <p>Eine pathologische Anhäufung von meist spindelförmigen <b>Mastzellen im Knochenmark</b>, der Haut und anderen Organen ist</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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>ein Charakteristikum der SM. Diese Organinfiltration führt bei Patienten mit AdvSM zu Schäden der betroffenen Organe wie Knochenmark, Gastrointestinaltrakt, Leber oder Milz. Bedingt durch die Organschäden führt es zudem zu den für Patienten mit AdvSM typischen Symptomen. Insbesondere die Infiltration von Knochenmark, Leber und Gastrointestinaltrakt führt zu zunehmender Häufigkeit der Patienten, bedingt durch klinisch relevante Zytopenien, Gewichtsverlust, Malabsorption und Sarkopenie [4]. Das Ausmaß der Organinfiltration spiegelt damit das Ausmaß der Erkrankung im klinischen Verlauf wider. Aus diesem Grund stellt die Verhinderung von weiteren Organschäden durch die Reduktion des Anteils der Mastzellen im Knochenmark ein wichtiges Therapieziel bei Patienten mit AdvSM dar [11]. Sowohl die vollständige Beseitigung von Mastzellaggregaten im Knochenmark als auch die Reduktion der Mastzellen ist verbunden mit einer Verbesserung der Lebensqualität sowie einer deutlichen Reduktion der Symptomatik der Patienten mit AdvSM. Zudem ist ein Rückgang der Mastzelllast im Knochenmark um mehr als 50 % mit einem längeren OS assoziiert [9]. Aufgrund dieser Korrelation ist der Endpunkt als patientenrelevant zu bewerten und sollte für die Nutzenbewertung herangezogen werden. In der PATHFINDER-Studie erreichten 54 von 67 Patienten (83,1 %) eine Reduktion der Mastzellen im Knochenmark um <math>\geq 50\%</math> im Vergleich zu Baseline. 38 von 67 Patienten (58,5 %) erreichten eine vollständige</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>Beseitigung neoplastischer Mastzellaggregate und damit eine komplette Remission [12].</p> <p>Die Veränderungen der <b>Serum-Tryptase-Werte</b> stellt einen diagnostischen Marker für die Mastzell-Aktivierung dar. Mehr als 90 % der Patienten mit SM weisen erhöhte Tryptase-Werte auf [19]. Ein anhaltender Serum-Tryptase-Spiegel &gt; 20 µg/l wird als Nebenkriterium der WHO-Kriterien zur Diagnose der SM herangezogen [4]. Das Serum-Tryptase-Level korreliert mit der Mastzelllast [20]. Weiterhin ist die Reduktion der Serum-Tryptase um ≥ 50 % signifikant mit einem verbesserten OS assoziiert [7]. In der</p> <p>PATHFINDER-Studie erreichten 59 von 67 Patienten (88,1 %) eine Reduktion der Serum-Tryptase-Werte um ≥ 50,0 % im Vergleich zu Baseline. 34 von 67 Patienten (50,7 %) erreichten eine Reduktion der Serum-Tryptase-Werte auf &lt; 20 ng/ml und damit eine komplette Remission. Der im Dossier präsentierte PS-adjustierte Vergleich konnte zeigen, dass Avapritinib im Vergleich zur BAT eine signifikant stärkere und zudem schnellere Reduktion der Serum-Tryptase-Werte erreichen kann [12]. Die Reduktion der Serum-Tryptase-Werte ist 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>	

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>Eine <b>KIT-D816-Mutation</b> ist bei 80 - 95 % (davon &gt; 95 % KIT-D816V) der SM-Patienten nachweisbar und stellt eine zentrale Treibermutation der Erkrankung dar. Die KIT-D816-Mutation ist damit als Nebenkriterium der WHO-Diagnosekriterien der SM essenziell [4]. Die quantitative Bestimmung der KIT-D816V-Mutationslast ist ein Marker für die gesamte Krankheitslast eines Patienten und der Nachweis durch eine PCR hat sich als diagnostisches Kriterium in der SM etabliert [21]. Die KIT-D816V-Mutationslast zeigt sich dabei als starker und unabhängiger Marker für Ansprechen, Fortschreiten und Überleben [7, 22]. Eine Reduktion der KIT-D816V-Mutationslast um 25 % innerhalb von sechs Monaten unter Therapie mit Midostaurin ist dabei ein Marker für ein verlängertes OS [7]. In einer Studie von Tefferi et al. 2021 zeigte sich, dass das Vorhandensein der KIT-D816V-Mutation das Ansprechen bei AdvSM-Patienten voraussagte. 90 % der Patienten (17 von 19 Patienten) mit Mutation sprach auf eine Cladribin-Therapie an und keiner der drei Patienten ohne diese Mutation sprach auf die Therapie an (<math>p &lt; 0.01</math>) [23]. Die Reduktion der KIT-D816V-Mutationslast ist somit ein früher prognostischer Faktor für die Lebenserwartung der Patienten mit AdvSM. In der PATHFINDER-Studie erreichten sogar 46 der 67 Patienten (68,7 %) eine Reduktion <math>\geq 50</math> % gegenüber Baseline [12]. Zudem zeigte sich in einer Publikation über eine</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>gepoolte Analyse von vorbehandelten Patienten aus den EXPLORER- und PATHFINDER-Studien ein Trend zum längeren Überleben bei Patienten, die eine Reduktion der KIT-D816V-Mutationslast um mindestens 25 % zu Beginn des dritten Therapiezyklus erreicht hatten [13]. Weiterhin zeigte eine Auswertung von Daten aus der EXPLORER-Studie einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem Gesamtüberleben und dem Erreichen eines sogenannten <i>Pure Pathological Response</i> (PPR). Der PPR bezog ausschließlich Normalisierungen bzw. Reduktionen der Parameter Mastzellzahl im Knochenmark, Serumtrypsinase und KIT-D816V-Mutationslast ein [24].</p> <p>Zusammenfassend stellt die Reduktion der KIT-D816-Mutationslast damit einen messbaren Indikator des Behandlungserfolgs dar und ist mit einer Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik, dem Erhalt der Lebensqualität der Patienten, sowie insbesondere einer Verlängerung der Lebenserwartung assoziiert und somit als patientenrelevant zu bewerten.</p> <p>Mastzell-Infiltrate können eine <b>Vergrößerung der Milz</b>, eine sogenannte Splenomegalie, sowie eine <b>Vergrößerung der Leber</b>, die sogenannte Hepatomegalie, auslösen. Die pathologische Veränderung in der Leber kann bei den Patienten zu einer Erhöhung der Leberwerte (alkalische Phosphatase, Bilirubin), einer</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>Leberfunktionsstörung und einem Aszites, einer pathologischen Ansammlung von freier Flüssigkeit in der Bauchhöhle, führen. Eine Vergrößerung des Milzvolumens kann Patienten auf verschiedene Weisen beeinträchtigen, zum Beispiel durch abdominale Beschwerden, vorzeitiges Sättigungs- und Völlegefühl und Gewichtsverlust. Durch eine Splenomegalie kann wiederum Hypersplenismus ausgelöst werden [4]. Diese teilweise schwerwiegenden Komplikationen beeinflussen die krankheitsspezifische Symptomatik und Lebensqualität der betroffenen Patienten erheblich. In der PATHFINDER-Studie wiesen Patienten im Mittel zu Baseline ein Lebervolumen von 2432,14 ml auf. Eine Verbesserung der Symptomatik bei den Patienten zeigte sich zu Zyklus 17 anhand einer mittleren Verringerung des Lebervolumens auf 1682,31 ml.</p> <p>Weiterhin erreichten 23 von 67 Patienten (67,6 %) mit einer tastbaren Milz zu Baseline eine Reduktion des Milzvolumens, so dass diese nicht mehr tastbar war. Die Patienten der PATHFINDER-Studie wiesen im Mittel zu Baseline ein Milzvolumen von 968,03 ml auf. Eine Verbesserung der Symptomatik bei den Patienten zeigte sich zu Zyklus 17 anhand einer mittleren Verringerung des Milzvolumens auf 385,89 ml. Das Milz und Lebervolumen wurde mittels standardisierter CT- und MRT-Verfahren bestimmt und zentral von einem unabhängigen Radiologen bewertet, weshalb die</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>Erhebung des Endpunkts als valide angesehen wird [12]. Die Reduktion des Leber- und/oder Milzvolumens stellt einen messbaren Erfolg der Behandlung dar und ist auch nach Meinung klinischer Experten mit einer Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik und dem Erhalt der Lebensqualität der Patienten verbunden und somit als patientenrelevant zu bewerten. Zudem wurde der Endpunkt Milzansprechen mittels MRT/CT bereits in einem anderen Verfahren vom G-BA als patientenrelevant eingestuft [25].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von Blueprint zeichnet sich das erfolgreiche Ansprechen auf die Therapie u. a. auch durch die Reduktion der Mastzellen im Knochenmark, die Reduktion der Serum-Tryptase-Werte, die Reduktion der KIT-D816V Mutationslast und die Reduktion des Milz- und des Lebervolumens aus. Diese Reduktionen tragen dazu bei, die Symptomatik und die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Zudem sind in der Literatur Korrelationen dieser Parameter mit einem verlängerten OS eindeutig belegt. Ein Rückgang der Mastzelllast im Knochenmark um mehr als 50 % ist mit einem längeren OS assoziiert [9]. Weiterhin ist die Reduktion der Serum-Tryp-tase um <math>\geq 50</math> % signifikant mit einem verbesserten OS assoziiert und die Reduktion der KIT-D816V-Mutationslast um 25 % innerhalb von sechs Monaten ist ein Marker für ein</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>verlängertes OS [7]. Bleibt ein Ansprechen bzw. eine Reduktion aus, so sind die Patienten mit AdvSM weiterhin wesentlich in ihrem alltäglichen Leben sowohl physisch als auch psychisch durch die Vielzahl an schwerwiegenden Symptomen (z. B. Zytopenien, Splenomegalie bzw. Hepatomegalie, Malabsorption, Osteosklerose, Anaphylaxie) eingeschränkt. Steht keine wirksame Therapie zur Verfügung kommt es aufgrund der Schwere der Erkrankung innerhalb kurzer Zeit zum Tod.</p> <p>Somit sind aus Sicht von Blueprint die Endpunkte Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark, Veränderungen der Serum-Tryptase-Werte, Veränderungen der KIT-D816V Mutationslast und Veränderung des Milz- und des Lebervolumens eindeutig als patientenrelevant und damit als relevant für die Nutzenbewertung zu betrachten.</p>	
S. 79; Z. 30 ff.	<p><b>3) Der PS-adjustierte indirekte Vergleich liefert zusätzliche Evidenz im Vergleich zur BAT</b></p> <p><i>„Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich BLU-285-2405 wird für die Nutzenbewertung von Avapritinib basierend auf einer Vielzahl an Gründen nicht herangezogen. Im Folgenden werden die wesentlichen Gründe (wenn möglich) in Reihenfolge der Durchführung bzw. Prüfung eines indirekten Vergleichs mithilfe einer PS-Adjustierung zusammengefasst dargestellt. Weitere Hintergründe und Gründe zur Ablehnung sind dem Anhang zu</i></p>	<p><u>Zu den vorgelegten indirekten Vergleichen</u></p> <p><u>Studie BLU-285-2405 (Studien PATHFINDER und EXPLORER (gepoolt) versus BAT-Kohorte)</u></p> <p>Bei der Studie BLU-285-2405 handelt es sich um einen Propensity-Score(PS)-adjustierten indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator für das Anwendungsgebiet fortgeschrittene systemische Mastozytose. Dieser vergleicht mit Avapritinib behandelte Patientinnen und Patienten aus den Studien</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>entnehmen.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Unterschiede in der Erhebungszeit [...]</i></li> <li>• <i>Hohe Übereinstimmung von Studienzentren [...]</i></li> <li>• <i>Abweichende Ein- und Ausschlusskriterien [...]</i></li> <li>• <i>Nicht-systematische Confounder-Identifizierung sowie keine hinreichende Spezifizierung und Umsetzung des PS-Modells [...]</i></li> <li>• <i>Fehlende Prüfung der Überlappung der Propensity Scores</i></li> <li>• <i>Unklarheiten beim Umgang mit fehlenden Daten und inadäquate Balanceüberprüfung (Kovariatausprägungen) [...]</i></li> <li>• <i>Fehlende Balance [...]</i></li> <li>• <i>Positivität unklar [...]</i>“</li> </ul> <p>Anmerkung:</p> <p>Aus Sicht von Blueprint ist der PS-adjustierte indirekte Vergleich geeignet, um für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen zu werden. Der PS-adjustierte indirekte Vergleich liefert zusätzliche Evidenz im Vergleich zur BAT [12, 26].</p> <p>Zu den vom G-BA angemerkten Gründen, die zur Ablehnung des indirekten Vergleichs führen sollten, möchte Blueprint wie folgt Stellung nehmen:</p> <p><b>1. Unterschiede in der Erhebungszeit</b></p>	<p>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</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 Zentren, die an der Registerstudie teilgenommen haben, sind durch das <i>European Competence Network on Mastocytosis</i> (ECNM) ausgezeichnete Exzellenzzentren in der Behandlung von Patienten mit systemischer Mastozytose. Während die WHO-Klassifikation für diese Krankheit im Jahr 2016 geändert wurde, wurden die Daten von den teilnehmenden Zentren für alle Patientensubgruppenklassifikationen und -reklassifikationen (wenn es welche gab) dieser Krankheit über diesen Zeitraum gesammelt. Die jüngste Klassifikation wurde für die Anpassung der Analyse herangezogen.</p> <p>Blueprint stimmt dem G-BA zu, dass Midostaurin im Jahr 2017 für die Behandlung der AdvSM zugelassen wurde und somit Patienten in der Avapritinib-Kohorte mit einer höheren Wahrscheinlichkeit mit Midostaurin vorbehandelt wurden als die Patienten der BAT-Kohorte. Blueprint möchte jedoch darauf hinweisen, dass die Behandlung mit vorheriger TKI-Therapie (die eine vorherige Midostaurintherapie beinhaltet) als Kovariate in der Anpassung eingeschlossen wurde. Zudem möchte Blueprint anmerken, dass als das Indexjahr als kategorische Kovariate in der Hauptanalyse hinzugefügt wurde, sich die Ergebnisse nicht geändert haben. In der Hauptanalyse über alle Therapielinien, war das erwartete <i>Hazard Ratio</i> (HR) im Vergleich zwischen Avapritinib und BAT in allen Linien</p>	<p>Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Dauer der Therapie und Veränderung der Serum-Tryptase-Werte dar.</p> <p>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.</p> <p>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.</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>0,48 (95%-KI: 0,29; 0,79; p = 0,004) und das HR nach Anpassung für das Indexjahr als kategoriale Variable war 0,48 (95%-KI: 0,27; 0,85; p = 0,011).</p> <p>Da die BAT anhand der bisherigen Informationen nicht identifiziert werden konnte, stellt Blueprint eine Übersicht aller BAT, mit denen therapiert wurde, nach Therapielinien, für die vorliegende Stellungnahme zur Verfügung (siehe Anhang Tabelle 3; [27]).</p> <p><b>2. Hohe Übereinstimmung von Studienzentren</b></p> <p>Blueprint stimmt dem G-BA zu, dass fünf von sechs Zentren, die an der Registerstudie teilgenommen haben, auch an der PATHFINDER bzw. EXPLORER-Studie teilgenommen haben. Aus Sicht von Blueprint stellt die Studiendurchführung der BAT- und Avapritinib-Kohorte an denselben Studienstandorten jedoch einen Vorteil dar, der darin besteht, dass:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ähnliche Merkmale der behandelnden Ärzte und der klinischen Praxis an den Standorten gegeben sind, wodurch das Risiko einer Verzerrung aufgrund dieser geringen Unterschiede bei klinischen Ergebnissen wie dem OS verringert wird.</li> <li>• Ähnliche Anwendung von Leitlinien wie z. B. Krankheitsklassifikationen bei der Diagnosestellung. Dies</li> </ul>	<p>keine Informationen zur Verfügung stehen. Dies bedeutet jedoch nicht, dass auf eine systematische Literaturrecherche und -bewertung zur möglichen Identifizierung relevanter Confounder von vornherein verzichtet werden kann.</p> <p>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 &gt; 10 % in der Analyse des Gesamtüberlebens (OS) nicht ausgeglichen werden.</p> <p>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 &gt; 10 % war ebenfalls eine Aufnahme der entsprechenden Kovariaten in das Propensity Score Modell geplant.</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>verringert das Risiko einer unterschiedlichen Fehlklassifizierung zwischen Avapritinib- und BAT-Patienten am selben Standort.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ähnliche Patienten, die sich an diesen Standorten wegen AdvSM behandeln lassen, wodurch systematische Unterschiede zwischen Patienten, die BAT und Avapritinib erhalten, reduziert werden. Diese Unterschiede würden durch eine Adjustierung der Patienten Baseline-Charakteristika allein nur schwer zu erklären sein. Z. B. zwischen Patienten, die sich in Onkologiezentren vor Ort behandeln lassen und Patienten, die sich in großen akademischen Krankenhäusern wie den Studienzentren behandeln lassen.</li> </ul> <p>Die Daten zur BAT-Kohorte wurden retrospektiv erhoben, nachdem die Einschreibung in die Studie bereits abgeschlossen war. Daher ist es aus Sicht von Blueprint unwahrscheinlich, dass die Aufnahme in die BAT-Kohorte die Wahrscheinlichkeit veränderte, dass Patienten letztendlich an den EXPLORER- oder PATHFINDER-Studien teilnehmen würden. Die Auswahl für eine Kohorte wurde durch die Aufnahme in eine andere aus Sicht von Blueprint nicht beeinflusst.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</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)
	<p><b>3. Nicht-systematische Confounder-Identifizierung sowie keine hinreichende Spezifizierung und Umsetzung des PS-Modells [...]</b></p> <p>Die wesentlichen Kovariaten, die in das PS-Modell unabhängig von standardisierten Unterschieden eingeschlossen wurden, wurden a priori während der Protokoll- und SAP-Vorbereitung ausgewählt. In der vollständigen Liste der in das Protokoll aufgenommenen Kovariaten gab es Kovariaten, die in der BAT-Kohorte erhoben wurden, aber nicht in die Anpassung einbezogen wurden, hauptsächlich aufgrund einer großen Anzahl fehlender Daten in der BAT-Kohorte (&gt; 50 % fehlende Daten) und der Nicht-Vergleichbarkeit zwischen der Avapritinib-Kohorte und der BAT-Kohorte. Variablen, die nicht angepasst wurden, weil in der BAT-Kohorte viele Daten fehlten (&gt; 50 %) betreffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Body-Mass-Index</i> (BMI)</li> <li>• Prävalenz und prozentualer MAF für Nicht-KIT-Mutationen (eine Ausnahme ist, dass die Analyse um die Anzahl der Mutationen im S/A/R-Mutationspanel bereinigt wurde, das eine Komponente des mutationsadjustierten Risikoscores (MARS)-Prognosescores ist und für das die <i>Missingness</i> &lt; 50 % betrug)</li> </ul>	<p>Insgesamt kann daher eine fehlende Strukturgleichheit der Patientenpopulationen hinsichtlich klinisch relevanter Confounder für den vorgelegten indirekten Vergleich nicht mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden.</p> <p>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.</p> <p>Insgesamt sind die Ergebnisse des vorgelegten indirekten Vergleichs daher mit erheblichen Unsicherheiten verbunden.</p> <p>Im Rahmen der Studie BLU-285-2405 liegen nur Auswertungen für einen patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkt, das Gesamtüberleben, vor.</p> <p>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</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)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Ko-Mutationen</li> <li>• MC-Infiltration im Knochenmark oder Vorhandensein von MC-Aggregaten</li> <li>• Labormessungen (alkalische Phosphatase, <math>\beta</math>2-Mikroglobulin im Serum und Vitamin B12))</li> </ul> <p>Variablen, die aufgrund mangelnder Vergleichbarkeit zwischen der Avapritinib-Kohorte und der BAT-Kohorte nicht angepasst wurden (z. B. Fehlen von Informationen in einer der Kohorten oder inkompatible Datenerfassung zwischen den Kohorten) werden im Folgenden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Komorbiditäten (z. B. Hypertonie, kardiovaskuläre Erkrankungen): Diese Merkmale werden in der Regel in realen Studien nicht ausreichend erfasst und hatten daher in der BAT-Kohorte eine sehr niedrige Prävalenz, so dass sie nicht zuverlässig für die Anpassung verwendet werden konnten</li> <li>• Mit der Mastzellenaktivierung verbundene Symptome: Die meisten dieser Symptome waren in der Avapritinib-Kohorte nicht verfügbar und waren auch in der BAT-Kohorte nicht gut vertreten</li> </ul>	<p>ausgegangen werden kann, dass die beobachteten Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen.</p> <p>Im Ergebnis wird der vorgelegte indirekte Vergleich für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p> <p>Aus der Gesamtbewertung:          „...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. ...“</p>

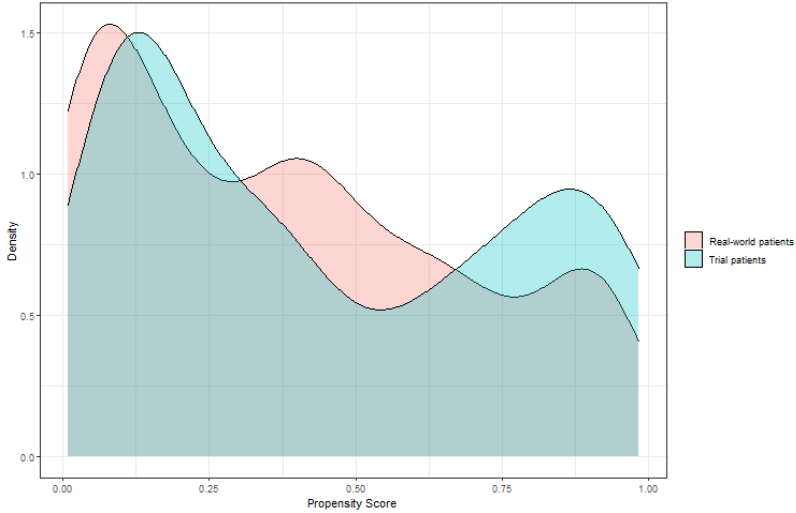
Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

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)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stammzellentransplantation: Diese wurde in die Liste der von BAT-Patienten erhobenen Kovariaten aufgenommen, jedoch waren entsprechende Daten für die Avapritinib-Kohorte nicht verfügbar</li> <li>• Klinischer Ort: Verstoß gegen die Positivitätsannahme; z. B. stammte kein Patient der Avapritinib-Kohorte aus dem Vereinigten Königreich, einem der Standorte, die Daten für die BAT-Kohorte beisteuerten. Stattdessen wurde die Region (USA vs. Europa) als Kovariate einbezogen.</li> </ul> <p>Darüber hinaus wurde der KIT-Mutationsstatus nicht bereinigt, da fast alle (&gt; 90 %) Patienten in beiden Behandlungskohorten eine KIT-Mutation aufwiesen. Für die Anzahl der Neubewertungen des AdvSM-Subtyps wurde nicht adjustiert, da dies ein Hinweis auf die Genauigkeit des AdvSM-Subtyps ist; stattdessen wurde für den letzten AdvSM-Subtyp adjustiert. Schließlich wurde die Diagnose einer AML nach dem Indexdatum nicht als Störfaktor für die Anpassung berücksichtigt, da dies nach Beginn der Behandlung geschah. Schlussfolgernd ist Blueprint auf Grundlage der vorstehend genannten Punkte der Ansicht, dass wichtige Kovariaten, die einen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse haben könnten, in dieser Analyse berücksichtigt wurden.</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><b>4. Abweichende Ein- und Ausschlusskriterien</b></p> <p>Wie im Studienprotokoll erwähnt, war es aufgrund der Seltenheit von AdvSM-Patienten und der umfangreichen Liste von Eignungskriterien der EXPLORER- und PATHFINDER-Studien nicht möglich, alle Eignungskriterien der Studien für die Auswahl der BAT-Population anzuwenden. Um sicherzustellen, dass die BAT-Patienten in Bezug auf wichtige Krankheitsmerkmale, die einen bedeutenden prognostischen Einfluss auf die untersuchten Ergebnisse haben können, den Studienpatienten ähnlich sind, wurden bestimmte, vorab festgelegte Zulassungskriterien angewandt. Im Appendix 1 des Studienprotokolls der BLU-285-2405 ist die Gegenüberstellung der Ein-/Ausschlusskriterien der Avapritinib-Studien mit denen der BAT-Kohorte dargestellt [28]. Der Vergleich zur BAT-Kohorte ist ausreichend robust, um hieraus einen Zusatznutzen ableiten zu können.</p> <p><b>5. Fehlende Prüfung der Überlappung der Propensity</b></p> <p>In Abbildung 1 wird eine gute Überlappung der <i>Propensity Scores</i> in der gewichteten Unterpopulation von Patienten, die mit Avapritinib 200 mg behandelt werden ("Studienpatienten"), und BAT ("Real-world-Patienten") in 2L+ gezeigt.</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>Quelle: interne Berechnungen der Analysis Group</p> <p><b>Abbildung 1: Propensity score density plot</b></p> <p>In der Primäranalyse wurden Schritte unternommen, um die Variabilität der <i>Propensity Scores</i> zu verringern. Die berechneten Gewichte wurden stabilisiert und am 1. und 99. Perzentil abgeschnitten. In Anhang Tabelle 4 ist die Zusammenfassende Statistik der abgeschnittenen stabilisierten Gewichte für die Analyse der inversen Wahrscheinlichkeit der</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>Behandlungsgewichtung der primären und sekundären Endpunkte dargestellt [27].</p> <p><b>6. Unklarheiten beim Umgang mit fehlenden Daten und inadäquate Balanceüberprüfung (Kovariatausprägungen)</b></p> <p>Hinsichtlich der fehlenden Daten für das S/A/R-Panel möchte Blueprint anmerken, dass diese für 24 % der BAT-Therapielinien nicht verfügbar waren. Um bei der Anpassung konservativ zu sein, wurde in der primären Analyse des OS bei Patienten mit fehlenden Daten in der BAT-Kohorte ein Wert von 0 mutierten Genen zugewiesen. In der gewichteten Population war diese Kategorie zwischen der Avapritinib- und der BAT-Kohorte ausgeglichen (61,2 % in der Avapritinib-Kohorte, 60,9 % in der BAT-Kohorte, standardisierte Differenz = 0,6 %). Dies war eine konservative Annahme, da sie die Analyse des OS möglicherweise zugunsten der BAT-Kohorte verzerrte. Trotz der Annahme, dass BAT-Patienten mit fehlenden Daten zu S/A/R-Mutationen 0 Mutationen aufwiesen, konnte dennoch ein verbessertes Überleben bei Patienten, die eine 2L+-Behandlung mit Avapritinib erhielten, im Vergleich zu BAT aufgezeigt werden. Anhang Tabelle 5 zeigt die aktualisierte Zusammenfassung der Ausgangscharakteristika für das Gesamtüberleben vor und nach der inversen Wahrscheinlichkeit der Behandlungsgewichtung Avapritinib (200 mg) vs. BAT, 2L+ [27].</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>Abgesehen von der Anzahl der mutierten Gene innerhalb der S/A/R-Variable war zudem die einzige Schlüsselkovariate, für die in der BAT-Kohorte Daten fehlten, die Serum-Tryptase-Basiskonzentration. Für keine andere Schlüsselkovariate fehlten Daten. Bei der Analyse des OS fehlten bei 10 Therapielinien (9,6 %) die Basislinien-Serumtryptasekonzentration. Dies wurde als geringes Maß an fehlenden Daten angesehen (&lt; 10 %). Da der Ausgangswert der Serumtryptase als binäre Variable in das PS-Modell aufgenommen wurde, wurde bei der primären Analyse davon ausgegangen, dass die fehlenden Werte den gleichen Wert wie die Referenzkategorie haben, d. h. Serumtryptasekonzentration &lt; 125 ng/ml. Aufgrund des geschätzten prognostischen Werts der Serumtryptasekonzentration würde diese Annahme die OS-Analyse möglicherweise zugunsten der BAT-Kohorte und nicht der Avapritinib-Kohorte verzerren. Trotz dieser Annahme zeigte sich ein verbessertes Überleben bei Patienten, die eine 2L+ Behandlung mit Avapritinib im Vergleich zu BAT erhielten. In einer Sensitivitätsanalyse, in der angenommen wurde, dass die fehlenden Werte denselben Wert wie die Indexkategorie haben, d. h. Serumtryptasekonzentration <math>\geq 125</math> ng/ml, änderten sich die Ergebnisse nicht.</p> <p><b>7. Fehlende Balance</b></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>Blueprint merkt an, dass in der gewichteten Population keine Variable einen standardisierten Unterschied von über 20 % aufwies. Tatsächlich weisen lediglich zwei Variablen einen standardisierten Unterschied von über 15 % auf: die Region und die Leukozytenzahl (siehe Anhang Tabelle 5; [27]).</p> <p>Leitlinien und frühere Untersuchungen zeigen, dass 10 % bis 25 % angemessene Grenzwerte für akzeptable standardisierte Unterschiede darstellen [29, 30]. Der in der primären Analyse von BLU-285-2405 angewandte Grenzwert von 10 % entspricht damit dem strengsten in der Literatur verwendeten Grenzwert.</p> <p>Die in dieser Analyse angewandte Methode, Variablen einzubeziehen, die kein Gleichgewicht erreicht haben, was durch eine standardisierte Differenz von &gt; 10 % im Ergebnismodell angezeigt wird, ist eine Möglichkeit, eine doppelt robuste Analyse durchzuführen, die versucht, eine mögliche Fehlspezifikation des <i>Propensity-Score</i>-Modells zu berücksichtigen.</p> <p>Aus Sicht von Blueprint hat die Anwendung der inversen Behandlungswahrscheinlichkeitsgewichtung (<i>Inverse Probability of Treatment Weighting, IPTW</i>) zu einer verbesserten Ausgewogenheit zwischen den Kohorten beigetragen. Weiterhin ermöglichte die Methode der Einbeziehung von Kovariaten mit einer</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>standardisierten Differenz &gt; 10 % in das Ergebnismodell eine doppelt robuste Schätzung.</p> <p><b>8. Positivität unklar</b></p> <p>Anhang Tabelle 3 zeigt die spezifische Darstellung der Therapien in der BAT-Kohorte ab dem Indexdatum, insgesamt und nach Therapielinien [27]. Abbildung 1 stellt die Überschneidung der Propensity Scores zwischen der Avapritinib- und der BAT-Kohorte dar. Dies kann aus Sicht von Blueprint zur Überprüfung der Positivität herangezogen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Aus Sicht von Blueprint ist der PS-adjustierte indirekte Vergleich geeignet, um für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen zu werden. Der PS-adjustierte indirekte Vergleich liefert zusätzliche Evidenz im Vergleich zur BAT.</p>	
S. 35 Z. 12 ff.	<p><b>4) Die Gesamtansprechrate (ORR) ist als patientenrelevanter Endpunkt zu berücksichtigen. Die ORR stellt einen messbaren Erfolg der Behandlung dar und ist mit einer Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik, dem Erhalt der Lebensqualität der Patienten sowie insbesondere einer Verlängerung der Lebenserwartung assoziiert.</b></p> <p><u>Zitat der Nutzenbewertung G-BA</u></p>	<p>Aus der Endpunktkategorie Morbidität zur Komplettremission (CR): <i>Komplettremission (CR)</i></p> <p>Die Gesamtansprechrate (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</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>„Die Endpunkte „ORR“ „DOR“ und „TTR“ werden aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Primärer Endpunkt der Zulassungsstudie PATHFINDER ist die ORR [12]. Dieser Parameter ist auch Grundlage der europäischen Zulassung für Avapritinib in der AdvSM.</p> <p>Die ORR ist als primärer Endpunkt aus medizinischer Sicht ein wichtiges Therapieziel im Anwendungsgebiet. Bleibt das Ansprechen auf die Therapie in diesem Stadium der Erkrankung aus, werden sich Patienten mit AdvSM, bedingt durch die Vielzahl schwerwiegender Symptome (z. B. Zytopenien, Splenomegalie bzw. Hepatomegalie, gastrointestinales Symptomen, Knochenveränderungen) rasch zunehmend klinisch verschlechtern. Zudem führt die Erkrankung der Patienten beim Ausbleiben von wirksamen Therapien innerhalb kurzer Zeit zum Tod.</p> <p>Die bislang zur Verfügung stehenden Therapieoptionen zeigen, dass weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf bei Patienten mit der AdvSM vorliegt. TKIs wie z. B. Imatinib und Nilotinib wirken einzig gegen den KIT-Wildtyp, aber nicht gegen die KIT-D816V-Mutation. Das Ansprechen der Patienten auf die Therapie mit dem</p>	<p>Blutbildes (CRh), partielles Ansprechen (PR) oder klinische Verbesserung (CI) jeweils gemäß mIWG-Kriterien.</p> <p>Der primäre Endpunkt in der Studie PATHFINDER ist die adjustierte ORR, welche von einer zentralen Studienkommission bewertet wurde.</p> <p>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.</p> <p>Die mIWG-Kriterien wurden in der Studie PATHFINDER prospektiv verwendet.</p> <p>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.</p> <p>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</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>Multikinase-Inhibitor Midostaurin ist häufig partiell und/oder nicht nachhaltig [9, 10].</p> <p>Die Daten der PATHFINDER-Studie zeigen, dass 28 von 47 (59,6 %) der Patienten unter Avapritinib innerhalb weniger Monate ein langanhaltendes Gesamtansprechen erreichen [12]. Zudem bekräftigen die Ergebnisse des MAIC-Behandlungsvergleichs die Ergebnisse der PATHFINDER-Studie. Hier zeigte sich, dass die Wahrscheinlichkeit eines besten Ansprechens sowie eines kompletten Ansprechens unter Behandlung mit Avapritinib höher war als unter Behandlung mit Midostaurin behandelten Patienten [2].</p> <p>Zudem konnte auch eine Korrelation zwischen dem Ansprechen und dem OS am Beispiel der Wirkstoffe Cladribin und Midostaurin gezeigt werden [7, 31].</p> <p>Abschließend lässt sich festhalten, dass die Behandlung mit Avapritinib zu einem langanhaltenden Gesamtansprechen bei diesen, größtenteils bereits sehr durch die Erkrankung gezeichneten Patienten führt. Ein langanhaltendes Gesamtansprechen bedeutet für den Patienten eine Verbesserung des Gesamtüberlebens, der Symptomatik und der Lebensqualität. Zudem ist ein weiterer Therapiewechsel bei den Patienten nicht erforderlich, wo im Versorgungsalltag kaum Therapieoptionen zur Verfügung stehen.</p>	<p>anhand von Krankheitssymptomen, sondern auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.</p> <p>Im Ergebnis wird der Endpunkt Gesamtansprechrates (ORR) für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Die Teilkomponente Komplettremission (CR) wird ergänzend dargestellt.</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 wird mit einem erfolgreichen Ansprechen auf die Therapie sowohl die Symptomatik als auch die Lebensqualität der Patienten verbessert. Auch eine Verlängerung des OS der Patienten geht mit einem erfolgreichen primären Ansprechen auf die Therapie einher. Somit ist aus Sicht von Blueprint der Endpunkt Gesamtansprechen (ORR) eindeutig als patientenrelevant und damit als relevant für die Nutzenbewertung zu betrachten.</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.36; Z.25 ff.</p> <p>S.36; Z.41 ff.</p>	<p><b>5) Die Gesamtansprechrage verändert sich nicht, wenn CRh kategoriell als PR betrachtet wird.</b></p> <p><u>Zitat der Nutzenbewertung G-BA</u></p> <p><i>„Kritisch wird die Änderung der IWG-Kriterien zu den mIWG-Kriterien gesehen, welche mit der Aufnahme von CRh als Bestandteil des ORR einhergingen. Die IWG-Kriterien wurden anfangs in der Studie EXPLORER angewendet und innerhalb der Studie zu den mIWG-Kriterien abgewandelt. Die mIWG-Kriterien wurden in der Studie PATHFINDER prospektiv verwendet.“</i></p> <p><i>„Gemäß dem im EPAR (European Public Assessment Report) beschriebenen Scientific-Advice-Prozess sollte CRh kategoriell als PR und nicht als CR betrachtet werden.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Aus Sicht von Blueprint hat die erwähnte Einbeziehung der CRh-Kategorie keine Auswirkung auf die ORR, da diese sowohl CR als auch PR einschließt. Würde die neu definierte CRh-Kategorie weiterhin als PR gewertet werden, so würde dies die ORR nicht verändern. Somit bleibt die Einführung der CRh-Kategorie ohne Einfluss auf den primären Wirksamkeitsparameter der PATHFINDER-Studie.</p>	<p>Aus der Endpunktkategorie Morbidität zur Komplettremission (CR): <i>Komplettremission (CR)</i></p> <p>Die Gesamtansprechrage (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.</p> <p>Der primäre Endpunkt in der Studie PATHFINDER ist die adjustierte ORR, welche von einer zentralen Studienkommission bewertet wurde.</p> <p>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.</p> <p>Die mIWG-Kriterien wurden in der Studie PATHFINDER prospektiv verwendet.</p> <p>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</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>Zudem merkt Blueprint an, dass die Einführung einer CRh-Kategorie auch bei anderen hämatologischen Erkrankungen wie der AML (hier CRi genannt) im Zuge der Evolution der Response-Kriterien erfolgte [32, 33]. Die myelosuppressiven Effekte der KIT-Inhibition, wie mit Midostaurin und Avapritinib beobachtet, waren der wesentliche Hintergrund für die Entwicklung der mIWG-Kriterien [34]. Jason Gotlib, Hauptautor der ursprünglichen IWG-Klassifikation, hat bei der Entwicklung und der Publikation der mIWG-Kriterien entscheidend mitgearbeitet [14, 34].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Änderung der IWG-Kriterien zu den mIWG-Kriterien, welche mit der Aufnahme von CRh als Bestandteil des ORR einhergingen, erfolgte unter entscheidender Mitwirkung des Hauptautors der ursprünglichen IWG-Kriterien. Durch die Einführung der CRh-Kategorie ergab sich keine Veränderung beim primären Wirksamkeitsparameter ORR, da hier sowohl CR als auch PR eingehen. Blueprint stimmt zu, dass die IWG-Kriterien zu Beginn der Studie EXPLORER angewendet und innerhalb der Studie zu den mIWG-Kriterien abgewandelt wurden, und dass die mIWG-Kriterien in der Studie PATHFINDER prospektiv verwendet wurden.</p> <p>Gemäß dem im <i>European Public Assessment Report</i> (EPAR) beschriebenen <i>Scientific-Advice</i>-Prozess sollte CRh kategoriell als</p>	<p>Komplettremission (CR) alternativ zum ORR als Teil des primären Endpunktes ORR ergänzend dargestellt.</p> <p>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.</p> <p>Im Ergebnis wird der Endpunkt Gesamtansprechrates (ORR) für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Die Teilkomponente Komplettremission (CR) wird ergänzend dargestellt.</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)
	PR und nicht als CR betrachtet werden. Nach Meinung von Blueprint ergibt sich hieraus allerdings keine Änderung des primären Wirksamkeitsparameters ORR, da dieser sowohl CR als auch PR einschließt.	
S.37; Z.5 ff.	<p><b>6) Die Gegenüberstellung der IWG-Kriterien und mIWG-Kriterien zeigt, dass nur ein einziges Kriterium hinsichtlich der Symptomatik modifiziert wurde.</b></p> <p><u>Zitat der Nutzenbewertung G-BA</u></p> <p><i>„Bei der Gegenüberstellung der IWG-Kriterien und mIWG-Kriterien in Modul 4 wird ersichtlich, dass zudem potentiell patientenrelevante Komponenten durch die Modifizierung entfernt wurden (Beispiel: symptomatische Splenomegalie).“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Blueprint stimmt dem G-BA zu, dass durch die Modifizierung der IWG-Kriterien die als Beispiel zitierte symptomatische Splenomegalie entfernt wurde. Blueprint weist ergänzend darauf hin, dass die Splenomegalie das einzige Kriterium war, bei dem das Erfordernis klinischer Symptome relativiert wurde. Dies beruht im Wesentlichen darauf, dass die Splenomegalie oft keine oder in hohem Maße unspezifische und daher klinisch oft wenig verlässlich zu validierende Symptome zeigt [35-37]. Die Definition der Symptomatik in den IWG-Kriterien war daher aufgrund der</p>	<p>Aus der Endpunktkategorie Morbidität zur 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.</p> <p>Der primäre Endpunkt in der Studie PATHFINDER ist die adjustierte ORR, welche von einer zentralen Studienkommission bewertet wurde.</p> <p>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.</p> <p>Die mIWG-Kriterien wurden in der Studie PATHFINDER prospektiv verwendet.</p> <p>Aufgrund der in den Studienunterlagen der EXPLORER-Studie dargelegten Rationale für die Aufnahme von CRh in die Definition</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>mangelnden Spezifizierung klinisch schlecht operationalisierbar. Die Klarstellung der Größenangabe erfolgte zur Anpassung an die klinische Messpraxis, die die Milzgröße ganzzahlig angibt.</p> <p>Aus Sicht von Blueprint entspricht die Anpassung des Kriteriums somit der klinischen Praxis, dass eine klinisch relevante und für den Patienten unter Umständen bedrohliche Situation oft keine charakteristische klinische Symptomatik aufweist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Blueprint bestätigt, dass bei der Gegenüberstellung der IWG-Kriterien und mIWG-Kriterien in Modul 4 ersichtlich wird, dass das Kriterium symptomatische Splenomegalie, vor allem aufgrund der limitierten Operationalisierung der Symptomatik modifiziert wurde [12].</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Im Ergebnis wird der Endpunkt Gesamtansprechrates (ORR) für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Die Teilkomponente Komplettremission (CR) wird ergänzend dargestellt.</p>
S. 24; Z. 6 S. 26 Z. 31	<p><b>7) Die nachfolgenden Tabellen 1 und 2 liefern die fehlenden Angaben zu der Anzahl an Patienten der zugeschnittenen Patientenpopulation pro Studie und je Protokollamendment, die neu eingeschlossen wurden bzw. von den Änderungen betroffen waren.</b></p> <p><u>Zitat der Nutzenbewertung G-BA</u></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.



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>1. „Es fehlen spezifische Angaben, wie viele Patientinnen und Patienten je Protokollamendment eingeschlossen wurden bzw. von den Änderungen betroffen waren.“ (PATHFINDER)</p> <p>2. „Es fehlen spezifische Angaben, wie viele Patientinnen und Patienten je Protokollamendment eingeschlossen wurden bzw. von den Änderungen betroffen waren.“ (EXPLORER)</p> <p>Anmerkung: <b>Zu 1:</b> In Tabelle 1 erfolgt die spezifische Angabe der Anzahl an Patienten der zugeschnittenen Patientenpopulation der PATHFINDER-Studie die pro Protokollamendment neu eingeschlossen wurden bzw. von den Änderungen betroffen waren [38]. Im Rahmen des initialen Protokolls wurde kein Patient eingeschlossen:</p> <p><i>Tabelle 1: Anzahl neu eingeschlossener Patienten je Protokollamendment – Studie PATHFINDER</i></p> <table border="1" data-bbox="293 1222 1169 1359"> <thead> <tr> <th>Protokollamendment</th> <th>Anzahl Patienten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Amendment 1</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>Amendment 2</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>	Protokollamendment	Anzahl Patienten	Amendment 1	24	Amendment 2	1	
Protokollamendment	Anzahl Patienten							
Amendment 1	24							
Amendment 2	1							

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)																						
	<table border="1"> <tr><td>Amendment 3</td><td>11</td></tr> <tr><td>Amendment 4</td><td>2</td></tr> <tr><td>Amendment 5</td><td>16</td></tr> <tr><td>Amendment 6</td><td>4</td></tr> <tr><td>Amendment 7.1</td><td>5</td></tr> <tr><td>Amendment 8.1</td><td>4</td></tr> <tr><td>Amendment 9</td><td>0</td></tr> <tr><td>Amendment 10</td><td>0</td></tr> <tr><td>Amendment 11</td><td>0</td></tr> <tr><td>Amendment 12</td><td>0</td></tr> <tr><td>Amendment 13</td><td>0</td></tr> </table> <p><b>Zu 2:</b> In Tabelle 2 erfolgt die spezifische Angabe der Anzahl an Patienten der zugeschnittenen Patientenpopulation der EXPLORER-Studie die pro Protokollamendment neu eingeschlossen wurden bzw. von den Änderungen betroffen waren [39]. Im Rahmen des initialen Protokolls wurde kein Patient eingeschlossen:</p>	Amendment 3	11	Amendment 4	2	Amendment 5	16	Amendment 6	4	Amendment 7.1	5	Amendment 8.1	4	Amendment 9	0	Amendment 10	0	Amendment 11	0	Amendment 12	0	Amendment 13	0	
Amendment 3	11																							
Amendment 4	2																							
Amendment 5	16																							
Amendment 6	4																							
Amendment 7.1	5																							
Amendment 8.1	4																							
Amendment 9	0																							
Amendment 10	0																							
Amendment 11	0																							
Amendment 12	0																							
Amendment 13	0																							

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>Tabelle 2: Anzahl neu eingeschlossener Patienten je Protokoll-amendment – Studie EXPLORER</i></p> <table border="1" data-bbox="293 608 1169 1075"> <thead> <tr> <th>Protokollamendment</th> <th>Anzahl Patienten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Amendment 1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Amendment 2</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Amendment 3</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Amendment 4</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Amendment 5</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Amendment 6</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>Amendment 7</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Amendment 8</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Amendment 9</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aus den Tabellen 1 und 2 lässt sich die Anzahl an Patienten der zugeschnittenen Patientenpopulation der PATHFINDER- (Tabelle 1) und der EXPLORER (Tabelle 2)-Studie die pro Protokollamendment neu eingeschlossen wurden bzw. von den Änderungen betroffen waren, entnehmen.</p>	Protokollamendment	Anzahl Patienten	Amendment 1	0	Amendment 2	1	Amendment 3	2	Amendment 4	0	Amendment 5	1	Amendment 6	7	Amendment 7	2	Amendment 8	0	Amendment 9	0	
Protokollamendment	Anzahl Patienten																					
Amendment 1	0																					
Amendment 2	1																					
Amendment 3	2																					
Amendment 4	0																					
Amendment 5	1																					
Amendment 6	7																					
Amendment 7	2																					
Amendment 8	0																					
Amendment 9	0																					

## 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 (nAWG). 2022.
2. Pilkington H, Smith S, Roskell N, Iannazzo S. Indirect treatment comparisons of avapritinib versus midostaurin for patients with advanced systemic mastocytosis. *Future oncology* (London, England). 2022. Epub 2022/02/05.
3. Schwaab J, Cabral do O Hartmann N, Naumann N, Jawhar M, Weiß C, Metzgeroth G, et al. Importance of Adequate Diagnostic Workup for Correct Diagnosis of Advanced Systemic Mastocytosis. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2020;8(9):3121-7.e1. Epub 2020/05/19.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V. Onkopedia-Leitlinie zur systemischen Mastozytose [Stand: März 2020]. 2020.
5. Sperr WR, Kundi M, Alvarez-Twose I, van Anrooij B, Oude Elberink JNG, Gorska A, et al. International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study. *The Lancet Haematology*. 2019;6(12):e638-e49.
6. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood*. 2009;113(23):5727-36. Epub 2009/04/14.
7. Jawhar M, Schwaab J, Naumann N, Horny H-P, Sotlar K, Haferlach T, et al. Response and progression on midostaurin in advanced systemic mastocytosis: KIT D816V and other molecular markers. *Blood*. 2017;130(2):137-45.
8. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Rydapt® 25 mg Weichkapseln [Stand: Mai 2022]. 2022.
9. Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, Akin C, Sotlar K, Hermine O, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(26):2530-41.
10. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Midostaurin (Rydapt®) zur Behandlung der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose (advSM), Modul 4 B. 2017.
11. Gilreath JA, Tchertanov L, Deininger MW. Novel approaches to treating advanced systemic mastocytosis. *Clin Pharmacol*. 2019;11:77-92.
12. 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. 2022.

13. Reiter A, Schwaab J, DeAngelo DJ, Gotlib JR, Deininger MW, Pettit KM, et al. Efficacy and Safety of Avapritinib in Previously Treated Patients with Advanced Systemic Mastocytosis. *Blood Adv.* 2022.
14. Gotlib J, Reiter A, Radia DH, Deininger MW, George TI, Panse J, et al. Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial. *Nature medicine.* 2021;27(12):2192-9.
15. DeAngelo DJ, Radia DH, George TI, Robinson WA, Quiery AT, Drummond MW, et al. Safety and efficacy of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: the phase 1 EXPLORER trial. *Nature medicine.* 2021;27(12):2183-91.
16. 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<sup>®</sup>. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2021;16(1):414.
17. Taylor F, Li X, Yip C, Padilla B, Mar B, Green T, et al. Psychometric evaluation of the Advanced Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form (AdvSM-SAF). *Leuk Res.* 2021;108:106606. Epub 2021/05/19.
18. Taylor F, Shields A, Li S, Yip C, Padilla B, Green T, et al. Psychometric Evaluation of the Advanced Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form (AdvSM-SAF) in patients with Advanced Systemic Mastocytosis. *ISPOR Europe 2019.* 2019.
19. Valent P, Sperr WR, Sotlar K, Reiter A, Akin C, Gotlib J, et al. The serum tryptase test: an emerging robust biomarker in clinical hematology. *Expert review of hematology.* 2014;7(5):683-90. Epub 08/28.
20. Sperr WR, Jordan JH, Fiegl M, Escribano L, Bellas C, Dirnhofer S, et al. Serum tryptase levels in patients with mastocytosis: correlation with mast cell burden and implication for defining the category of disease. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002;128(2):136-41. Epub 2002/06/18.
21. Naumann N, Lübke J, Baumann S, Schwaab J, Hoffmann O, Kreil S, et al. Adverse Prognostic Impact of the KIT D816V Transcriptional Activity in Advanced Systemic Mastocytosis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5). Epub 2021/04/04.
22. Lübke J, Naumann N, Kluger S, Schwaab J, Metzgeroth G, Evans E, et al. Inhibitory effects of midostaurin and avapritinib on myeloid progenitors derived from patients with KIT D816V positive advanced systemic mastocytosis. *Leukemia.* 2019;33(5):1195-205.
23. Tefferi A, Kittur J, Farrukh F, Begna KH, Patnaik MM, Al-Kali A, et al. Cladribine therapy for advanced and indolent systemic mastocytosis: Mayo Clinic experience in 42 consecutive cases. *Br J Haematol.* 2022;196(4):975-83. Epub 2021/11/04.

24. Gotlib J, Radia DH, George TI, Robinson WA, Quiery AT, Drummond MW, et al. Pure Pathologic Response Is Associated with Improved Overall Survival in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis Receiving Avapritinib in the Phase I EXPLORER Study. *Blood*. 2020;136(Supplement 1):37-8.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Fedratinib (Myelofibrose) Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7820/2021-09-02\\_AM-RL-XII\\_Fedratinib\\_D-650\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7820/2021-09-02_AM-RL-XII_Fedratinib_D-650_TrG.pdf). 2021.
26. Reiter A, Gotlib J, Alvarez-Twose I, Radia DH, Lubke J, Bobbili PJ, et al. Efficacy of avapritinib versus best available therapy in the treatment of advanced systemic mastocytosis. *Leukemia*. 2022.
27. Blueprint Medicines Corporation. Tabellen 1.4, 1.5, 3.1 (zusätzliche Tabellen, angefragt für die G-BA Nutzenbewertung in Deutschland). Indirekter Behandlungsvergleich und BLU-285-2405. 2022.
28. Blueprint Medicines Corporation. Studienprotokoll Studie BLU-285-2405: An External Control, Observational, Retrospective Study Assessing the Effect of Avapritinib Compared with Best Available Therapy for Patients with Advanced Systemic Mastocytosis [Stand: 02. Dezember 2020]. 2020.
29. Stuart EA, Lee BK, Leacy FP. Prognostic score-based balance measures can be a useful diagnostic for propensity score methods in comparative effectiveness research. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(8 Suppl):S84-S90.e1. Epub 2013/07/17.
30. McCaffrey DF, Griffin BA, Almirall D, Slaughter ME, Ramchand R, Burgette LF. A tutorial on propensity score estimation for multiple treatments using generalized boosted models. *Statistics in medicine*. 2013;32(19):3388-414. Epub 2013/03/20.
31. Lubke J, Schwaab J, Naumann N, Horny HP, Weiss C, Metzgeroth G, et al. Superior Efficacy of Midostaurin Over Cladribine in Advanced Systemic Mastocytosis: A Registry-Based Analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2022;40(16):1783-94.
32. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Buchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(24):4642-9.
33. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-47. Epub 2016/11/30.
34. Shomali W, Gotlib J. Response Criteria in Advanced Systemic Mastocytosis: Evolution in the Era of KIT Inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(6).

35. Pozo AL, Godfrey EM, Bowles KM. Splenomegaly: investigation, diagnosis and management. *Blood Rev.* 2009;23(3):105-11.
36. Nigg C, Kolyvanos Naumann U, Käser L, Vetter W. Splenomegalie. Leitsymptom: Oft asymptomatische Milzvergrößerung. *Praxis (Bern 1994).* 2005;94((10)):365-9.
37. Motyckova G, Steensma DP. Why does my patient have lymphadenopathy or splenomegaly? *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012;26(2):395-408, ix.
38. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Anzahl neu eingeschlossener Patienten je Protokollamendment – Studie PATHFINDER (BLU-285-2202). 2022.
39. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Anzahl neu eingeschlossener Patienten je Protokollamendment – Studie EXPLORER (BLU-285-2101). 2022.

## Anhang

### Anhang zum PS-adjustierten indirekten Vergleich

#### Zu Punkt 1 (Unterschiede in der Erhebungszeit) und zu Punkt 8 (Positivität unklar)

**Anhang Tabelle 3: Zusammenfassung der besten verfügbaren Therapien (BAT), die Real-World Patienten erhalten haben: Gesamt und differenziert nach Therapielinie**

	Gesamt <sup>1,2</sup>	Erstlinie	Zweitlinie	Dritte oder spätere Linie
<b>Anzahl der einzelnen Patienten</b>	<b>N = 141</b>	<b>N = 118</b>	<b>N = 69</b>	<b>N = 35</b>
<b>Gesamtzahl der eingeschlossenen Therapielinien</b>	<b>N = 222</b>	<b>N = 118</b>	<b>N = 69</b>	<b>N = 35</b>
<b>Gesamtzahl der vom Patienten eingebrachten Therapielinien</b>				
Mittelwert (SD)	1,6 (0,9)	--	--	--
Median (min, max)	1,0 (1,0, 7,0)	--	--	--
Anzahl der beigetragenen Therapielinien				
1	86 (61,0%)	--	--	--
2	40 (28,4%)	--	--	--
≥3	15 (10,6%)	--	--	--
<b>Jahr des Beginns der Therapielinie,<sup>2</sup> n (%)</b>				
2009–2013	66 (29,7%)	--	--	--
2014–2017	99 (44,6%)	--	--	--
2018–2021	57 (25,7%)	--	--	--
<b>In jeder inkludierten Therapielinie verwendete Wirkstoffe,<sup>3</sup> n (%)</b>				
TKI Therapie	120 (54,1%)	71 (60,2%)	34 (49,3%)	15 (42,9%)
Zytotoxische Therapie	91 (41,0%)	39 (33,1%)	33 (47,8%)	19 (54,3%)
Biologische Therapie	25 (11,3%)	14 (11,9%)	8 (11,6%)	3 (8,6%)
<b>Informationen auf Wirkstoffebene verfügbar<sup>3</sup></b>	<b>N = 196</b>	<b>N = 107</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 30</b>
<b>TKI</b>				
Midostaurin	99 (50,5%)	58 (54,2%)	29 (49,2%)	12 (40,0%)
Dasatinib	2 (1,0%)	1 (0,9%)	1 (1,7%)	0 (0,0%)
Ibrutinib	3 (1,5%)	3 (2,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Imatinib	2 (1,0%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	1 (3,3%)
Ripretinib	4 (2,0%)	2 (1,9%)	0 (0,0%)	2 (6,7%)
<b>Zytotoxische Therapie</b>				
Cladribin	49 (25,0%)	20 (18,7%)	18 (30,5%)	11 (36,7%)
Azacitidin	3 (1,5%)	0 (0,0%)	2 (3,4%)	1 (3,3%)
Hydroxyharnstoff	17 (8,7%)	10 (9,3%)	5 (8,5%)	2 (6,7%)
<b>Biologisch</b>				
Brentuximab Vedotin	4 (2,0%)	2 (1,9%)	2 (3,4%)	0 (0,0%)
Gemtuzumab Ozogamicin	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,3%)
Interferon-alpha	11 (5,6%)	9 (8,4%)	2 (3,4%)	0 (0,0%)
Pegyliertes Interferon	8 (4,1%)	3 (2,8%)	4 (6,8%)	1 (3,3%)



	Gesamt <sup>1,2</sup>	Erstlinie	Zweitlinie	Dritte oder spätere Linie
<b>Anzahl der einzelnen Patienten</b>	<b>N = 141</b>	<b>N = 118</b>	<b>N = 69</b>	<b>N = 35</b>
<b>Gesamtzahl der eingeschlossenen Therapielinien</b>	<b>N = 222</b>	<b>N = 118</b>	<b>N = 69</b>	<b>N = 35</b>
<p>1: Die BAT-Kohorte (beste verfügbare Therapie) war beschränkt auf Patienten mit verfügbarem ECOG-Score zu einem beliebigen Zeitpunkt vor bis 3 Monate nach Indexdatum.  2: Das Indexdatum wurde definiert als das Datum des Behandlungsbeginns für jede eingeschlossene Therapielinie, die Patienten der BAT-Kohorte an einem Studienstandort erhalten haben. Patienten aus der BAT-Kohorte konnten mehrere Therapielinien einbringen. Insgesamt 222 Therapielinien wurden von 141 <i>Real-World</i> Patienten der BAT-Kohorte eingebracht.  3: Informationen auf Wirkstoffebene über vorherige Therapien wurden von Patienten aus allen Studienzentren gemeldet, mit Ausnahme der Medizinischen Universität Wien (Wien, Österreich) (N=26 Therapielinien), wo gemäß lokaler Regulierung nur Informationen zur Behandlungsklasse erhoben wurden.</p> <p>Abkürzungen: BAT: beste verfügbare Therapie (engl.: <i>best available therapy</i>); ECOG: engl.: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; max: Maximum; min: Minimum; SD: Standardabweichung (engl.: <i>standard deviation</i>); TKI: Tyrosinkinaseinhibitor</p> <p>Quelle: siehe [27], Tabelle 3.1</p>				

## Zu Punkt 5 (Fehlende Prüfung der Überlappung der *Propensity Scores*)

### Anhang Tabelle 4: Zusammenfassung der Statistik zu trunkeierten<sup>1</sup> stabilisierten Gewichtungen für die Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) Analyse der primären und sekundären Endpunkte: Avapritinib (200 mg) vs. BAT, 2L+

Stichprobe	N	Mittelwert (SD)	Min	Max
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>				
Gesamt	183	0,94 (0,88)	0,44	5,55
Avapritinib-Kohorte	79	0,97 (1,03)	0,44	5,55
BAT-Kohorte	104	0,92 (0,75)	0,57	5,55
<b>Dauer der Behandlung (DOT)</b>				
Gesamt	176	0,94 (0,86)	0,46	5,40
Avapritinib-Kohorte	79	0,98 (1,00)	0,46	5,40
BAT-Kohorte	97	0,92 (0,74)	0,56	5,40
<b>Maximale Reduktion der Serum-Tryptase</b>				
Gesamt	147	0,94 (0,77)	0,48	4,55
Avapritinib-Kohorte	78	0,98 (0,82)	0,54	4,55
BAT-Kohorte	69	0,90 (0,71)	0,48	4,55
<p>1: Stabilisierte Gewichtungen wurden trunkeiert beim 1. und 99. Perzentil</p> <p>Abkürzungen: 2L+: zweite oder spätere Therapielinie; BAT: beste verfügbare Therapie (engl.: <i>best available therapy</i>); DOT: Dauer der Behandlung (engl.: <i>duration of treatment</i>); max: Maximum; min: Minimum; OS: Gesamtüberleben (engl.: <i>overall survival</i>); SD: Standardabweichung (engl.: <i>standard deviation</i>).</p> <p>Quelle: siehe [27], Tabelle 1.4</p>				

**Zu Punkt 6 (Unklarheiten beim Umgang mit fehlenden Daten und inadäquate Balanceüberprüfung (Kovariatenausprägungen)) und zu Punkt 7 (Fehlende Balance)**  
**Anhang Tabelle 5: Zusammenfassung der Baseline Charakteristika für das Gesamtüberleben (OS) vor und nach Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) von Avapritinib (200 mg) vs. BAT, 2L+**

Baseline Charakteristika <sup>1</sup>	Ungewichtete Stichprobe			IPTW-gewichtete Stichprobe <sup>2</sup>		
	Avapritinib <sup>3</sup>	BAT <sup>3</sup>	Standardisierte Differenz <sup>4</sup>	Avapritinib <sup>3</sup>	BAT <sup>3</sup>	Standardisierte Differenz <sup>4</sup>
<b>Anzahl der einzelnen Patienten</b>	<b>N = 79</b>	<b>N = 73</b>		<b>Effektiv N = 77</b>	<b>Effektiv N = 66</b>	
<b>Anzahl der Therapielinien</b>	<b>N = 79</b>	<b>N = 104</b>		<b>Effektiv N = 77</b>	<b>Effektiv N = 96</b>	
<b>Demographische Merkmale</b>						
<b>Alter (Jahre)<sup>5</sup></b>			4,7%			4,9%
Mittelwert (SD)	66,0 (11,5)	65,5 (11,7)		63,0 (13,7)	63,7 (13,9)	
Median (min, max)	68,0 (31,0, 86,0)	68,9 (21,7, 87,5)		67,0 (31,0, 86,0)	68,2 (21,7, 87,5)	
Alterskategorie, n (%)						
<65 Jahre	32 (40,5%)	39 (37,5%)		44,2%	39,0%	
≥65 Jahre	47 (59,5%)	65 (62,5%)		55,8%	61,0%	
<b>Geschlecht, n (%)</b>			9,6%			12,8%*
Weiblich	31 (39,2%)	36 (34,6%)		38,9%	32,8%	
Männlich	48 (60,8%)	68 (65,4%)		61,1%	67,2%	
<b>Region, n (%)</b>			97,3%*			19,9%*
Nordamerika	38 (48,1%)	9 (8,7%)		28,5%	20,0%	
Europa	41 (51,9%)	95 (91,3%)		71,5%	80,0%	
<b>Größe (cm)</b>						
n (%)	74 (93,7%)	83 (79,8%)				
Mittelwert (SD)	171,1 (10,4)	172,5 (10,0)		171,0 (10,4)	172,7 (9,2)	
Median (min, max)	170,2 (146,0, 196,0)	175,0 (148,0, 192,0)		172,0 (146,0, 196,0)	176,0 (148,0, 192,0)	
<b>Gewicht (kg)</b>						
n (%)	79 (100,0%)	63 (60,6%)				
Mittelwert (SD)	73,8 (16,0)	73,6 (14,8)		71,3 (15,9)	73,5 (14,6)	
Median (min, max)	70,2 (44,0, 106,0)	76,0 (39,0, 104,0)		69,0 (44,0, 106,0)	77,0 (39,0, 104,0)	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>						
n (%)	74 (93,7%)	59 (56,7%)				
Mittelwert (SD)	25,2 (5,4)	24,1 (3,5)		24,3 (4,8)	24,1 (3,6)	
Median (min, max)	24,2 (16,3, 41,2)	24,0 (15,8, 30,8)		24,0 (16,3, 41,2)	24,4 (15,8, 30,8)	
<b>Anamnese</b>						
<b>Performance Status</b>						
<b>ECOG<sup>6</sup></b>						
n (%)	79 (100,0%)	104 (100,0%)		100,0%	100,0%	
Mittelwert (SD)	1,2 (0,9)	1,0 (0,7)		1,1 (0,8)	1,1 (0,7)	
Median (min, max)	1,0 (0,0, 3,0)	1,0 (0,0, 3,0)		1,0 (0,0, 3,0)	1,0 (0,0, 3,0)	

Baseline Charakteristika <sup>1</sup>	Ungewichtete Stichprobe			IPTW-gewichtete Stichprobe <sup>2</sup>		
	Avapritini b <sup>3</sup>	BAT <sup>3</sup>	Standardisierte Differenz <sup>4</sup>	Avapritini b <sup>3</sup>	BAT <sup>3</sup>	Standardisierte Differenz <sup>4</sup>
Anzahl der einzelnen Patienten	N = 79	N = 73		Effektiv N = 77	Effektiv N = 66	
Anzahl der Therapielinien	N = 79	N = 104		Effektiv N = 77	Effektiv N = 96	
ECOG Kategorie, n (%)						
0	19 (24,1%)	21 (20,2%)	9,3%	22,9%	18,1%	12,0%*
1	36 (45,6%)	67 (64,4%)	38,6%*	53,4%	56,8%	6,9%
≥2	24 (30,4%)	16 (15,4%)	36,3%*	23,7%	25,1%	3,2%
Anämie <sup>7</sup> , n (%)	46 (58,2%)	71 (68,3%)	20,9%*	62,0%	63,1%	2,3%
Thrombozytopenie <sup>8</sup> , n (%)	31 (39,2%)	66 (63,5%)	49,9%*	42,2%	49,7%	15,1%*

Baseline Charakteristika <sup>1</sup>	Ungewichtete Stichprobe			IPTW-gewichtete Stichprobe <sup>2</sup>		
	Avapritini b <sup>3</sup>	BAT <sup>3</sup>	Standardisierte Differenz <sup>4</sup>	Avapritini b <sup>3</sup>	BAT <sup>3</sup>	Standardisierte Differenz <sup>4</sup>
Anzahl der einzelnen Patienten	N = 79	N = 73		Effektiv N = 77	Effektiv N = 66	
Anzahl der Therapielinien	N = 79	N = 104		Effektiv N = 77	Effektiv N = 96	
<b>Charakteristika der Erkrankung</b>						
<b>AdvSM-Subtyp Diagnose,<sup>9</sup> n (%)</b>						
SM-AHN	48 (60,8%)	53 (51,0%)	19,8%*	42,3%	45,5%	6,4%
ASM	15 (19,0%)	26 (25,0%)	14,6%*	28,5%	24,6%	8,8%
MCL	16 (20,3%)	25 (24,0%)	9,1%	29,2%	29,9%	1,5%
<b>Hautbeteiligung</b>						
Jede Hautbeteiligung, n (%)	28 (35,4%)	37 (35,6%)	0,3%	39,6%	34,9%	9,8%
<b>Leukozytenzahl</b>						
≥16 × 10 <sup>9</sup> /l, n (%)	12 (15,2%)	25 (24,0%)	22,4%*	13,1%	19,8%	18,2%*
<b>Serum-Tryptase<sup>10</sup> (ng/ml)</b>						
≥125 ng/ml, n (%)	62 (78,5%)	68 (65,4%)	29,5%*	77,9%	73,0%	11,3%*
<b>SRSF2/ASXL1/RUNX1 (S/A/R) Mutation Panel</b>						
Patienten, die auf mindestens eine Mutation getestet wurden, n (%)	79 (100,0%)	79 (76,0%)		100,0%	65,4%	
Kein mutiertes Gen im S/A/R Panel oder nicht getestet <sup>11</sup>	50 (63,3%)	56 (53,8%)	19,3%	61,2%	60,9%	0,6%
1 mutiertes Gen im S/A/R Panel	16 (20,3%)	30 (28,8%)	20,1%*	24,6%	24,4%	0,6%
≥2 mutierte Gene im S/A/R Panel	13 (16,5%)	18 (17,3%)	2,3%	14,2%	14,7%	1,5%
<b>KIT Mutation</b>						
Getestete Patienten, n (%)	75 (94,9%)	103 (99,0%)		95,9%	99,0%	
Wildtyp (nicht nachgewiesen)	4 (5,3%)	10 (9,7%)		2,8%	8,6%	
Nachgewiesen	71 (94,7%)	93 (90,3%)		97,2%	91,4%	
<b>Probenart</b>						
allein Knochenmark	41 (54,7%)	22 (21,4%)		52,1%	29,3%	
Blut allein	24 (32,0%)	31 (30,1%)		32,5%	26,0%	
Blut Knochenmark und	5 (6,7%)	32 (31,1%)		11,8%	30,9%	
Andere	1 (1,3%)	8 (7,8%)		0,7%	5,1%	
Exon 17 Mutation	71 (94,7%)	93 (90,3%)		97,2%	91,4%	
D816V	71 (94,7%)	88 (85,4%)		97,2%	87,9%	
D816Y	0 (0,0%)	0 (0,0%)		0,0%	0,0%	
Andere	0 (0,0%)	5 (4,9%)		0,0%	3,5%	
<b>Vorherige Therapie</b>						
<b>Vorherige systemische Therapie</b>						
Patienten mit vorheriger systemischer Therapie, n (%)	79 (100,0%)	104 (100,0%)		100,0%	100,0%	

Baseline Charakteristika <sup>1</sup>	Ungewichtete Stichprobe			IPTW-gewichtete Stichprobe <sup>2</sup>		
	Avapritini b <sup>3</sup>	BAT <sup>3</sup>	Standardisierte Differenz <sup>4</sup>	Avapritini b <sup>3</sup>	BAT <sup>3</sup>	Standardisierte Differenz <sup>4</sup>
Anzahl der einzelnen Patienten	N = 79	N = 73		Effektiv N = 77	Effektiv N = 66	
Anzahl der Therapielinien	N = 79	N = 104		Effektiv N = 77	Effektiv N = 96	
<b>Anzahl vorherig erhaltener systemischer Therapielinien, n (%)</b>						
Mittelwert (SD)	1,6 (1,1)	0,2 (0,5)		1,5 (0,9)	0,2 (0,5)	
Median (min, max)	1,0 (1,0, 6,0)	0,0 (0,0, 2,0)		1,0 (1,0, 6,0)	0,0 (0,0, 2,0)	
0	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
1	50 (63,3%)	69 (66,3%)	6,4%	65,4%	66,7%	2,8%
2	20 (25,3%)	24 (23,1%)	5,2%	26,2%	24,5%	4,0%
≥3	9 (11,4%)	11 (10,6%)	2,6%	8,4%	8,8%	1,4%
<b>Vorherig erhaltene Therapie, n (%)</b>						
TKI Therapie	71 (89,9%)	50 (48,1%)	101,3%*	67,3%	61,2%	12,7%*
Zytotoxische Therapie	20 (25,3%)	61 (58,7%)	71,8%*	37,0%	43,4%	13,1%*
Biologische oder andere systemische Therapie <sup>12</sup>	17 (21,5%)	30 (28,8%)	16,9%*	31,7%	30,2%	3,3%
<b>Informationen auf Wirkstoffebene verfügbar<sup>13</sup></b>						
	N = 79	N = 89		Effektiv N = 77	Effektiv N = 81	
TKI						
Midostaurin	66 (83,5%)	32 (36,0%)		64,0%	47,0%	
Dasatinib	5 (6,3%)	7 (7,9%)		4,0%	7,0%	
Ibrutinib	0 (0,0%)	0 (0,0%)		0,0%	0,0%	
Imatinib	7 (8,9%)	10 (11,2%)		4,7%	12,1%	
Nilotinib	2 (2,5%)	0 (0,0%)		2,1%	0,0%	
Ripretinib	4 (5,1%)	1 (1,1%)		3,7%	0,8%	
Ruxolitinib	0 (0,0%)	0 (0,0%)		0,0%	0,0%	
Zytotoxische Therapie						
Cladribin	13 (16,5%)	34 (38,2%)		24,1%	29,3%	
Azacitidin	3 (3,8%)	2 (2,2%)		6,2%	1,9%	
Decitabin	1 (1,3%)	2 (2,2%)		0,7%	1,8%	
Chlorambucil	0 (0,0%)	0 (0,0%)		0,0%	0,0%	
Hydroxy-Harnstoff	5 (6,3%)	17 (19,1%)		7,3%	14,1%	
Biologisch						
Brentuximab	1 (1,3%)	2 (2,2%)		0,9%	8,1%	
Vedotin						
Obinituzumab	0 (0,0%)	0 (0,0%)		0,0%	0,0%	
Rituximab	0 (0,0%)	0 (0,0%)		0,0%	0,0%	
Interferon-alpha	12 (15,2%)	20 (22,5%)		27,5%	18,9%	
Pegyliertes Interferon	2 (2,5%)	8 (9,0%)		4,8%	8,8%	

\*Standardisierte Differenz größer als 10 %.

1: Das Indexdatum war das Datum der Initiierung von Avapritinib für die Avapritinib-Kohorte (d. h. Patienten der EXPLORER und PATHFINDER Studien) und das Datum der Initiierung jeder einbezogenen systemischen Therapielinie, die die BAT-Kohorte an den Studienzentren erhielt (d. h. *Real-World* Patienten). Patienten der BAT-Kohorte konnten mehrere Therapielinien einbringen. Die Baseline-Periode für die Avapritinib-Kohorte wurde definiert als 8 Wochen vor Indexdatum und für die BAT-Kohorte als 12 Wochen vor Indexdatum. Wenn nicht anders spezifiziert, wurden die berichteten Charakteristika oder Werte zum Zeitpunkt des oder zum nächstgelegenen Zeitpunkt zum Indexdatum während der Baseline-Periode berichtet.

2: Stabilisierte IPTW-Gewichtungen berücksichtigen Alter, Geschlecht, Region, ECOG-Score, Anämien (Hämoglobin weniger als 10 g/dl), Thrombozytopenien (Thrombozytenzahl weniger als  $100 \times 10^9/l$ ), AdvSM-Subtyp, Hautbeteiligung, Leukozytenzahl von  $16 \times 10^9$  pro l oder höher, Serum-Tryptase-Konzentration von 125 ng/ml oder höher, Anzahl mutierter Gene innerhalb des SRSF2/ASXL1/RUNX1 (S/A/R) Panels, Anzahl vorheriger Therapielinien und Arten vorheriger Therapien. Zur Reduzierung der Variabilität wurden stabilisierte Gewichtungen bei dem 1. und 99. Perzentil gedeckelt.

3: Die Safety-Population mit bestätigter AdvSM-Diagnose, die durch den Ausschuss zur Beurteilung des Ansprechens (*Response Assessment Committee*) der EXPLORER/PATHFINDER Studien bewertet wurde, wurde verwendet. Die Studienstichprobe und *Real-World*-Stichprobe wurden auf Patienten mit verfügbarem ECOG-Score zu einem beliebigen Zeitpunkt bis zu 3 Monate vor Indexdatum beschränkt. Insgesamt 104 Therapielinien wurden von 73 *Real-World* Patienten in der ungewichteten BAT-Kohorte eingebracht.

4: Für kontinuierliche Variablen, die standardisierte Differenz wurde berechnet, indem die absolute Differenz der Mittelwerte der Avapritinib-Kohorte gegenüber der BAT-Kohorte durch die gepoolte Standardabweichung beider Kohorten dividiert wurde. Die gepoolte Standardabweichung war die Quadratwurzel aus dem Durchschnitt der quadrierten Standardabweichungen. Für kategoriale Variablen mit 2 Stufen wurde die standardisierte Differenz anhand folgender Formel berechnet, wobei  $P_1$  der jeweilige Anteil der Avapritinib-Kohorte und  $P_2$  der der BAT-Kohorte war:  $|P_1 - P_2| / \sqrt{p(1-p)}$ , wobei  $p = (P_1 + P_2) / 2$ . Für jede Variable war eine standardisierte Differenz von mehr als 10 % ein Hinweis für ein bedeutendes Ungleichgewicht zwischen den beiden Kohorten (nach Austin und Stuart 2015) und wurden gekennzeichnet mit ""\*"". Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Statistics in medicine*. 2015 Dec 10;34(28):3661-79.

5: Für die BAT-Kohorte wurde nur das Geburtsjahr erfasst. Das Alter der Patienten wurde anhand der Mitte des Geburtsjahres als ungefähres Geburtsdatum berechnet.

6: Für die BAT-Kohorte wurden ECOG- und Karnofsky-Scores erhoben, die zu einem beliebigen Zeitpunkt vor und bis 3 Monate nach dem Indexdatum ermittelt wurden. Für die Therapielinien, für die in diesem Zeitraum kein ECOG-Score erfasst wurde (N = 4 Therapielinien), wurde der dem Indexdatum am nächsten liegende Karnofsky-Score in einen ECOG-Score umgerechnet, sofern in diesem Zeitraum ein Karnofsky-Score erfasst wurde. Die Umrechnung erfolgte nach Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982.

7: Sowohl in der Avapritinib- als auch in der BAT-Kohorte umfassten Anämien eine gemeldete Anämie und einen Hämoglobinwert weniger als 10 g/dl.

8: Sowohl in der Avapritinib- als auch in der BAT-Kohorte umfassten Thrombozytopenien eine gemeldete Thrombozytopenie und eine Thrombozytenzahl weniger als  $100 \times 10^9/l$ .

9: Der AdvSM-Subtyp wurde bei der letzten Diagnoseauswertung vor oder am Indexdatum ermittelt. Für die Avapritinib-Kohorte wurden die berichteten AdvSM-Subtyp-Diagnosen vom Ausschuss zur Beurteilung des Ansprechens (*Response Assessment Committee*) bewertet.

10: Bei Beobachtungen mit fehlender Serum-Tryptase (n = 10) wurde angenommen, dass die Serum-Tryptase nicht größer oder gleich 125 ng/ml war.

11: Um eine Verletzung der Positivitätsannahme zu vermeiden, wurden Therapielinien ohne mutiertes Gen im S/A/R-Panel oder ohne Test auf das SRSF2/ASXL1/RUNX1 (S/A/R)-Mutationspanel zu einer Kategorie zusammengefasst und dienten als Referenzkategorie. Für die BAT-Kohorte wurden 25 (24,0 %) Therapielinien ohne Test mit 31 (29,8 %) Therapielinien ohne mutiertes Gen im S/A/R-Panel kombiniert.

12: Andere systemische Therapien umfassten Steroide und Thalidomid oder Derivate.

13: Der Anteil der Patienten in der BAT-Kohorte, der zuvor eine Midostaurin-Behandlung erhalten hatte, wurde für Patienten aus allen Studienzentren angegeben mit Ausnahme der Medizinischen Universität Wien

Baseline Charakteristika <sup>1</sup>	Ungewichtete Stichprobe			IPTW-gewichtete Stichprobe <sup>2</sup>		
	Avapritini b <sup>3</sup>	BAT <sup>3</sup>	Standardisierte Differenz <sup>4</sup>	Avapritini b <sup>3</sup>	BAT <sup>3</sup>	Standardisierte Differenz <sup>4</sup>
Anzahl der einzelnen Patienten	N = 79	N = 73		Effektiv N = 77	Effektiv N = 66	
Anzahl der Therapielinien	N = 79	N = 104		Effektiv N = 77	Effektiv N = 96	
(Wien, Österreich) (N = 15 Therapielinien), wo gemäß lokaler Regulierung nur Informationen zur Behandlungsklasse erhoben wurden.						
Abkürzungen: 2L+: zweite oder spätere Therapielinie; AdvSM: fortgeschrittene systemische Mastozytose (engl.: <i>advanced systemic mastocytosis</i> ); ASM: aggressive systemische Mastozytose (engl.: <i>aggressive systemic mastocytosis</i> ); BAT: beste verfügbare Therapie (engl.: <i>best available therapy</i> ); ECOG: engl.: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; IPTW: engl.: <i>Inverse Probability of Treatment Weighting</i> ; max: Maximum; MCL: Mastzellleukämie (engl.: <i>mast cell leukemia</i> ); min: Minimum; S/A/R: SRSF2/Transkriptionsregulator ASXL1/Transkriptionsregulator RUNX1-Panel; SD: Standardabweichung (engl.: <i>standard deviation</i> ); SM-AHN: systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (engl.: <i>systemic mastocytosis with an associated hematologic neoplasm</i> ); TKI: Tyrosinkinaseinhibitor.						
Quelle: siehe [27], Tabelle 1.5						

## 5.2 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	19. Juli 2022
Stellungnahme zu	Avapritinib / Ayvakyt®
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Wirkstoff Avapritinib (Ayvakit<sup>®</sup>) ist zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose (AdvSM), d.h. aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL), nach zumindest einer systemischen Therapie zugelassen. Am 01. Juli 2022 hat der gemeinsame Bundesausschuss die Nutzenbewertung veröffentlicht.</p> <p>Bei Avapritinib handelt es sich um einen Typ-I-Tyrosinkinaseinhibitor mit Aktivität gegen KIT-Exon-17-Mutationen.</p> <p>Die Novartis Pharma GmbH (im Folgenden Novartis) hat 2017 mit Midostaurin den ersten Wirkstoff zur Behandlung der advSM zur Zulassung gebracht. Midostaurin wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL). Dabei wird Midostaurin sowohl als Erstlinientherapie als auch als Salvage-Therapie nach IFN-<math>\alpha</math>-, Cladribin- oder zytoreduktiver Behandlung sowie zur Erhaltungstherapie nach allogener Stammzelltransplantation empfohlen [1]. Außerdem wird Midostaurin bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine Mutation von FLT3 aufweisen, in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Konsolidierung und anschließend bei Patienten in kompletter Remission als Rydapt-Monotherapie zur Erhaltungstherapie angewendet.</p> <p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer nimmt Novartis daher im Folgenden zur Nutzenbewertung von Avapritinib Stellung.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma 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)
G-BA Bewertung S. 35 ff [2]	<p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA berücksichtigt den Endpunkt Ansprechen (ORR, CR, DOR, TTR) nicht in der Nutzenbewertung.</p> <p>Den Ausschluss des Endpunktes Ansprechen aus der Nutzenbewertung begründet der G-BA dadurch, dass das Ansprechen „fast ausschließlich auf laborparametrischen und histologischen Befunden“ basiere und „nicht primär anhand von Patientensymptomen“ gemessen wurde.</p> <p>Es kann jedoch sowohl in Studien zu Midostaurin als auch in Studien zu Avapritinib gezeigt werden, dass das mediane Gesamtüberleben bei advSM Patienten, die ein rein pathologisches Therapieansprechen erreicht haben, signifikant länger war als bei Patienten, die kein Therapieansprechen erreicht hatten. Das Therapieansprechen ist somit mit einer günstigeren Prognose verbunden und verringert das Sterberisiko [3, 4]. Das Ansprechen stellt damit einen frühen prognostischen Faktor für die Lebenserwartung der Patienten dar. Das Ansprechen auf die Therapie geht mit einer Verbesserung der krankheitsspezifischen</p>	<p>Aus der Endpunktkategorie Morbidität zur Komplettremission (CR): <i>Komplettremission (CR)</i></p> <p>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.</p> <p>Der primäre Endpunkt in der Studie PATHFINDER ist die adjustierte ORR, welche von einer zentralen Studienkommission bewertet wurde.</p> <p>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.</p> <p>Die mIWG-Kriterien wurden in der Studie PATHFINDER prospektiv verwendet.</p> <p>Aufgrund der in den Studienunterlagen der EXPLORER-Studie dargelegten Rationale für die Aufnahme von CRh in die Definition</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma 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>Symptomatik und der Verlängerung der Lebenserwartung einher und ist daher aus der Sicht von Novartis patientenrelevant.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der Endpunkt Ansprechen ist als patientenrelevant zu bewerten und für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Im Ergebnis wird der Endpunkt Gesamtansprechrates (ORR) für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Die Teilkomponente Komplettremission (CR) wird ergänzend dargestellt.</p>
G-BA Bewertung S. 78 ff [2]	<p>Anmerkung: Der G-BA schätzt die vorgelegten Daten zu den indirekten Vergleichen der Studien PATHFINDER und EXPLORER (Avapritinib) mit den Studien BLU-285-2405 (best available therapy) und D2201 und A2213 (Midostaurin) als für die Nutzenbewertung ungeeignet ein und zieht sie nicht für die Nutzenbewertung heran.</p>	<p><u>Zu den vorgelegten indirekten Vergleichen</u></p> <p><u>Studie BLU-285-2405 (Studien PATHFINDER und EXPLORER (gepoolt) versus BAT-Kohorte)</u></p> <p>Bei der Studie BLU-285-2405 handelt es sich um einen Propensity-Score(PS)-adjustierten indirekten Vergleich ohne</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma 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>Der G-BA begründet dies unter anderem mit bestehender Unsicherheit hinsichtlich einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse im indirekten Vergleich mit der Studie BLU-285-2405 und der nicht adäquaten Confounder Adjustierung in beiden indirekten Vergleichen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das Vorliegen mehrerer Studien mit gleich gerichtetem Effekt deutet darauf hin, dass mögliche Unsicherheiten, die aus dem nicht-prospektiven Studiendesign hervorgehen, keinen relevanten Einfluss auf die Aussage des Vergleichs haben, sodass hier mit hinreichender Sicherheit von einem Behandlungseffekt ausgegangen werden kann.</p> <p>Ein indirekter Vergleich auf aggregierter (gepoolter) Studienebene ohne Verwendung patientenindividueller Daten ermöglicht in der vorliegenden Situation keine adäquate Confounderadjustierung und bietet allein keine geeignete Grundlage zur Nutzenbewertung. In der Gesamtschau mit der Studie BLU-285-2405 könnte aber durch klar und objektiv bestimmbare Endpunkte (Gesamtüberleben) und das Vorliegen gleichgerichteter Effekte eine hinreichende Aussagesicherheit bezüglich eines Zusatznutzens gegenüber BAT angenommen werden kann.</p>	<p>Brückenkomparator 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</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma 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>Novartis merkt zudem an, dass es sich bei der Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet um vorbehandelte Patienten mit einer medianen Überlebenszeit von wenigen Monaten bis wenigen Jahren [5, 6], je nach AdvSM Subtyp, handelt. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung [7] ist die Durchführung einer prospektiven Interventionsstudie mit zeitlich paralleler Kontrollintervention erschwert.</p> <p>Wie auch das IQWiG im Rapid Report zur Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen anmerkt, kann es im Kontext der Bewertung medizinischer Interventionen bei seltenen, insbesondere sehr seltenen Erkrankungen dennoch notwendig sein, Kompromisse bei der Aussagesicherheit einzugehen [8]. Novartis merkt daher an, dass im Falle von seltenen Erkrankungen ohne Therapiestandard eine Akzeptanz von externen Kontrollstudien notwendig sein kann.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma 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>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.</p> <p>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 &gt; 10 % in der Analyse des Gesamtüberlebens (OS) nicht ausgeglichen werden.</p> <p>Neben den Schlüsselkovariaten wurden im statistischen Analyseplan weitere Baselinecharakteristika als Kovariaten definiert. Bezüglich dieser Kovariaten wurde präspezifiziert, dass zunächst eine Balanceprüfung zwischen den</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma 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>Untersuchungsgruppen erfolgen soll. Bei einem entsprechenden Unterschied von &gt; 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.</p> <p>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.</p>



Stellungnehmer: Novartis Pharma 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>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.</p> <p>Insgesamt kann daher eine fehlende Strukturgleichheit der Patientenpopulationen hinsichtlich klinisch relevanter Confounder für den vorgelegten indirekten Vergleich nicht mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden.</p> <p>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.</p> <p>Insgesamt sind die Ergebnisse des vorgelegten indirekten Vergleichs daher mit erheblichen Unsicherheiten verbunden.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma 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>Im Rahmen der Studie BLU-285-2405 liegen nur Auswertungen für einen patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkt, das Gesamtüberleben, vor.</p> <p>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.</p> <p>Im Ergebnis wird der vorgelegte indirekte Vergleich für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p> <p><u>Pilkington et al. (2022) (externe Kontrollstudie, indirekter Vergleich)</u></p> <p>Mit dem Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer eine Publikation zu einem indirekten Vergleich von Avapritinib mit Midostaurin bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose vorgelegt (Pilkington et al., 2022).</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma 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>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.</p> <p>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.</p> <p>Aus der Gesamtbewertung:</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma 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>„...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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma 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)
		(gepoolter) Studienebene ohne Verwendung vollständiger patientenindividueller Daten.  Insgesamt sind die vorgelegten indirekten Vergleiche nicht geeignet, Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens abzuleiten. ...“

## Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Mastozytose, systemische. Stand: März 2020. 2020 [abgerufen am 18.07.2022]. Abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mastozytose-systemische/@@pdf-latest?filename=mastozytose-systemische.pdf>.
2. 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. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Avapritinib (nAWG) 2022 [abgerufen am 18.07.2022]. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5640/2022-04-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Avapritinib\\_D-798.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5640/2022-04-01_Nutzenbewertung-G-BA_Avapritinib_D-798.pdf).
3. Gotlib J, Kluijn-Nelemans HC, George TI, Akin C, Sotlar K, Hermine O, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2530-41.
4. Gotlib J, Radia DH, George TI, Robinson WA, Quiery AT, Drummond MW, et al. Pure Pathologic Response Is Associated with Improved Overall Survival in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis Receiving Avapritinib in the Phase I EXPLORER Study. *Blood*. 2020;136(Supplement 1):37-8.
5. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood*. 2009;113(23):5727-36.
6. Sperr WR, Kundi M, Alvarez-Twose I, van Anrooij B, Oude Elberink JNG, Gorska A, et al. International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2019;6(12):e638-e49.
7. Schwaab J, Cabral do OHN, Naumann N, Jawhar M, Weiss C, Metzgeroth G, et al. Importance of Adequate Diagnostic Workup for Correct Diagnosis of Advanced Systemic Mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(9):3121-7 e1.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 241. Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen. Auftrag: MB13-01, Version 1.0, Stand: 05.09.2014. 2014 [abgerufen am 18.07.2022]. Abrufbar unter: [https://www.iqwig.de/download/mb13-01\\_rapid-report\\_studien-bei-seltenen-erkrankungen.pdf](https://www.iqwig.de/download/mb13-01_rapid-report_studien-bei-seltenen-erkrankungen.pdf).

### 5.3 Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Datum	18.07.2022
Stellungnahme zu	Avapritinib/ Ayvakyt
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Umgang mit indirekten Vergleichen bei der Bewertung von Orphan Drugs</u></p> <p>Im Rahmen dieses Bewertungsverfahrens wurde u.a. die Studie BLU-285-2405 vorgelegt - ein Propensity-Score (PS)-adjustierter indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator für das Anwendungsgebiet AdvSM. Dieser wurde vom G-BA aus vielerlei Gründen vorliegend nicht berücksichtigt. Wir möchten an dieser Stelle auf die besondere Situation bei Orphan Drugs hinweisen, für die aufgrund der sehr kleinen Patientenpopulation in der Regel nur wenige direkte Vergleichsstudien vorliegen. Hier können indirekte Vergleiche die Evidenzgrundlage verbessern und sollten daher trotz bestimmter Limitationen zumindest unterstützend herangezogen werden. Die bestehende Studiensituation ist im Nachhinein nicht zu beeinflussen, sodass mit den vorhandenen Studien gearbeitet werden muss. Wir verweisen hierzu auf §5 Abs. 5 S. 3 AMNutzenV, wonach indirekte Vergleiche insbesondere auch dann herangezogen werden können, wenn die verfügbaren Studien keine ausreichenden Aussagen über einen Zusatznutzen zulassen.</p>	<p><u>Zu den vorgelegten indirekten Vergleichen</u></p> <p><u>Studie BLU-285-2405 (Studien PATHFINDER und EXPLORER (gepoolt) versus BAT-Kohorte)</u></p> <p>Bei der Studie BLU-285-2405 handelt es sich um einen Propensity-Score(PS)-adjustierten indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator 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</p>



Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 -</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bewertung zur möglichen Identifizierung relevanter Confounder von vornerein verzichtet werden kann.</p> <p>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 &gt; 10 % in der Analyse des Gesamtüberlebens (OS) nicht ausgeglichen werden.</p> <p>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 &gt; 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.</p> <p>Im Rahmen der mündlichen Anhörung zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde der prognostische Stellenwert einiger Kovariaten, die nicht in das Propensity-Score-Modell zur</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 vorgetragene Einschätzungen der medizinischen Fachgesellschaften der prognostische Stellenwert dieser Kovariaten nicht abschließend beurteilt werden.</p> <p>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.</p> <p>Insgesamt kann daher eine fehlende Strukturgleichheit der Patientenpopulationen hinsichtlich klinisch relevanter Confounder für den vorgelegten indirekten Vergleich nicht mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insgesamt sind die Ergebnisse des vorgelegten indirekten Vergleichs daher mit erheblichen Unsicherheiten verbunden.</p> <p>Im Rahmen der Studie BLU-285-2405 liegen nur Auswertungen für einen patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkt, das Gesamtüberleben, vor.</p> <p>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.</p> <p>Im Ergebnis wird der vorgelegte indirekte Vergleich für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p> <p>Aus der Gesamtbewertung:</p> <p>„...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</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Insgesamt sind die vorgelegten indirekten Vergleiche nicht geeignet, Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens abzuleiten.</p> <p>...“</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (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)
Seite 37 ff.	<p>Anmerkung: Der Fragebogen AdvSM-SAF, in die von Patienten berichteten Ergebnisse erfasst werden, wurde vom pU und Adelphi Values Boston zielgerichtet für Patienten mit AdvSM entwickelt, um die Symptomschwere- und Häufigkeit zu beurteilen (Taylor 2021a, Taylor 2021b). Die Methodik der Entwicklung und Messung des Patient Reported Outcomes Fragebogens entspricht aus Sicht des BPI den bewährten Verfahren und wurde in einer Studie validiert, die lediglich supportiv herangezogen wurde. Trotz einer indikationsbedingt kleinen Stichprobe der Validierung des Messinstruments konnte der Punkt einer erforderlichen Sättigung erreicht werden; an diesem Punkte sind keine neuen oder relevanten Informationen durch weitere Interviews zu erwarten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: 1) Der Fragebogen „AdvSM Symptom Assessment Form“ (AdvSM-SAF) ist als patientenrelevant zu bewerten und sollte in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

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. 37, Z. 20 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Die AdvSM geht mit heterogenen Symptomen bei den betroffenen Patienten einher. Die Reduktion verschiedener klinischer (Labor-)Parameter sind wichtige Indikatoren für den Erfolg der Behandlung. Für die Patienten gehen diese Veränderungen mit Verbesserungen der AdvSM-assoziierten Symptomatik und einem Erhalt der Lebensqualität einher.</p> <p>Der Anteil der Mastzellen im Knochenmark ist ein zentrales Charakteristikum der systemischen Mastozytose (SM). Die Organinfiltration der Mastzellen führt zu Schädigungen verschiedener Organe (DGHO 2020). Mehr als 90 % der Patienten mit SM weisen zu hohe Serum-Tryptase-Werte auf (Valent 2014); sie stellen einen diagnostischen Marker für die Mastzell-Aktivierung dar. Bei mehr als 95 % der Patienten mit SM ist eine KIT-D816V-Mutation nachweisbar und ist ein starker und unabhängiger Marker für das Ansprechen und Gesamtüberleben der betroffenen Patienten (Lübke 2019, Jawhar 2017). Eine Reduktion des Leber- und Milzvolumens stellt einen messbaren Behandlungserfolg dar und geht nach Expertenmeinung mit einer Symptomverbesserung und dem Erhalt der Lebensqualität der Patienten einher.</p> <p>Die genannten Gründe zeigen aus Sicht des BPI die Patientenrelevanz der klinischen (Labor-) Parameter.</p>	

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

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>2) Die Reduktion klinischer Parameter sind für Patienten mit AdvSM wichtig und symptomrelevant, weshalb diese als patientenrelevant zu bewerten und in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen sind.</p>	
S. 35 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA bemängelt, dass die Bestimmung der ORR nicht primär anhand von Krankheitssymptomen erfolgte und eine Validierung des Endpunktes als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte nicht vorliegt. Daher berücksichtigt der G-BA die ORR in der Nutzenbewertung nicht.</p> <p>Dieses Vorgehen ignoriert die Möglichkeiten einer methodenkonformen Validierung im vorliegenden Setting mit einer kleinen Patientenpopulation.</p> <p>Zur Messung der ORR werden patientenrelevante sekundäre Endpunkte herangezogen. Diese Endpunkte geben Aufschluss über wichtige Aspekte der Morbidität. Das Gesamtansprechen ist ein wichtiges Therapieziel und zeigt die Veränderung verschiedener schwerwiegender Symptome, die mit einer AdvSM einhergehen. Ein Ausbleiben des Therapieansprechens geht mit negativen Auswirkungen für die betroffenen Patienten einher.</p>	<p>Aus der Endpunktkategorie Morbidität zur Komplettremission (CR): <i>Komplettremission (CR)</i></p> <p>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.</p> <p>Der primäre Endpunkt in der Studie PATHFINDER ist die adjustierte ORR, welche von einer zentralen Studienkommission bewertet wurde.</p> <p>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.</p>



Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

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>Wir verweisen hier zudem auf § 5 Abs. 8 S. 4 AMNutzenV.</p> <p>Aus diesem Grund sollte der G-BA aus Sicht des BPI die Berücksichtigung des ORR überdenken.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>3) Die Gesamtansprechrates (ORR) ist ein messbares, patientenrelevantes Behandlungsziel, das mit einer Verbesserung der Krankheitssymptomatik, die Verlängerung der Lebenserwartung und dem Erhalt der Lebensqualität für die Patienten einhergeht und sollte in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	<p>Die mIWG-Kriterien wurden in der Studie PATHFINDER prospektiv verwendet.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Im Ergebnis wird der Endpunkt Gesamtansprechrates (ORR) für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Die Teilkomponente Komplettremission (CR) wird ergänzend dargestellt.</p>

## Literaturverzeichnis

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V. Onkopedia-Leitlinie zur systemischen Mastozytose [Stand: März 2020]. 2020.

Jawhar M, Schwaab J, Naumann N, Horny H-P, Sotlar K, Haferlach T, et al. Response and progression on midostaurin in advanced systemic mastocytosis: KIT D816V and other molecular markers. *Blood*. 2017;130(2):137-45.

Lübke J, Naumann N, Kluger S, Schwaab J, Metzgeroth G, Evans E, et al. Inhibitory effects of midostaurin and avapritinib on myeloid progenitors derived from patients with KIT D816V positive advanced systemic mastocytosis. *Leukemia*. 2019;33(5):1195-205.

Schwaab J, Cabral do O Hartmann N, Naumann N, Jawhar M, Weiß C, Metzgeroth G, et al. Importance of Adequate Diagnostic Workup for Correct Diagnosis of Advanced Systemic Mastocytosis. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2020;8(9):3121-7.e1. Epub 2020/05/19.

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©. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021;16(1):414.

Taylor F, Li X, Yip C, Padilla B, Mar B, Green T, et al. Psychometric evaluation of the Advanced Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form (AdvSM-SAF). *Leuk Res*. 2021;108:106606. Epub 2021/05/19.

#### 5.4 Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	22.07.2022
Stellungnahme zu	Avapritinib (Ayvakyt)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin 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><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juli 2022 eine Nutzenbewertung zu Avapritinib (Ayvakyt) von Blueprint Medicines (Germany) GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Avapritinib im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie. Die Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle basiert auf der einarmigen Phase II-Zulassungsstudie sowie einer supportiven Phase I-Studie. Die Ergebnisse werden lediglich deskriptiv dargestellt. Der Hersteller beansprucht einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren (mindestens beträchtlichen) Zusatznutzen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzentragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</b></p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte (z.B. Gesamtansprechrates) nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss der Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p> <p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa patientenrelevant und sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nicht-Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung</p>	<p>Aus der Endpunktkategorie Morbidität zur Komplettremission (CR): <i>Komplettremission (CR)</i></p> <p>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.</p> <p>Der primäre Endpunkt in der Studie PATHFINDER ist die adjustierte ORR, welche von einer zentralen Studienkommission bewertet wurde.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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>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.</p> <p>Die mIWG-Kriterien wurden in der Studie PATHFINDER prospektiv verwendet.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Im Ergebnis wird der Endpunkt Gesamtansprechrates (ORR) für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Die Teilkomponente Komplettremission (CR) wird ergänzend dargestellt.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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 Onkologie

Datum	22. Juli 2022
Stellungnahme zu	Avapritinib (Ayvakyt®)
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><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Dies ist das zweite Verfahren zu Avapritinib (Ayvakyt®) und das zweite Verfahren zu einem neuen Arzneimittel für Patientinnen und Patienten (Pat.) mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose (<i>engl.: „advanced“, AdvSM</i>). Avapritinib wurde bereits in der Therapie der gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) bewertet. Es ist jetzt auch zugelassen zur Behandlung der AdvSM mit den Subtypen aggressive systemische Mastozytose (ASM), systemischen Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) und Mastzelleukämie (MCL), nach zumindest einer systemischen Vortherapie. Avapritinib hat einen Orphan-Drug-Status. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1" data-bbox="165 938 1355 1153"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subpopulationen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>-</td> <td>nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die SM ist eine seltene hämatologische Stammzellerkrankung. Ihre genetische Grundlage ist die <i>KIT D816V</i> Mutation, die sich bei &gt;90% der Pat. findet. Pat. mit AdvSM leiden unter einer Vielzahl von belastenden Symptomen, überwiegend verursacht durch Organdysfunktion als direkte Folge</li> </ul>	Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	-	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	Anhaltspunkt	-	-	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>	
Subpopulationen		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG														
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit														
-	-	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	Anhaltspunkt	-	-														



Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Infiltration von Mastzellen und Zellen anderer, im Krankheitsprozess beteiligter Zellreihen (z.B. Monozyten, Eosinophile). Betroffen sind vor allem Knochenmark, Leber, Milz und Gastrointestinaltrakt. Des Weiteren kommt es durch die Freisetzung von Mastzellmediatoren u. a. zu allergischen Reaktionen, Flushs. Unverträglichkeiten und/oder Diarrhöen. Die Erkrankung ist regelmäßig von einem mitunter ausgeprägten chronischen Müdigkeitssyndrom (Fatigue) begleitet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In der Erstlinientherapie der AdvSM ist nur der Multikinase-/KIT-Inhibitor Midostaurin zugelassen. Eine Standardtherapie für die Zweitlinientherapie gibt es bisher nicht, auch keine zugelassenen Arzneimittel.</li> <li>• Basis der frühen Nutzenbewertung von Avapritinib, einem spezifischen Inhibitor von <i>KIT</i> D816V, bei der AdvSM nach Vorbehandlung sind die beiden nicht-randomisierten Phase-I- bzw. II-Studien EXPLORER und PATHFINDER mit 86 bzw. 62 Pat, in die Patienten mit und ohne Vorbehandlung eingeschlossen wurden. Die Auswertung des Ansprechens wurde jeweils bei 53 (davon 32 vorbehandelt) und 32 (davon 23 vorbehandelt) Patienten mit evaluierbarem Ansprechen durchgeführt:</li> <li>• Avapritinib führte in beiden Studien zu Gesamtansprechraten von 75%, zu einer signifikanten Reduktion einer Vielzahl krankheitsassoziierter Befunde (z.B. Reduktion von Knochenmarkinfiltration, Serum-Tryptase, Splenomegalie, KIT D816V Mutationslast) und zu einer signifikanten Verbesserung der krankheitsassozierten Symptome und der Lebensqualität. Insgesamt erreichten 36% (Explorer) und 19% (Pathfinder) der Patienten eine komplette Remission bzw. eine komplette Remission mit inkompletter Normalisierung des Blutbildes. Des Weiteren zeigte sich in beiden Studien, eine signifikante (&gt;50%ige) Reduktion der Mastzellinfiltration im Knochenmark und der Mastzelltryptase im Serum sowie der <i>KIT</i> D816V Mutationslast. Das Ansprechen in der Zweitlinientherapie unterschied sich nicht signifikant vom dem in der Erstlinientherapie. Die Verbesserung der Krankheitsaktivitätsparameter übersetzte sich ferner in ein verbessertes Symptombild gemessen mittels standardisierter Fragebogenanalysen (AdvSM-SAF).</li> </ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Gesamtüberlebenszeit ist im Vergleich mit historischen Kontrollen verlängert.</li> <li>Im indirekten Vergleich mit Midostaurin, der einzig zugelassenen Erstlinientherapie bei der AdvSM, ist die Verträglichkeit von Avapritinib insbesondere im Bereich der gastrointestinalen Toxizität besser. Das Toxizitätsprofil insgesamt entspricht dem anderer Tyrosinkinase-Inhibitoren mit hämatologischer Toxizität als Hauptgrund für Dosismodifikationen, mitunter auch Pausieren bzw. Absetzen..</li> </ul> <p>Avapritinib ist ein hochwirksames, oral applizierbares Arzneimittel bei der AdvSM nach Vorbehandlung. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist auf der Basis der vorliegenden Daten nicht möglich.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Die systemische Mastozytose (SM) ist eine seltene hämatologische Stammzellerkrankung. Sie wird in die fortgeschrittene SM (engl.: „advanced“, AdvSM) mit sehr schlechter Prognose und die Non-AdvSM (indolente SM [ISM] und smoldering SM [SSM]), mit in der Regel normaler Lebenserwartung, unterteilt. Nur ein kleiner Anteil der Patienten mit ISM und SSM entwickeln im Verlauf eine AdvSM. Die AdvSM wird in drei Subtypen unterteilt: die am häufigsten vorkommende SM mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN), sowie die selteneren Subtypen aggressive SM (ASM) und Mastzellleukämie (MCL) [1-4]. In der überwiegenden Zahl der Fälle (&gt;90%) ist eine aktivierende Mutation (vorwiegend D816V) in der Tyrosinkinase <i>KIT</i> (auch CD117, c-Kit oder Stammzellfaktor-Rezeptor) nachweisbar, die als krankheitsinitiierend gilt. Für Diagnose und Verlaufsbeurteilung sehr wichtig ist eine bei nahezu allen Pat. mit AdvSM im Serum nachweisbare Erhöhung der von Mastzellen produzierten Tryptase. Durch verbesserte Diagnostik, durch erhöhte Aufmerksamkeit versorgender Ärzte (z.B. häufigere Tryptase-Bestimmung, Nachweis der <i>KIT</i> D816V Mutation z.B. im Rahmen von NGS-Diagnostik) ist in den letzten Jahren eine zunehmende Zahl an Pat. mit AdvSM in Deutschland diagnostiziert worden [5].</p> <p>Bei Pat. mit AdvSM führt die Organinfiltration durch Mastzellen und der in vielen Fällen vorliegenden AHN zu Organdysfunktionen und einer Vielzahl pathologischer Befunde, diese werden als sogenannte C-Findings bezeichnet. Ihr Vorliegen definiert z.B. die ASM: Anämie, Thrombozytopenie, Leberfunktionsstörung,</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<p>Hypersplenismus mit Zytopenie, Malabsorption mit Gewichtsverlust, selten auch große Osteolysen mit pathologischen Frakturen. Daneben kommt es durch unkontrollierte Freisetzung von Mastzell-Mediatoren zu hoher Symptomlast bei den Pat., z.B. Fatigue, Allergien, Unverträglichkeiten, Juckreiz, Diarrhö, Tenesmen etc.</p>															
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Bis zur Einführung einer zielgerichteten Therapie mit dem Multikinase-/KIT-Inhibitor Midostaurin durch die FDA (2016) und die EMA (2017) hat es keine zugelassene medikamentöse Therapie zur Behandlung der Patienten mit AdvSM gegeben [6-9]. Die Therapie mit Midostaurin erfordert eine strikte antiemetische Begleittherapie aufgrund von sehr häufig auftretender Übelkeit, bis hin zum Erbrechen. Bei Nichtansprechen/Progression oder Unverträglichkeit auf Midostaurin steht gegenwärtig keine zugelassene Therapie zur Verfügung. Es werden daher regelhaft Therapieoptionen wie das nicht zugelassene Cladribin oder sehr viel seltener Interferon-alpha und andere, bei myeloischen Neoplasien häufig eingesetzte Substanzen, z.B. Hydroxyurea, oder, bei sehr aggressivem Verlauf, eine AML-typische intensive Chemotherapie eingesetzt [10-14]. Ihre Wirksamkeit ist lediglich durch retrospektive Fallserien und nicht-randomisierte Studien an kleinen und inhomogenen Patientenkollektiven gezeigt worden.</p> <p>Avapritinib ist ein niedermolekularer Hemmstoff, der für eine präferentielle Bindung an die aktive Konformation von <i>KIT</i> und <i>PDGFRA</i> entwickelt wurde. In biochemischen Assays weist Avapritinib gegenüber D816V eine Wirksamkeit im subnanomolaren Bereich auf. Ergebnisse der Zulassungsstudien mit Avapritinib bei Pat. mit systemischer Mastozytose sind in <a href="#">Tabelle 2</a> zusammengefasst. Dazu sind Daten von zwei retrospektiven Vergleichen zum Vergleich von Avapritinib mit der jeweils bestverfügbaren Therapie aufgeführt.</p> <p><b>Tabelle 2: Avapritinib bei der fortgeschrittenen SM (AdvSM)</b></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>														
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="163 1313 421 1359">Autor / Studie</th> <th data-bbox="421 1313 611 1359">Kontrolle</th> <th data-bbox="611 1313 801 1359">Neue Therapie</th> <th data-bbox="801 1313 873 1359">N<sup>1</sup></th> <th data-bbox="873 1313 1041 1359">RR<sup>2</sup></th> <th data-bbox="1041 1313 1187 1359">PFÜ<sup>3</sup></th> <th data-bbox="1187 1313 1355 1359">ÜL<sup>5</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Autor / Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup>	ÜL <sup>5</sup>								
Autor / Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup>	ÜL <sup>5</sup>									

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
					(HR) <sup>4</sup>	
EXPLORER, 2021 [15], Dossier	-	Avapritinib	12	75	n. e. <sup>7</sup>	n. e.
PATHFINDER, 2021 [16], Dossier	-	Avapritinib	67	75	n. e.	n. e.
Dossier	Bestverfügbare Therapie	Avapritinib	152			17,2 vs n. e. 0,37 p = 0,006
Reiter et al., 2022 [17]	Bestverfügbare Therapie	Avapritinib	317			23,4 vs n. e. 0,39 <sup>8</sup> p < 0,001
Reiter et al., 2022 [18]	Zweitlinie	Avapritinib	84	71 (in 31 Patienten mit evaluierbarem Ansprechen)	n. e. vs n. e.	n. e. vs n. e.

<sup>1</sup> N – Anzahl Pat.; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate; <sup>3</sup> PFÜ – progressionsfreies Überleben, in Monaten; <sup>4</sup> HR – Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜL – Gesamtüberlebenszeit in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> n. e. – Median nicht erreicht; <sup>8</sup> Hazard Ratio für Neue Therapie;

Avapritinib wurde von der FDA im Juni 2021, von der EMA im März 2022 zugelassen.

## 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><b>4. Dossier und Bewertung von Avapritinib</b></p> <p><b>4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Aufgrund des Orphan-Drug-Status hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Da es keinen gültigen Standard und keine zugelassenen Arzneimittel nach einer systemischen Vortherapie gibt, wäre eine Vergleichstherapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes sinnvoll.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p><b>4.2. Studien</b></p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung sind die Phase-I-Studie EXPLORER und die Phase-II-Studie PATHFINDER. Die meisten Pat. waren vorbehandelt, die Mehrzahl davon mit Midostaurin. Die Verteilung der verschiedenen Subtypen der AdvSM innerhalb der Studien gliederte sich wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ASM                    19,0 %</li> <li>- SM-AHN                60,8 %</li> <li>- MCL                    20,3 %</li> </ul> <p>Die Daten beider Studien wurden in hochrangigen Peer-Review-Journals publiziert [2, 4]. Zudem wurde die Wirksamkeit von Avapritinib speziell in der Zweitlinientherapie in einer aktuellen Analyse der gepoolten Daten beider Studien genau untersucht [18].</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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)
	In einer weiteren aktuellen Studie wurde Avapritinib mit der bestmöglichen Therapie ( <i>engl.: „best available therapy“, BAT</i> ) verglichen [17].	
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit AdvSM. Sie war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudien. In PATHFINDER waren zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts 11 Pat., in EXPLORER waren 3 Pat. verstorben. Die Überlebensrate nach 12 Monaten liegt in beiden Studien über 80%.</p>	<p>Aus der Endpunktkategorie 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.</p> <p>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</p>

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>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.</p> <p>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.</p>
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Der Median des progressionsfreien Überlebens war in beiden Studien und in den drei Subgruppen zum Zeitpunkt der Datenschnitte nicht erreicht.</p>	<p>Die Ausführungen werden 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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<p><b>4. 3. 2. 2.      Ansprechrate</b></p> <p>Die Gesamtansprechraten liegen in den beiden Zulassungsstudien bei 75%. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Ansprechen in der Erst- oder Zweitlinientherapie. Tabelle 3 zeigt die Ansprechraten über die verschiedenen Studien.</p> <p>Tabelle 3: Ansprechraten von Avapritinib</p> <table border="1" data-bbox="291 831 1171 1369"> <thead> <tr> <th></th> <th>Anzahl Patienten (%)</th> <th>Davon vorbehandelte Patienten (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EXPLORER</td> <td>53</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>ORR</td> <td>40 (75)</td> <td>22 (69)</td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>19 (36)</td> <td>9 (28)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>PATHFINDER</td> <td>32</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ORR</td> <td>24 (75)</td> <td>17 (74)</td> </tr> </tbody> </table>		Anzahl Patienten (%)	Davon vorbehandelte Patienten (%)	EXPLORER	53	32	ORR	40 (75)	22 (69)	CR	19 (36)	9 (28)				PATHFINDER	32		ORR	24 (75)	17 (74)	<p>Aus der Endpunktkategorie Morbidität zur Komplettremission (CR): <i>Komplettremission (CR)</i></p> <p>Die Gesamtansprechraten (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.</p> <p>Der primäre Endpunkt in der Studie PATHFINDER ist die adjustierte ORR, welche von einer zentralen Studienkommission bewertet wurde.</p> <p>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.</p> <p>Die mIWG-Kriterien wurden in der Studie PATHFINDER prospektiv verwendet.</p>
	Anzahl Patienten (%)	Davon vorbehandelte Patienten (%)																					
EXPLORER	53	32																					
ORR	40 (75)	22 (69)																					
CR	19 (36)	9 (28)																					
PATHFINDER	32																						
ORR	24 (75)	17 (74)																					



Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <table border="1" data-bbox="288 528 1173 600"> <tr> <td data-bbox="288 528 586 600">CR</td> <td data-bbox="586 528 880 600">5 (19)</td> <td data-bbox="880 528 1173 600">3 (13)</td> </tr> </table>			CR	5 (19)	3 (13)	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Im Ergebnis wird der Endpunkt Gesamtansprechrates (ORR) für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Die Teilkomponente Komplettremission (CR) wird ergänzend dargestellt.</p>
CR	5 (19)	3 (13)					

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><b>4. 3. 2. 3.      Endpunkt Nebenwirkungen</b></p> <p>Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei mehr als der Hälfte der Pat. auf. Im Vordergrund stehen hämatologische Nebenwirkungen: Neutropenie (23%), Anämie (8%) und Thrombozytopenie (15%). Die häufigsten, nicht-hämatologischen Nebenwirkungen aller Schweregrade waren periphere Ödeme, periorbitale Ödeme, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Fatigue. Kognitive Störungen traten in PATHFINDER bei 11% der Pat. auf. Dazu gehörten Verwirrtheit und Gedächtnisstörungen. In EXPLORER kam es bei 9 Patienten zu intrakraniellen Blutungen, meistens subdurale Hämatome, die bei Patienten mit einer Dosis &gt;200mg/Tag und/oder bei Thrombozyten &lt;50 x10<sup>9</sup>/ul vor oder unter Therapie auftraten. Nach Protokollamendment in EXPLORER und Anpassung der Kriterien in PATHFINDER (Dosis ≤200mg/Tag, Thrombozyten &gt;50 x10<sup>9</sup>/ul vor Therapiestart, Anpassung der Dosis and Thrombozytenzahl und Pausieren/Absetzen bei Thrombozyten &lt;50 x10<sup>9</sup>/ul) kam es in PATHFINDER nur zu einem Blutungsereignis (Subduralhämatom, ebenfalls bei einem Patienten mit ausgeprägter Thrombozytopenie &lt;40 x10<sup>9</sup>/ul. Die Zulassung wurde daher auf Patienten mit Thrombozyten &gt;50 x10<sup>9</sup>/ul begrenzt. In PATHFINDER erhielten über 80% der Patienten die Medikation mit Avapritinib über das Studienende hinaus, nur 12% der Patienten brachen die Studie aufgrund von Nebenwirkungen ab.</p>	<p>Aus der Endpunktkategorie 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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

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>EXPLORER (n = 12) wurden UE des CTCAE-Grades <math>\geq 3</math> 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 <math>\geq 10</math> 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 Sicherheits-nachbeobachtung 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).</p> <p>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</p>

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>Personen ein CTCAE-Grades <math>\geq 3</math> 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 <math>\geq 3</math>, jedoch beide als SUE berichtet wurden.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten zu Nebenwirkungen nicht möglich.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 4. Endpunkt Lebensqualität</b></p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden mittels des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 und dem AdvSM SAF erhoben. Dabei zeigten sich Verbesserungen bei einer Vielzahl von Parametern der körperlichen Funktion, der Rollenfunktion, der emotionalen sowie der sozialen Funktion.</p> <p>Die Verbesserung diverser Krankheits-assoziiertes Parameter wie die Reduktion der Knochenmarksinfiltration, der Serumtryptase und der <i>KIT</i> D816V Allel-Last waren mit einer klaren Verbesserung der subjektiven Krankheitswahrnehmung assoziiert. Auch die Reduktion der Milzgröße geht bei vielen myeloproliferativen Neoplasien unmittelbar mit einer Verbesserung der Lebensqualität einher, so auch bei der AdvSM. Die Splenomegalie führt oft zu einem frühen Völlegefühl und abdominellem Unbehagen, was sich durch die Reduktion der Milzgröße unter</p>	<p>Aus der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität:</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien PATHFINDER und EXPLORER anhand der Funktionsskalen und der globalen Skala allgemeiner Gesundheitszustand des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens erhoben.</p> <p>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</p>

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)
	effektiver Therapie verbessern kann. Auch die niedrige Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen untermauert die Verbesserung der Lebensqualität durch geringe Toxizität bei guter Wirksamkeit.	<p>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.</p> <p>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 <math>\geq 70\%</math> erzielt wird (Ausnahme Zyklus 3 der Studie EXPLORER).</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten zum EORTC-QLQ-C30 nicht möglich.</p>
	<p><b>5. Bericht des G-BA</b></p> <p>Der Bericht des G-BA ist deskriptiv, bedingt durch das Fehlen einer Kontrollpopulation. Der Vergleich mit einer retrospektiven Vergleichskohorte wird vor allem aufgrund des Fehlens einer systematischen Confounder-Identifizierung nicht für die Bewertung akzeptiert.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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><b>6. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Die AdvSM ist eine heterogene Erkrankung. Eine der relevanten Pathomechanismen ist die Aktivierung des KIT-Rezeptors. Der hochselektive Tyrosinkinase-Inhibitor Avapritinib besetzt die ATP-Bindungsstelle.</p> <p>In den beiden nicht-randomisierten Zulassungsstudien EXPLORER und PATHFINDER führte Avapritinib bei Pat. mit AdvSM in den verschiedenen klinischen Manifestationen zu Ansprechraten von 60-75%. Der Median des progressionsfreien Überlebens und der Überlebenszeit war in beiden Studien zum Zeitpunkt der Datenschnitte noch nicht erreicht. Parameter der Lebensqualität wurden im intraindividuellen Vergleich deutlich verbessert. Eine spezielle Analyse der Wirksamkeit von Avapritinib bei vorbehandelten Patienten erbrachte vergleichbare Ansprechraten wie bei Patienten in der Erstlinientherapie.</p> <p><u>Studiendesign</u></p> <p>Die Zulassungsstudien sind nicht randomisiert. Das erschwert die Nutzenbewertung im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Vergleiche mit historischen Daten geben Hinweise/Anhaltspunkte für einen Vorteil, ersetzen aber die randomisierte Studie nicht.</p> <p>Unserer Meinung nach ist das Nichtheranziehen von historischen Kontrollen bei diesen seltenen Erkrankungen höchst problematisch. Die retrospektive Vergleichskohorte wurde gemäss aller zur Verfügung stehenden statistischen Mittel zur Balancierung und Vermeidung von Confoundern ausgewählt. Eine Head-to-Head Studie bei sehr seltenen Erkrankungen ist praktisch nicht möglich</p>	<p>Aus der Gesamtbewertung: <u>Gesamtbewertung</u></p> <p>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.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten zu Avapritinib nicht möglich.</p> <p>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</p>

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>und wird auch bei der AdvSM nicht durchgeführt werden können, was die Notwendigkeit und Wertigkeit der Durchführung historischer Vergleiche unterstreicht.</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <p>Pat. mit einer AdvSM sind durch Krankheitssymptome durch die Mastzelldegranulation sowie durch die durch die Mastzellinfiltration bestehende Organdysfunktion sehr belastet. Deshalb ist ein entscheidender Endpunkt - neben den Ansprechraten und der potentiellen Verlängerung des Progressions-freien und des Gesamtüberlebens - vor allem die Verbesserung der Lebensqualität. Im intraindividuellen Vergleich der Zulassungsstudien wurde dieser Endpunkt erreicht, und bestätigt die bisherigen, klinischen Erfahrungen.</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <p>Unabhängig davon, ob die Therapie in Erst- oder Zweitlinie durchgeführt wird, liegen die Gesamtansprechraten unter Avapritinib bei der AdvSM bei 75%, Diese sind dauerhaft und verbessern sich über die Zeit weiterhin.</p> <p>Unter der Therapie mit Avapritinib zeigten sich relevante Krankheitsparameter signifikant verbessert, wie zum Beispiel eine signifikante Reduktion der Knochenmarksinfiltration in nahezu 90% der Patienten, was in letzter Konsequenz zu einer Verbesserung der originären Hämatopoese mit sich bringt und das Erreichen einer &gt;50%igen Reduktion der Serumtryptase als Surrogatparameter der Erkrankungsschwere in &gt;90% der behandelten Patienten. Ein Abfall der <i>KIT</i></p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

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>D816V Mutationslast konnte in 60% der behandelten Patienten beobachtet werden, in etwa 20% der Patienten konnte sogar eine komplette Remission im Rahmen der Avapritinibtherapie beobachtet werden. In jeweils über 80% fand sich zudem ein signifikantes Ansprechen von Monozytose und/oder Eosinophilie als Zeichen der Wirksamkeit auch auf die Nicht-Mastzell-Komponente bei der SM-AHN. Diese positiven Veränderungen sind eng mit Verbesserungen von spezifischen Symptomen und der Lebensqualität verbunden.</p> <p>Avapritinib ist ein hochwirksames, oral applizierbares Arzneimittel bei der AdvSM. Die bisher vorliegenden Daten zeigen einen wichtigen Stellenwert in der Zweitlinientherapie. Die Ergebnisse übertreffen die der bisher einzig zugelassenen Therapie mit Midostaurin, mit exzellenten Ansprechraten auch in der Zweitlinie. Das Nebenwirkungsprofil unterscheidet sich nicht signifikant von anderen Kinaseinhibitoren, die häufigsten Nebenwirkungen sind periphere und periorbitale Ödeme sowie Zytopenien, die jeweils mittels Dosismodifikation gut einstellbar sind. Die initial beobachteten intrakraniellen Blutungen waren mit der applizierten Dosis und niedrigen Thrombozytenwerten korreliert, unter <math>\leq 200\text{mg/Tag}</math> und Meidung des Beginns oder der Fortsetzung der Therapie bei Thrombozyten <math>&lt; 50 \times 10^9</math> trat diese Nebenwirkung nur noch sehr selten (2%) auf.</p>	<p>Insgesamt sind die vorgelegten indirekten Vergleiche nicht geeignet, Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens abzuleiten.</p> <p>In der Gesamtschau wird das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht-quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>



## Literaturverzeichnis

1. Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Advances in the Classification and Treatment of Mastocytosis: Current Status and Outlook toward the Future. *Cancer Res.* Mar 15 2017;77(6):1261-1270. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-16-2234](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-2234)
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* May 19 2016;127(20):2391-405. DOI: [10.1182/blood-2016-03-643544](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544)
3. Valent P, Horny HP, Escribano L, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res.* Jul 2001;25(7):603-25. DOI: [S0145-2126\(01\)00038-8](https://doi.org/S0145-2126(01)00038-8) [pii]
4. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2021 Update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* Apr 1 2021;96(4):508-525. DOI: [10.1002/ajh.26118](https://doi.org/10.1002/ajh.26118)
5. Schwaab J, Cabral do OHN, Naumann N, et al. Importance of Adequate Diagnostic Workup for Correct Diagnosis of Advanced Systemic Mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* Oct 2020;8(9):3121-3127 e1. DOI: [10.1016/j.jaip.2020.05.005](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.05.005)
6. Gotlib J, Kluijn-Nelemans HC, George TI, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med.* Jun 30 2016;374(26):2530-41. DOI: [10.1056/NEJMoa1513098](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1513098)
7. Chandesris MO, Damaj G, Canioni D, et al. Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med.* Jun 30 2016;374(26):2605-7. DOI: [10.1056/NEJMc1515403](https://doi.org/10.1056/NEJMc1515403)
8. DeAngelo DJ, George TI, Linder A, et al. Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial. *Leukemia.* Feb 2018;32(2):470-478. DOI: [10.1038/leu.2017.234](https://doi.org/10.1038/leu.2017.234)
9. Jawhar M, Schwaab J, Naumann N, et al. Response and progression on midostaurin in advanced systemic mastocytosis: KIT D816V and other molecular markers. *Blood.* Jul 13 2017;130(2):137-145. DOI: [10.1182/blood-2017-01-764423](https://doi.org/10.1182/blood-2017-01-764423)
10. Lim KH, Pardanani A, Butterfield JH et al.: Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol* 84:790-794, 2009. DOI: [10.1002/ajh.21561](https://doi.org/10.1002/ajh.21561)
11. Kluijn-Nelemans HC, Oldhoff JM, Van Doormaal JJ, et al. Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *Blood.* Dec 15 2003;102(13):4270-6. DOI: [10.1182/blood-2003-05-1699](https://doi.org/10.1182/blood-2003-05-1699)
12. Tefferi A, Li CY, Butterfield JH, Hoagland HC. Treatment of systemic mast-cell disease with cladribine. *N Engl J Med.* Jan 25 2001;344(4):307-9. DOI: [10.1056/NEJM200101253440415](https://doi.org/10.1056/NEJM200101253440415)
13. Hauswirth AW, Simonitsch-Klupp I, Uffmann M, et al. Response to therapy with interferon alpha-2b and prednisolone in aggressive systemic mastocytosis: report of five cases and review of the literature. *Leuk Res.* Mar 2004;28(3):249-57. DOI: [S0145212603002595](https://doi.org/S0145212603002595) [pii]
14. Casassus P, Caillat-Vigneron N, Martin A, et al. Treatment of adult systemic mastocytosis with interferon-alpha: results of a multicentre phase II trial on 20 patients. *Br J Haematol.* Dec 2002;119(4):1090-7. DOI:[10.1046/j.1365-2141.2002.03944.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03944.x)
15. DeAngelo DJ, Radia D, George TI et al.: Safety and efficacy of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: the phase 1 EXPLORER trial. *Nat Med* 27:2183-2191, 2021. DOI: [10.1038/s41591-021-01538-9](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01538-9)

16. 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* 27:2192-2199, 2021. DOI: [10.1038/s41591-021-01539-8](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01539-8)
17. Reiter A, Gotlib J, Álvarez-Twose I et al.: Efficacy of avapritinib versus best available therapy in the treatment of advanced systemic mastocytosis. *Leukemia* 2022, Jul 5; DOI: [10.1038/s41375-022-01615-z](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01615-z)
18. Reiter A, Schwaab J, DeAngelo DJ et al.: Efficacy and Safety of Avapritinib in Previously Treated Patients with Advanced Systemic Mastocytosis. *Blood Adv* May 31, 2022; online ahead of print. DOI: [10.1182/bloodadvances.2022007539](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007539)

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung

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

**hier: Avapritinib (D-798)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 8. August 2022

von 12:01 Uhr bis 13:08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Blueprint Medicines (Germany) GmbH:**

Herr Dr. von Poblitzki

Frau Dr. Silies

Herr Dr. Uhlenbusch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Docter

Herr Dr. Ehneß

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

Herr Prof. Dr. Reiter

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Meyer

Herr Dr. Wilken

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

Herr Dr. Rasch



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel. Zunächst einmal Entschuldigung: Wir sind über eine halbe Stunde zu spät, weil sich die vorherige Anhörung gezogen hat.

Wir sind jetzt in der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung von Avapritinib, neues Anwendungsgebiet eines Orphans. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des G-BA vom 1. Juli 2022, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Blueprint Germany GmbH, Stellung genommen hat, zum anderen Novartis Pharma, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Wir führen Wortprotokoll; deshalb muss ich die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Blueprint Medicines (Germany) GmbH sind Frau Dr. Silies, Herr Dr. Uhlenbusch und Herr Dr. von Poblitzki zugeschaltet, für die DGHO sind Herr Professor Wörmann und Herr Professor Reiter zugeschaltet, für Novartis Frau Docter und Herr Ehneß, Herr Rasch für den vfa sowie Herr Meyer und Herr Wilken für den BPI.

Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zu der Dossierbewertung und zum Wirkstoff auszuführen, und anschließend gehen wir in die Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Silies, bitte.

**Frau Dr. Silies (Blueprint):** Vielen Dank für die freundliche Begrüßung und die einführenden Worte, Herr Vorsitzender Professor Hecken. Jetzt wollen wir mal gucken, unseren Teil dazu beitragen zu können, um etwas von Ihrer wertvollen Zeit aufzuholen.

Sehr geehrte Damen und Herren! Heute geht es, wie schon gehört, um das Orphan Drug Avapritinib mit Handelsnamen Ayvakyt in der Behandlung der fortgeschrittenen systemischen Mastrozytose nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie. Es handelt sich hierbei um eine Indikationserweiterung, die von der EMA am 24. März dieses Jahres zugelassen wurde. Bevor ich weitermache, möchte ich mich aber vorstellen und, wenn Sie erlauben, Herr Professor Hecken, meine beiden Kollegen bitten, sich ebenfalls kurz vorzustellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gerne.

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

**Herr Dr. Uhlenbusch (Blueprint):** Mein Name ist Rainer Uhlenbusch. Ich bin als externer ärztlicher Berater seit mehr als einem Jahr für Blueprint Medicines tätig und betreue zentrale Aspekte des Avapritinib-Programms bei Blueprint Medicines.

**Herr Dr. von Poblitzki (Blueprint):** Mein Name ist Andreas von Poblitzki, und ich bin bei Blueprint Medicines Deutschland als Geschäftsführer tätig.

**Frau Dr. Silies (Blueprint):** Wie Sie wahrscheinlich schon gemerkt haben, sind wir hier in einem Raum versammelt. Wir haben uns mit unseren Laptops jeweils einzeln eingeschaltet, aber sprechen über einen zentralen Lautsprecher. Ich sage das, damit Sie sich nachher nicht wundern, dass wir uns nicht getrennt zum Sprechen einwählen.

Im nun Folgenden gehe ich auf die Erkrankung Fortgeschrittene systemische Mastrozytose, auf Diagnose und Behandlungsoptionen sowie auf Avapritinib als neue Therapieoption ein. Zur fortgeschrittenen systemischen Mastrozytose, auch Advanced SM genannt, gehören nach der WHO-Klassifizierung folgende drei Subtypen: zum einen die aggressive systemische

Mastozytose, zum anderen die systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie und schließlich die Mastzelleukämie. Die Erkrankung ist selten und lebensbedrohlich. Wir gehen davon aus, dass etwa 400 bis 500 Patienten in Deutschland unter der Advanced SM leiden. In etwa 90 bis 95 Prozent der Fälle liegt bei dieser Erkrankung eine KIT-D816V-Mutation vor. Steht Patienten mit der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose keine wirksame mastzellspezifische Therapie zur Verfügung, kommt es aufgrund der Schwere der Erkrankung und der ausgeprägten Symptome innerhalb von kurzer Zeit zum Tod. Je nach Advanced-SM-Subtyp liegt die mediane Überlebenszeit der Patienten zwischen nur wenigen Monaten und knapp sechs Jahren.

Generell ist die Advanced SM durch eine pathologische Anhäufung von Mastzellen in verschiedenen Geweben charakterisiert. Diese wandern dann in die umliegenden Organe. Es kommt zu Organschäden und dann zur Organdysfunktion. Das führt zum Auftreten von schwerwiegenden Symptomen und damit einhergehend zu deutlichen Einschränkungen der Lebensqualität. Zu den Hauptsymptomen der Advanced SM zählen Zytopenien, Milz- und Leberschäden, gastrointestinale Symptome und Knochenveränderungen wie Osteolysen bis hin zu Knochenbrüchen. Durch die Freisetzung von Mastzellmediatoren treten zusätzlich unter anderem Pruritus, also Juckreiz, Nesselsucht, Übelkeit, Diarrhö und auch lebensbedrohliche anaphylaktische Ereignisse auf.

Aufgrund dieses diffusen Erscheinungsbildes der Erkrankung erfolgt die Diagnosestellung oft sehr verzögert. Es kann Jahre dauern, bis der Patient weiß, was er hat. Die aktuell vorhandenen Therapieoptionen zur Behandlung von Patienten mit Advanced SM sind, wie auch in den DGHO-Leitlinien beschrieben, stark limitiert. Es gibt derzeit neben Avapritinib nur ein zugelassenes Medikament, das als Multikinase-Inhibitor auch eine Aktivität gegen die KIT-D816V-Mutation zeigt. Damit bleibt der therapeutische Bedarf an hochselektiv auf KIT D816V zielgerichteten Therapieoptionen weiterhin sehr groß, insbesondere bei Nichtansprechen, nicht nachhaltigem Ansprechen oder auch aus Gründen der Unverträglichkeit.

Jetzt komme ich zu Avapritinib als neuer Therapieoption. Mit Avapritinib steht nun erstmals eine hochselektive, auf KIT-D816V-zielgerichtete, spezifisch wirksame Therapie zur Verfügung, die den hohen therapeutischen Bedarf in dieser Erkrankung decken kann. Die Daten aus der PATHFINDER-Studie, die die Basis für die Zulassung von Avapritinib sind, belegen, dass Avapritinib wirkt. Das Gesamtüberleben unter Therapie von Avapritinib ist besser. Nach einiger Beobachtungszeit leben vier von fünf Patienten. Diejenigen Patienten, die mit Avapritinib therapiert werden, leben im Durchschnitt länger. Patienten sprechen gut auf die Therapie mit Avapritinib an. Die hohe Gesamtansprechrate – sechs von zehn Patienten sprechen auf Avapritinib an –, das schnelle Ansprechen in nur knapp zwei Monaten und das langanhaltende Ansprechen zeigen, dass Avapritinib wirkt. Die Anzahl der krankmachenden mutierten Mastzellen wird durch die Therapie mit Avapritinib reduziert. Bei vier von fünf Patienten wurden diese Mastzellen im Knochenmark um mehr als die Hälfte reduziert, und bei zwei von drei Patienten wurden die mutierten KIT-D816V-Allel-Fraktionen im Blut ebenfalls um mehr als die Hälfte reduziert.

Die krankheitsbedingten, oft schwerwiegenden Symptome werden mit Avapritinib reduziert. Ebenso wird die Lebensqualität der Patienten unter Therapie mit Avapritinib verbessert. Zum Beispiel konnte gezeigt werden, dass bei zwei von drei Patienten eine Verringerung des Milzvolumens eingetreten ist; das heißt, damit verbundene Schmerzen und Einschränkungen waren deutlich verringert.

Die Patienten berichteten unter Behandlung mit Avapritinib im Studienverlauf eine Verbesserung des globalen Gesundheitszustands und nahezu aller Funktionsscores des EORTC. Das heißt, Avapritinib ist in der Lage, das Leiden der Patienten zu lindern. Das Sicherheitsprofil ist unter Berücksichtigung der Gesamtsituation gut handhabbar.

Zusammenfassend bietet Avapritinib mit der Einnahme nur einer Filmtablette pro Tag eine zielgerichtete, hochwirksame Therapieoption nach vorangegangener systemischer Therapie

für Patienten mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose mit deutlicher Verbesserung der Mortalität, Morbidität und Lebensqualität.

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Silies, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Wir haben gesehen und auch in der Dossierbewertung ist darauf rekurriert worden, dass der indirekte Vergleich eigentlich nur Auswertungen für das Gesamtüberleben und damit für nur einen patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkt beinhaltet. Wir haben demgegenüber aber eine große Anzahl von spezifischen Confoundern, die nicht berücksichtigt worden sind, weil es in der BAT-Kohorte und wegen der Nichtvergleichbarkeit zwischen der Avapritinib-Kohorte und der BAT-Kohorte hier offensichtlich Probleme gab. Hierzu zählen neben dem Body-Mass-Index ganz relevante Punkte wie die Anzahl der Komutationen, die Mastzellinfiltration im Knochenmark, das Vorhandensein von Mastzellaggregaten und verschiedene Labormessungen, Komorbiditäten und eben auch die mit der Mastzellaktivierung verbundenen Symptome. Zudem sehen wir nichts zu Stammzelltransplantation und zum Behandlungsort der Patienten. Deshalb aus meiner Sicht einmal die ganz wichtige Frage: Wie schätzen Sie die Relevanz all dieser Faktoren, die wir eben hier in diesem indirekten Vergleich nicht sehen, in der vorliegenden Therapiesituation ein? Ist das überhaupt allein, fokussiert auf den vorgelegten indirekten Vergleich, bezogen auf das Gesamtüberleben aussagekräftig oder nicht? – Herr Wörmann, Sie haben die Hand gehoben.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich brauche nur 30 Sekunden. Schelte für den Pharmaunternehmer können wir nicht beantworten. Aber das, was wir, glaube ich, machen können, ist, dieses sehr heterogene Krankheitsbild der Advanced Mastozytose einzuordnen. Es ist ja eine Erkrankung, die chronisch verläuft, die viele Patienten vorab behandelt bekommen. Es gibt in Deutschland aber ein Zentrum, das auch an der Studie beteiligt war, und das hat Herr Professor Reiter in Mannheim aufgebaut. Deswegen muss er jetzt all Ihre Fragen beantworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. – Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO):** Ich bin Hämatonkologe am Universitätsklinikum Mannheim, und ich freue mich, dass ich hier heute teilnehmen darf. Ich werde ganz kurz versuchen, in zwei, drei Minuten etwas zu unserem Hintergrund hier in Mannheim zu sagen.

Wir kümmern uns hier seit etwa 15 Jahren sowohl genetisch in der Diagnostik als auch klinisch um Patienten mit Mastozytose im Allgemeinen und mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose. Ich persönlich kenne etwa 150 Patienten mit fortgeschrittener SM. Wir betreuen hier in Mannheim insgesamt etwa 500 Patienten mit SM. Es gibt zwei größere Zentren in Deutschland, zum einen in Aachen und zum anderen hier in Mannheim. Insgesamt kümmern sich vielleicht fünf hämatologische Zentren etwas intensiver um diese zugegebenermaßen sehr seltene Krankheit. Das hat aber eben auch die Vorteile, dass tatsächlich viele dieser Patienten in diesen sehr erfahrenen Zentren gesehen werden.

An diesem Punkt würde ich schon einmal gerne auf einen Kritikpunkt in der retrospektiven Analyse eingehen. Dadurch, dass wir so große Zentren in Deutschland sind, und wegen des sehr guten Networking sind wir eigentlich auch in den weltweiten Studien mehr oder weniger das dominierende Land. Also, wir haben mehr Patienten eingeschlossen als zum Beispiel die USA. Ein ganz großer Vorteil ist, dass wir diese Patientendaten in Zentren mit großer Expertise sammeln.

Sie haben jetzt viele negative Punkte angesprochen, zum Beispiel BMI und Ko-Mutationen, an denen wir also selbst als Kliniker beteiligt waren, oder auch Mastzellinfiltration. Aber Sie

müssen verstehen, dass das natürlich eine retrospektive Erhebung ist. Die ganz große Stärke dieses indirekten Vergleichs ist, dass etwa 60 Prozent dieser Patienten aus Deutschland kamen und 50 Prozent dieser Patienten aus zwei Zentren und dass diese lokalen Daten in qualitativer Hinsicht sehr viel besser sind, als wenn Sie das zum Beispiel mit normalen Registerdaten verglichen, die meistens aus sehr, sehr vielen Zentren kommen.

Ich will hier die Qualität dieses retrospektiven Vergleichs ganz dick unterstreichen. Wir haben bei dieser sehr seltenen Erkrankung alles darangesetzt, einfach durch eine homogene Kohorte, diese Kohorten vergleichbar zu machen. Hierzu sind sehr viel mehr positive Dinge zu sagen, die jetzt natürlich nicht wie die negativen Dinge erwähnt wurden, zum Beispiel Ko-Mutationen. Ich meine, dieses Thema kennen wir einfach erst seit ein paar wenigen Jahren, sodass die prognostische Relevanz natürlich in diesen retrospektiven Daten gar nicht eingebracht werden konnte.

Ich erwähne auch noch, dass wir hier in Mannheim auch ein Exzellenz-Zentrum des Europäischen Kompetenznetzwerkes für Mastrozytose sind, das von Wien aus geleitet wird. Wir sind gemeinsam mit unseren Kollegen in Aachen auch Autoren der DGHO-Leitlinie. Ich bin wirklich besonders stolz darauf, dass wir uns jetzt seit 15 Jahren um eine Erkrankung kümmern, die auch deswegen so selten ist, weil sie einfach gar niemand erkannt hat. Wir haben uns jetzt wirklich bemüht, die Diagnostik zu verbessern, und wir haben uns nicht nur bemüht, sondern dabei auch große Erfolge erzielt.

Zunächst hatten wir gar keine zugelassene Therapie. Jetzt haben wir Möglichkeiten, zuerst mit dem Midostaurin, wobei wir hinsichtlich der Rekrutierung ebenfalls das größte Zentrum der Welt waren. Damit haben wir schon wahnsinnige Fortschritte erzielt. Wir haben jetzt das Avapritinib, wir können jetzt über Sequenztherapie sprechen. Ich weiß nicht, ob ich das jetzt schon sagen soll: Ich sehe gerade bei Avapritinib die besondere Stärke dieses Medikaments in seiner Wirksamkeit in der Second-Line-Therapie. Also, wir sehen hier komplette Remissionen, diese komplette Normalisierung des Knochenmarks.

Das ist vielleicht auch ein Punkt, an dem ich gerne widersprechen würde, auch den Ausführungen in der initialen Beurteilung. Natürlich kann man sagen, dass Tryptase und zum Beispiel die Milzgröße nur Laborwerte sind; aber das Medikament reduziert auch eindeutig die Mastzellinfiltration im Knochenmark. Das ist gleichbedeutend mit Tumorgöße, das ist gleichbedeutend mit der Remission bei onkologischen Tumoren. Letztendlich entspricht die Erkrankung einer akuten Leukämie. Diesem Kritikpunkt ist entgegenzuhalten, dass sich nicht nur die Mastzellinfiltration bessert, sondern es sogar zum kompletten Verschwinden der Mastzellinfiltrate kommt, auch in der Zweitlinientherapie, und dass dies ein eindeutiger Ansprechparameter im Sinne einer Elimination der Erkrankung zu diesem Zeitpunkt ist, was natürlich wahnsinnig wichtig ist, weil auch die Organinfiltration besser wird, die Symptome der Patienten besser werden. Zudem wird, wie wir jetzt aus Daten wissen, insgesamt sowohl das progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben der Patienten verbessert.

Folgendes vielleicht als Letztes; ich habe das vorhin schon erwähnt: Ich bin besonders davon überzeugt, dass wir jetzt für diese Patienten neue Möglichkeiten haben, auch in der sequenziellen Therapie einschließlich – dies zuletzt noch – allogener Stammzelltransplantation, die wir leider überhaupt bei nur sehr wenigen Patienten durchführen können; denn ohne Remission keine Stammzelltransplantation. Mit Midostaurin hatten wir bei ein paar wenigen Patienten und mit Avapritinib haben wir jetzt bei vielen Patienten überhaupt erst die Möglichkeit, ihnen mit gutem Gewissen allogene Stammzelltransplantationen anzubieten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt bekommt Frau Müller das Wort.

**Frau Dr. Müller:** Herr Hecken hat eigentlich das gefragt, was ich jetzt fragen wollte.



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist auch nicht beantwortet worden, Frau Müller. Ich habe das einfach zur Kenntnis genommen. Ich habe das jetzt gehört, dass wir ein tolles Zentrum haben, aber die Fragen sind nicht beantwortet. – Bitte.

**Frau Dr. Müller:** Genau. Da will ich jetzt anknüpfen. Sie haben dafür geworben, dass man diesen historischen Vergleich anerkennt; Sie sagen, er ist gut gemacht worden, das ist alles, was man aus den historischen Daten hat. Die Frage von Herrn Professor Hecken war: Sind die Confounder, für die nicht adjustiert wurde, aus Ihrer Sicht nicht adjustiert werden konnten – das haben Sie alles erklärt –, so relevant, dass man deshalb den historischen Vergleich mit großem Fragezeichen sehen muss? Ich sage es mal so. Das ist die erste Frage. Anschließend stelle ich noch mal eine ganz konkrete.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Reiter.

**Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO):** Ist diese Frage an mich oder an Blueprint?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, an Sie.

**Frau Dr. Müller:** An die Fachgesellschaften, bitte! Blueprint ist klar; sie haben diesen Vergleich eingereicht und werden ihn für hinreichend halten.

**Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO):** Wir haben für den indirekten Vergleich einfach auch wegen der bestmöglichen Vergleichbarkeit der Daten drei Endpunkte gewählt. Das eine war das Überleben, und das Überleben ist ja wohl der wichtigste Parameter. Das Überleben ist in dieser Propensity-Score-basierten Analyse signifikant überlegen.

**Frau Dr. Müller:** Danke, ja. Genau.

**Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO):** Dann haben wir die von Ihnen erwähnte Knochenmarkinfiltration. In einer Studie hat man natürlich alle drei oder sechs Monate eine Knochenmarkinfiltration. Aber in der Realität werden diese Untersuchungen zur Knochenmarkinfiltration im Verlauf ja nicht wirklich durchgeführt. Wie sollen wir etwas vergleichen, was oft gar nicht gemacht wird?

Nun sind wir natürlich ein Zentrum. Wir haben das sehr oft gemacht, aber wir haben halt deswegen die Tryptase dafür gewählt, weil wir wissen, dass die Tryptase, die im Serum gemessen wird, ein sehr guter Parameter sowohl für die Beurteilung der Mastzelllast als auch für das Therapieansprechen ist, und wir haben mit dem indirekten Vergleich eindeutig gezeigt, dass es unter Avapritinib eine statistisch signifikant bessere Reduktion als unter der Vergleichstherapie gibt.

Der dritte Punkt ist dann auch etwas ganz Wichtiges, was aber leider nicht akzeptiert worden ist, nämlich die Dauer der Therapie. Dauer der Therapie bedeutet natürlich auch Progression. Wenn ich in dem einen Arm zum Beispiel nur eine Dauer der Therapie von sechs Monaten und in dem anderen Arm eine Dauer der Therapie von zwei Jahren habe, dann bedeutet das natürlich, dass diejenigen Patienten, die die Therapie weiterhin bekommen, keine Progression haben. Das ist damit auch ein sehr starker indirekter Hinweis, dass tatsächlich nicht nur das Überleben, was ich am Anfang erwähnt habe, und nicht nur die Krankheitslast, sondern dann natürlich auch das progressionsfreie Überleben der Patienten indikativ eindeutig verbessert wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, Sie hatten noch eine weitere Frage.

**Frau Dr. Müller:** Für mich ist es immer noch nicht wirklich klar beantwortet. Ich sage es einmal konkret: Welche Rolle spielt aus Ihrer Sicht die Anzahl an mutierten Genen – das wurde ja von der FB Med ausführlich diskutiert – als Einflussvariable sowohl für die Prognose, für Diagnostic Value, als auch für das Therapieansprechen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Reiter.

**Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO):** Eigentlich waren wir diejenigen, die überhaupt erst entdeckt haben, dass diese zusätzlichen Genmutationen eine Rolle spielen. Diese Publikationen haben wir etwa in den Jahren 2017 bis 2019 herausgebracht. Wir sind überhaupt froh, dass es diese wichtigen genetischen Veränderungen sozusagen geschafft haben, jetzt auch prospektiv in Studien Einzug zu halten. Natürlich sind diese Gene nach wie vor Bestandteile von aktuellen klinischen Studien und in solchen retrospektiven und prospektiven Arbeiten. Wie gesagt, die ersten Publikationen zu diesen Genen gab es 2017.

Ich bin der festen Überzeugung und wir konnten auch zeigen, dass diese Gene für die Prognose eine Rolle spielen. Aber letztendlich sind Dinge wie Mastzellinfiltration und Mutationslast von KIT-D816V absolut entscheidende Parameter. Sie müssen das verstehen: Es ist ja ein ganzes Paket; das sind nicht nur einzelne Parameter, auf die wir schauen. Wir schauen auf Mastzellinfiltration, wir schauen auf die Tryptase, wir schauen auf die Allellast, wir schauen auf die Milz. Letztendlich ist es das Entscheidende, weil wir leider oftmals ein etwas heterogenes Ansprechen sehen, auch in verschiedenen Kompartimenten.

Zu den Ansprechparametern versuchen wir jetzt neue Möglichkeiten. Auch in dem Bericht sind die IWG-Kriterien erwähnt, ebenso die M-IWG-Kriterien. Wir versuchen praktisch, auch diese Ansprechparameter aktuell bestmöglich anzupassen, und haben jetzt zum Beispiel für das Avapritinib eindeutig zeigen können, dass die Knochenmarkinfiltration und die Serumtryptase die besten Parameter für das Ansprechen auf die Therapie sind. Die Mutationen spielen für das Ansprechen auch eine Rolle, aber tatsächlich nicht im statistisch signifikanten Bereich wie zum Beispiel Knochenmarkinfiltrationen und Tryptase.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, Nachfrage? Der indirekte Vergleich ist nach dem, was wir jetzt gehört haben, nicht belastbarer geworden.

**Frau Dr. Müller:** Was haben Sie gesagt, Herr Hecken?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich sagte, für mich ist der indirekte Vergleich nicht belastbarer geworden.

**Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO):** Ich verstehe da wirklich – – Ich meine – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Entschuldigung, Herr Reiter, Sie kriegen gleich wieder das Wort, wenn Sie sich melden. – Frau Müller hat eine Nachfrage, dann kommen Herr Blindzellner, die Fachberatung Medizin sowie Blueprint, und dann schauen wir weiter.

**Frau Dr. Müller:** Okay; dann wende ich mich jetzt an den pU zum selben Thema. Die FB Med hat die inadäquate Überprüfung der Balanciertheit der Covariablen kritisiert, hier eben die genannte Mutationsanalyse; Sie haben dann mit der Stellungnahme klargestellt, dass Sie die fehlenden Daten, was auch eine Frage war, in der BAT-Kohorte derart ersetzt haben, dass Sie von null Mutationen ausgegangen sind. Sie haben gesagt, es ist eine konservative Schätzung vom pU aus. Das heißt, dass der Therapieeffekt von Avapritinib mit dieser Ersetzungsstrategie eher noch unterschätzt werden würde. Können Sie dazu bitte ausführen, warum Sie das für eine konservative Ersetzungsstrategie halten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Silies.

**Frau Dr. Silies (Blueprint):** Wir haben ein Propensity-Score-Matching gemacht, die Kovariaten mit berücksichtigt und das Ganze entsprechend gewichtet. Bezüglich der Kovariaten haben wir aufgeführt, welche berücksichtigt werden konnten und welche aufgrund in den Patientenakten fehlender Daten mit hohem prognostischem Wert nicht berücksichtigt werden konnten. Das ist in den entsprechenden Komitees mit klinischen Experten diskutiert worden. Sie sind in der Analyse berücksichtigt worden. Null hängt mit der Methodik zusammen – das ist eine konservative Einschätzung –, und das Rating ist entsprechend vorgenommen worden und zeigt, dass die Analyse robust ist.

Folgendes haben wir noch einmal gemacht: Wir hatten ja hier das IPTW-Rating angesetzt, um die Vergleichbarkeit zu prüfen und sicherzustellen. Wir bzw. unsere Kollegen in den USA und

die Statistiker haben jetzt ergänzend dazu noch eine zweite Sensitivitätsanalyse gemacht, das IPTW-Rating, und damit kam auch heraus, dass die Daten robust sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, sind Sie zufrieden?

**Frau Dr. Müller:** Nein, eigentlich wurde meine Frage nicht beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Fachberatung Medizin hat auch eine Nachfrage dazu. Sollen wir die mal hören?

**Frau Dr. Müller:** Ich hätte gern eine klinische Einschätzung dazu gehabt, was null Mutationen machen, entweder von der Fachgesellschaft oder vom pU, und warum es vor diesem Hintergrund eine konservative Schätzung ist. Das habe ich bisher immer noch nicht bekommen. Es tut mir leid.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das, die Firma oder Herr Reiter? – Herr Professor Reiter.

**Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO):** Ich will dazu noch einmal sagen, dass auf der einen Seite in der Einschätzung steht, dass Dinge wie Knochenmarkinfiltration, Tryptase, Milzgröße und KIT-D816V-Mutation keine patientenrelevanten Komponenten sind, während auf der anderen Seite jetzt über diese Zusatzmutationen diskutiert wird, die seit drei Jahren überhaupt erst bekannt sind. Das sind Dinge, die es zum Beispiel für die EXPLORER-Studie noch gar nicht gab und die wir jetzt in die PATHFINDER-Studie mit eingebracht haben. Diese Dinge sind alle noch gar nicht so weit, als dass wir sie praktisch nutzten. Wir machen das zwar, aber sehr viele andere Hämatologen wissen oft gar nicht um diese Zusatzmutationen.

Ich kann es nur noch einmal sagen: Wir konnten in diesem retrospektiven Vergleich zwar für unsere eigenen Patienten aus Deutschland diese Daten liefern, aber andere beteiligte Länder konnten halt diese Daten zu den Zusatzmutationen nicht liefern. Also, ich will das nochmals zusammenfassen. Ich verstehe nicht, warum einerseits absolut wichtige Parameter der Krankheit wie Knochenmarkinfiltration, Tryptase, Mutationslast, die ja auch die Hauptkriterien für die Diagnose der Erkrankung sind, als nicht patientenrelevant bezeichnet werden und warum Sie andererseits irgendwie über die Zahl von Zusatzmutationen diskutieren müssen, für die sowohl die wissenschaftliche Relevanz gerade für das Therapieansprechen als auch die Alltagstauglichkeit, dass die entsprechende Untersuchung wirklich bei jedem Patienten routinemäßig durchgeführt wird, überhaupt noch nicht gegeben sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, oder sollen wir mal die FB Med sprechen lassen? Die hatte dazu auch eine Meldung.

**Frau Dr. Müller:** Die FB Med, ja, natürlich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die FB Med dann bitte. – Herr Kulig.

**Herr Kulig:** Frau Müller hat genau die Frage gestellt, wieso das so konservativ geschätzt ist; das wäre auch eine meiner Fragen gewesen. Wir haben ja eben gehört, dass es ein wichtiger Faktor ist. Deswegen wollen wir ihn im Modell auch berücksichtigen, um eine Strukturgleichheit herzustellen.

Der Propensity Score läuft zweistufig ab: Zuerst wird mit dem Propensity Score geschätzt, wie wahrscheinlich es ist, dass ein Patient eine entsprechende Therapie erhält. Wenn Sie jetzt, indem für fehlende Mutationswerte in der BAT-, in der Vergleichskohorte dieser Wert einfach auf null gesetzt wird, also annehmen, dass es keine Mutation ist, dann geben Sie ja schon eine falsche Annahme ins Modell und berechnen daraus den Propensity Score, mit dem Sie später gewichten. Von daher ist uns nicht klar, weshalb daraus, wie in Ihrer Stellungnahme gesagt, eine konservative Schätzung resultieren soll.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu? – Frau Silies, bitte.

**Frau Dr. Silies (Blueprint):** Das ist eine konservative Einschätzung, weil dadurch die BAT-Population besser dargestellt ist, und das Ganze ist dann im Rating noch einmal berücksichtigt worden. Wenn Sie weiter in die statistischen Hintergründe eintauchen möchten, würde ich hier ans Head Quarter, an die Statistikabteilung gehen und weitere Informationen hierzu heranholen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich Herrn Blindzellner. – Herr Blindzellner, Sie warten jetzt schon seit 12:12 Uhr.

**Herr Blindzellner:** Kein Problem; alles gut. – Ich werde einen weiteren Themenkreis anschneiden, und zwar die Safety. Unter Avapritinib wurden in den Zulassungsstudien insgesamt bei zwölf Patientinnen und Patienten in allen Dosierungen intrakranielle Blutungen identifiziert, eine Patientin bzw. ein Patient verstarb auch daran.

Meine Fragen richten sich sowohl an den pU als auch an die klinischen Stellungnehmer. Einerseits habe ich an den pU die Frage zur Pathogenese dieser Nebenwirkung, die wir so bei Midostaurin nach meiner Erinnerung nicht gesehen haben. An die Fachgesellschaft richte ich die Frage, wie man im klinischen Alltag mit dieser ja doch sehr schweren Nebenwirkung umgeht, insbesondere vor dem Hintergrund, dass kognitive Nebenwirkungen wie Konfusion und Gedächtnisstörung unter Avapritinib ebenfalls gehäuft auftreten, gleichzeitig aber auch auf das subdurale Hämatom hindeuten könnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte für den pU antworten?

**Herr Dr. Uhlenbusch (Blueprint):** Die intrakraniellen Blutungen haben natürlich in der gesamten klinischen Entwicklung eine zentrale Rolle gespielt. Im Laufe der Zeit sind dann Risikominimierungsmaßnahmen entwickelt worden, die letztlich auch eins zu eins in die europäische Zulassung übernommen worden sind. Es geht ganz zentral darum, dass Patienten mit Thrombozytenzahlen unter 50.000/ $\mu$ l nicht mit Avapritinib behandelt werden oder die Therapie, wenn sie schon läuft, unterbrochen wird.

Nach Initiierung dieser Risikominimierungsmaßnahmen gab es nur einen einzigen weiteren Fall in der PATHFINDER-Studie; aber auch dort waren die Thrombozytenwerte höher als in diesen Risikominimierungsmaßnahmen vorgesehen. Die EMA hat letztlich im zentralen Zulassungsdokument, dem EPAR, beschlossen, dass zum einen das Risiko durch die vorgelegten Unterlagen abschätzbar ist und nicht unterschätzt wird, und zum anderen, dass auch das Risiko im klinischen Alltag handhabbar ist. Natürlich sind die intrakraniellen Blutungen im Rahmen der Zulassung oder nach der Zulassungserweiterung ein ganz zentraler Punkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann das nur ergänzen. Wir hatten das ja schon beim GIST diskutiert; damals war das aufgefallen. Ich meine, wir hätten damals bei 500 Patienten irgendwie neun oder zehn Fälle mit intrakranieller Blutung gehabt – vorher waren das subdurale Hämatome –, und da sind die Maßnahmen eingezogen worden. Danach in der Beobachtung war, wenn ich es richtig erinnere, in der Safety-Population die Rate deutlich heruntergegangen.

Also, die Antwort ist Ja. Das ist ganz ernst zu nehmen, die Maßnahmen sind sehr ernst zu nehmen. Es darf nur in spezialisierten Händen behandelt werden, wenn das so ist. Dann ist es aber keine unmanagebare Komplikation mehr. Der Hauptpunkt ist, dass man alle ganz deutlich darauf hinweisen muss, dass die Sicherheitsmaßnahmen eingehalten werden müssen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Reiter.

**Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO):** Ich möchte nur noch ergänzen zu den Werten hinsichtlich der Thrombozyten, dass diese Blutungen wahrscheinlich auch dosisassoziiert waren. Sie sind also überwiegend in dem Dosisbereich von über 200 mg aufgetreten. Nachdem praktisch zwischen EXPLORER und PATHFINDER dieses Amendement eingeführt wurde, Patienten mit einer

Maximaldosis von 200 mg behandelt worden sind und dann eben diese Thrombozytengrenze eingeführt wurde, gab es eine Blutung in der PATHFINDER-Studie. Ich persönlich überblicke 16 mit Avapritinib behandelte Patienten, und wir haben mit diesem Management glücklicherweise auch noch keine Blutung gesehen.

Ich möchte ganz kurz auch noch auf die Frage bezüglich der kognitiven Defekte eingehen. Ich möchte das noch ein bisschen klinisch präzisieren. Hierbei geht es zum Beispiel um komplexe Rechenaufgaben – so testen wir auch die Patienten –, zum Beispiel 36 minus 25, oder wir fragen Patienten danach, ob das Lösen von Kreuzworträtseln und solche Dinge irgendwie schwerer fallen.

Auch hier ist es so, dass das zunächst einmal primär dosisassoziiert ist, also auch bei der höheren Dosis häufiger auftritt. Die median eingenommene Dosis von Avapritinib, bedingt auch durch die hämatologische Toxizität, beträgt etwa 100 mg, liegt also im Bereich von 100 mg, und da bewegen sich auch die meisten unserer Patienten. Und auch hier muss ich sagen: Ich habe bis jetzt glücklicherweise nur einen Patienten, bei dem wir vermuten, dass er kognitive Defekte haben könnte; aber wir haben es abgesetzt, und es hat sich nicht verändert. Ansonsten kann ich guten Gewissens berichten, dass wir unter dieser medianen Dosis von 100 mg keinen Patienten mit klinisch erkennbaren, also schweren oder auch managebaren kognitiven Effekten der Substanz hatten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage von Herrn Blindzellner und dann Frau Hegmann.

**Herr Blindzellner:** Das ist eine neue Frage; vielen Dank. Ich würde mich dann hinten anstellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann würde ich Frau Hegmann nehmen.

**Frau Hegmann:** Herr Professor Reiter, an Sie habe ich eine Frage. Wurde unter Ayvakyt aktuell schon eine Stammzelltransplantation in diesem Rahmen gemacht?

Der zweite Punkt richtet sich, glaube ich, an alle. Das ist etwas, womit ich ein ernsthaftes Problem habe, nämlich dass man die patientenrelevanten Endpunkte, die Dinge, die eigentlich dazu führen, dass man diese Erkrankung verifiziert, nicht als ein Problem anerkennt oder nicht anerkennen möchte, denn durch diese Tryptase, durch diese Knochenmarksinfiltration und auch die Probleme in der Milz und der Leber wird ja die Krankheit erst sichtbar. Also, die Probleme, die die Patienten haben, sind nicht gerade wenig, und vor allem der Weg zur Diagnose ist für die Patienten unerträglich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Reiter.

**Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO):** Ich möchte dies noch einmal aufgreifen. Wir haben vor ein paar Jahren eine weltweite Suche nach allogenen stammzelltransplantierten Patienten mit Mastrozytose durchgeführt und haben insgesamt 57 Patienten gefunden. Wir machen gerade wieder ein ähnliches Projekt in Deutschland, und wir vermuten, dass wir innerhalb der letzten zehn Jahre etwa 50 allogene stammzelltransplantierte Patienten in Deutschland haben. Ich wollte einfach auch nur nochmals sagen, dass dieser Kritikpunkt, dies sei in dem indirekten Vergleich nicht aufgegriffen worden, so nicht haltbar ist, weil es diese Patienten einfach nicht gibt.

Aber jetzt hat sich durch Midostaurin und Avapritinib diese neue Möglichkeit ergeben. Die Patienten müssen vor Stammzelltransplantation in sehr guter Remission sein, weil sie ansonsten nach Stammzelltransplantation ein sehr schnelles Rezidiv bekommen. Wir haben jetzt erstmalig überhaupt die Möglichkeit, Patienten ähnlich wie bei der akuten Leukämie mit Midostaurin und eben besonders mit Avapritinib in diese Remissionen zu bekommen, um sie stammzelltransplantieren zu können.

Wir haben jetzt hier in Mannheim zum Beispiel schon den ersten Patienten aus der PATHFINDER-Studie mit diesem Konzept – ein Patient, progredient unter Midostaurin und mit

sehr gutem Ansprechen unter Avapritinib –, den wir jetzt stammzelltransplantiert haben, dem wir jetzt auch nach der Stammzelltransplantation wieder Avapritinib geben und der aktuell krankheitsfrei, also in kompletter klinischer Remission ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das ist schon erledigt. Ich wollte Herrn Reiter nur dazu provozieren, den Patienten zu erwähnen. Das hat er schon gemacht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, alles klar. – Herr Blindzellner stellt eine neue Frage. – Bitte schön, Herr Blindzellner.

**Herr Blindzellner:** Jawohl, das geht ganz schnell.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Lassen Sie sich ruhig Zeit.

**Herr Blindzellner:** Vielleicht kommt dann noch eine. – Ich habe zunächst noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Da geht es um die Population der Studien PATHFINDER und EXPLORER; das ist mir aus der Nutzenbewertung nicht ganz klar geworden. Sie gehen jetzt von der Sicherheitspopulation mit 67 und 12 Patientinnen und Patienten aus. Mich würde interessieren, inwieweit es bei diesen Patientenzahlen Abweichungen einerseits im Hinblick auf die ITT-Population gibt, also alle Patientinnen und Patienten, die in die Studienarme mit zulassungskonformer Dosierung eingeschlossen wurden, und andererseits die Population, die Sie im Dossier als FCC RE- bzw. RACE-Population beschreiben. Also, gibt es da Patienten, die in der einen Population drin sind, in der anderen nicht, und wie sind die Zahlen konkret? Das würde mich interessieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Silies, bitte.

**Frau Dr. Silies (Blueprint):** Herr Uhlenbusch nimmt hierzu Stellung.

**Herr Dr. Uhlenbusch (Blueprint):** Ganz kurz zu den beiden Studien: In die EXPLORER-Studie sind insgesamt 86 Patienten eingeschlossen worden, die allerdings im Rahmen der weiteren Zulassung für die Sicherheitspopulation bewertet wurden. In der PATHFINDER-Studie – das ist ja der Kern Ihrer Frage – wurden insgesamt 107 Patienten eingeschlossen. Von diesen 107 Patienten haben 67 eine vorherige systemische Therapie erhalten und waren mit einer Startdosis von 200 mg behandelt worden. Das ist das, was Sie in den Unterlagen als die Safety-Population aus der PATHFINDER-Studie finden.

Die Begriffe RACE- und RE-Population kann man eigentlich synonym vergleichen; sie sind für die beiden Studien initial unterschiedlich benannt worden. Letztlich ist aber die Bedeutung hier in unserem Kontext identisch: Es sind eben die Patienten, die nach den Kriterien auswertbar sind, die einen zentralen Review der Daten beinhalten. Wie gesagt, 67 PATHFINDER-Patienten sind mit einer vorherigen systemischen Therapie behandelt worden, 47 Patienten sind eingegangen in die Wirksamkeitsbeurteilung im Rahmen der europäischen Zulassung. – Beantwortet das die Frage, oder ist noch etwas unklar?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Blindzellner, okay? – Ja; Daumen hoch. – Dann Fachberatung Medizin, zwei Fragen zum indirekten Vergleich.

**Herr Kulig:** Genau. Das waren eigentlich meine zwei Fragen, meine Wortmeldung war viel weiter oben. Ich hatte mich nur bei der Frage – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, okay, dann machen Sie es jetzt.

**Herr Kulig:** Sie haben mit Ihrer Stellungnahme einige Dinge vom indirekten Vergleich adressiert. Trotzdem bleiben jetzt doch noch einige Dinge, wie auch in der Nutzenbewertung schon ausgeführt, unklar. Deswegen habe ich zwei Nachfragen.

Einmal geht es um zeitliche Parallelität. In die Vergleichskohorte wurden die Patienten schon ab dem Jahr 2009 eingeschlossen. Bei der EXPLORER, glaube ich, begann es 2016, und dann bei PATHFINDER, der großen Studie, 2018. Inwieweit sehen Sie denn ein Problem, dass gerade

vor dem Hintergrund anderer Therapieoptionen bereits neun Jahre früher begonnen wurde, diese Vergleichskohorte zu rekrutieren, auch vor dem Hintergrund – das hatten wir eben angesprochen – von Midostaurin, das, glaube ich, 2017 eingeführt worden ist?

Ein weiteres Problem war, dass diese Vergleichskohorte in fast allen Zentren, in denen auch die Studie durchgeführt wurde, rekrutiert wurde. Da ist die Frage, wer denn in die Studien ausgewählt und wer in der Vergleichskohorte belassen wurde. Da ist uns nicht klar: Hatten die Patienten wirklich das gleiche Risiko, in die Vergleichskohorte oder in die PATHFINDER-/EXPLORER-Studie zu kommen? Sie sagen ja, das sei retrospektiv, und damit gliche es sich aus. Aber genau deswegen ist die Entscheidung schon gefallen. Hatten die Patienten also wirklich die gleiche Chance, in diesen indirekten Vergleich zu den Therapien zu kommen?

Außerdem habe ich noch eine Frage zur Balancierung. Wir finden gut, dass Sie präspezifiziert haben, wann Sie eine Balance für ausreichend halten und wann nicht. Allerdings war dies bei sieben Variablen nach Ihren prädefinierten Kriterien nicht gegeben, bei zwei war es sogar stärker nicht balanciert. Diese Variable haben Sie dann nochmals in das abschließende Propensity-Score-Modell zur Rebalancierung eingeschlossen. Das sind noch weitere sieben Variablen; so viele Ereignisse, vielleicht Todesereignisse, haben wir glücklicherweise nicht. Wenn man solch ein logistisches Regressionsmodell macht, sollte man, als Statistikerregel bekannt,  $\pi$  mal Daumen pro Variable mindestens 10 Outcomes haben. Das sehen wir hier nicht, wenn Sie neben den Propensity-Scores noch weitere sieben Variable ins Modell einbeziehen. Meine Frage dazu ist: Als wie robust schätzen Sie dieses Modell denn überhaupt mit dieser Rebalancierung ein, wie gut kann diese Rebalancierung denn die nicht vorhandene Balancierung überhaupt ausgleichen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die Frage ging primär an den pharmazeutischen Unternehmer, Frau Silies. Außerdem hat sich Herr Professor Reiter dazu gemeldet.

**Frau Dr. Silies (Blueprint):** Die erste Frage zum zeitlichen Rahmen der Studie, indirekter Vergleich: Wie Sie festgestellt haben, Herr Kulig, ist die BAT-Population aus Krankenakten über einen Zeitraum von 2009 bis 2021 erhoben worden, also auch sehr aktuell, bis zum letzten Jahr, ähnlich wie die Ava-Kohorte, die allerdings 2016 mit EXPLORER anfang. In die Avapritinib-Kohorte sind gepoolte Daten aus EXPLORER und PATHFINDER eingegangen.

Wir haben intensiv diskutiert, sowohl intern als auch mit klinischen Experten, ob man diesen Zeitraum so wählen kann. Wie Sie sich denken können, ist er vor dem Hintergrund gewählt worden, weil es sich bei der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose um eine seltene, lebensbedrohliche Erkrankung handelt und wir insofern eine entsprechende Anzahl an Patienten benötigten. Vor dem Hintergrund hat man diesen Zeitrahmen so gewählt. Für den Zeitraum von 2009 bis 2021 haben medizinische Experten bestätigt, dass sich die Versorgung mit Ausnahme von zwei Punkten, die Sie gerade genannt haben – zum einen die Einführung von Midostaurin im Jahre 2017 in Deutschland, in anderen Ländern zeitgleich oder auch später; zum anderen die Reklassifizierung der WHO –. Diese beiden Punkte sind hier zu nennen, konnten aber mit entsprechenden Reklassifizierungen mit berücksichtigt werden, sodass wir die Daten hier für robust halten. – Das zu Ihrer Frage zum Thema Zeitpunkt.

Zum Thema, welche Zentren herangezogen worden sind: Für die BAT-Kohorte sind sechs weltweit führende Exzellenzzentren herangezogen worden, davon eins auch in Deutschland. Wie Herr Professor Reiter vorhin sagte, sind über die Hälfte der Patienten in Deutschland hier rekrutiert worden, sodass die Übertragbarkeit auf die Versorgung aus unserer Sicht sichergestellt ist. Wir halten die Tatsache, dass es sich bei den Exzellenzzentren um Zentren handelt, die sowohl in EXPLORER und PATHFINDER als auch in den BAT herangezogen wurden, für einen Vorteil, denn das macht aus unserer Sicht die Gruppen vergleichbarer. Man kann hier auch davon ausgehen, dass Best Alternativ Treatment auch wirklich Best Alternativ Treatment ist, weil in den Exzellenzzentren sicherlich auch die bestverfügbaren Therapien

eingesetzt werden, sodass wir davon ausgehen, dass diese Daten robust und vergleichbar sind. – Herr Professor Reiter, wollen Sie hier übernehmen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Entschuldigung, ich erteile das Wort. Das machen Sie nicht.

**Frau Dr. Silies (Blueprint):** Entschuldigung!

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich bedanke mich für Ihre Ausführungen und gebe das Wort an Herrn Reiter.

**Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO):** Ich würde gerne zwei Dinge sagen. Erstens. Ich als Kliniker empfinde die Tatsache, dass man für die Vergleichstherapie aus einer begrenzten Zahl an Zentren für die Studien rekrutiert hat, eigentlich als ganz große Stärke dieses Ganzen, sodass es eben nicht so ist, dass Patienten an Dutzenden von verschiedenen Zentren mit komplett unterschiedlichen Behandlungsprotokollen und vielleicht auch ohne die notwendige Expertise behandelt wurden. Also, ich empfinde das als absolute Stärke.

Zweitens. Wir haben gerade erst kürzlich mehrere Arbeiten publiziert, in denen wir alle diese Dinge bei Midostaurin schon zeigen konnten: wie wichtig Ansprechen ist, wie wichtig molekulares Ansprechen ist. Ich denke eigentlich, dass man bei einer gleichen Therapie die Dinge auch für solch eine neue Substanz nicht alle noch einmal in extenso zeigen muss. Inzwischen wissen wir aber, wie wichtig alle diese Dinge sind.

Die Frage hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs ist absolut berechtigt. Wir haben kürzlich eine Arbeit im JCO mit einem ähnlichen retrospektiven Vergleich publiziert, mit Midostaurin vs. Cladribine, und waren selber aufgrund dessen, dass wir natürlich ein Zentrum sind, an das Patienten von anderen Zentren geschickt werden, überrascht, wie viele Patienten zum Beispiel in anderen Zentren eben schon mit Cladribine oder auch Midostaurin vortherapiert waren. Wir waren wirklich überrascht, dass es bei Weitem nicht so ist, wie Sie natürlich denken, dass im BAT-Arm sozusagen alle Patienten nur aus den Jahren 2005 vielleicht bis 2018 sind. Vielmehr befinden sich im BAT-Arm sehr viele Patienten, die auch bis zum heutigen Tag einfach diese BAT-Therapien erhalten.

Ebenso sehen wir, dass wir in dem BAT-Arm 141 Patienten hatten. Zur Auswertung kamen aber 222 Therapielinien, also sogenannte Lines of Therapy. Wir waren sehr vorsichtig, alle diese Daten zu interpretieren, ob die entsprechende Substanz als Vergleichstherapie in First Line angewendet wurde, in Second Line oder Third Line angewendet wurde. Also, wir haben wirklich alles versucht, um diesen berechtigten Einwand des möglichen Bias über den Einschluss – das gebe ich voll zu – zu vermeiden. Was ich Ihnen aber auch sagen kann: Wenn wir zum Beispiel mit Cladribine therapierte Patienten von heute mit denen von vor 10 oder 15 Jahren vergleichen, so sind die Ergebnisse mitnichten besser. Also, es ist nicht so, dass man im gleichen Therapiearm heute besser als früher ist. Früher waren die Ärzte auch nicht schlecht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich Frau Müller zu den Zentren. – Bitte schön, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Es ging nicht darum, dass wir irgendwie Zweifel daran haben, dass es am besten ist, die Patienten in spezialisierten Zentren zu behandeln, weil man bei einer solchen Erkrankung, die oft sehr spät oder zu spät diagnostiziert wird, spezialisierte Zentren braucht. Die Frage, die für mich auch jetzt noch nicht wirklich beantwortet ist, war: Besteht nicht, wenn Sie Avapritinib-Studien als Option und parallel den bisherigen Standard BAT haben, bei dem es keine Zulassung gibt, gerade dann, wenn die alle an einem Zentrum sind, nicht die Gefahr, dass man eher diejenigen Patienten, bei denen man sich vielleicht noch mehr erhofft, in die einarmige Studie hineinbringt und ihnen das wirksamste Verum-Arzneimittel gibt, während man BAT – wie gesagt, alles Off Label; ich will das jetzt nicht alles auffächern: andere TKIs, zytoreduktive Therapie, Hydroxyurea – eher denjenigen gibt, die ohnehin eine schlechtere Chance haben, gerade weil Sie sich so gut auskennen?



Wenn das auch nur ansatzweise in der Zeit möglich war, als beides zur Verfügung stand, dann gibt es ein Problem mit der Interpretierbarkeit dieses zugegebenermaßen sehr großen Effektes beim Gesamtüberleben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Reiter.

**Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO):** Ja, ich möchte dazu nur noch einmal erinnern, dass wir zum Beispiel in Deutschland in die PATHFINDER-Studie sowieso nur Patienten in der Second-Line-Therapie einbringen durften. Wir durften die Patienten in der First Line gar nicht einbringen. Das heißt, diese Frage hat sich gar nicht gestellt. Die Patienten sind gekommen und waren schon entweder mit Cladribin oder Midostaurin vorthapiert, und wir haben ja nur drei Therapien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Richtig.

**Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO):** Natürlich gebe ich, wenn ich jetzt Avapritinib habe, einem Patienten, der vorher Midostaurin hatte, nicht Cladribin. Erstens ist es nicht zugelassen, zweitens wird es schon seit 20 Jahren verwendet. Zudem wissen wir aus unseren eigenen Daten, dass Cladribin sehr viel schlechter ist als Midostaurin und natürlich konsequenterweise auch sehr viel schlechter als Avapritinib. Also, ich will es Ihnen nur noch einmal klar sagen: In Deutschland durften wir nur Patienten in Zweitlinientherapie in die Studie einbringen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hegmann.

**Frau Hegmann:** Ich möchte auch noch etwas dazu sagen. Es heißt ja in dem Text auch: nach einer vorherigen systemischen Therapie. Da müsste man vielleicht noch viel weiter zurückgehen und nachfragen: Was soll als Vortherapie gelten? Ist es jetzt Cladribin, ist es Midostaurin, oder sind es all die Sachen, die als Intervention schon in der Vergangenheit gegeben wurden, oder setzen wir das Pferd auf einen ganz anderen Zweig ab? Das ist halt zu berücksichtigen. Gerade bei Mastrozytose ist es äußerst wichtig, dass die Patienten an diesen richtigen Zentren implementiert werden, angebunden sind und dass dort auch eine genaue Übersicht über Vortherapien überhaupt gemacht wird, dass das alles aufgelistet ist, sodass man wirklich weiß, wer wo hineingehört.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, aber es ist jetzt doch hinlänglich häufig gesagt worden, dass wir in Deutschland Gott sei Dank in der Situation sind – Herr Professor Reiter hat das auch mehrfach sehr überzeugend ausgeführt –, dass wir hier eine sehr hohe Spezialisierung haben. Insofern gehe ich davon aus, dass das Petikum, das Sie hier jetzt verfolgen, dann auch in der Behandlungsrealität gewährleistet ist.

Jetzt habe ich Herrn Blindzellner, und dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zusammenzufassen.

**Herr Blindzellner:** Ich habe noch zwei Fragen an Herrn Reiter, einerseits zu dem, was Sie eben sagten. Zumindest nach meiner Erinnerung mussten sich die Patientinnen und Patienten, die in die BAT-Kohorte eingeschlossen worden sind, ebenfalls in der zweiten Therapielinie befinden, also nach einer systemischen Vortherapie. Also, der Punkt von Frau Müller ist, glaube ich, weiterhin relevant oder dadurch nicht entkräftet.

Und meine zweite Frage noch: Sie sprachen vorhin, als Sie auf den indirekten Vergleich in der Nutzenbewertung eingingen, von „wir“. Waren Sie an der Erstellung des indirekten Vergleichs für die Nutzenbewertung beteiligt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Reiter.

**Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO):** Die zweite Frage müssen Sie mir dann noch einmal kurz erläutern.

In diesem indirekten Vergleich haben wir wegen dieser schwierigen Diskussion praktisch die First-Line-Therapien, Second-Line-Therapien und Third-Line-Therapien verglichen. Das heißt,

für Avapritinib ist es entsprechend der Zahl der Patienten eingegangen. In dem Avapritinib-Arm, meine ich, waren es 176 Patienten, und da wussten wir dann natürlich, dass ein gewisser Teil dieser Patienten eine First-Line-Therapie Avapritinib hat und ein gewisser Teil eine Second- oder auch eine Third-Line-Therapie Avapritinib hat. Wir haben dann diese einzelnen Linien mit der entsprechenden Linie der BAT-Therapie verglichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Blindzellner.

**Herr Blindzellner:** Vielleicht kann der pharmazeutische Unternehmer dazu auch noch einmal etwas sagen, denn die First-Line-Therapie ist ja in Deutschland gar nicht zugelassen, und meines Erachtens wurden ja nur die – –

**Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO):** Nein! Entschuldigung, ich habe jetzt gesagt, für Avapritinib; ich dachte, dass es für BAT klar ist. Für BAT haben wir dann eben gesagt, ob es First-Line-Therapie, Second-Line-Therapie oder Third-Line-Therapie ist. Midostaurin ist ja als First-Line-Therapie zugelassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja.

**Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO):** Und Cladribin war leider nicht zugelassen, aber es wurde natürlich trotzdem in der Praxis sehr häufig verwendet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Blindzellner.

**Herr Blindzellner:** Ich weiß nicht, ob wir das aufklären können. Das klingt jetzt für mich so, als würden in diesem indirekten Vergleich unterschiedliche Linien miteinander verglichen, was ich mir, ehrlich gesagt, nicht vorstellen kann.

**Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO):** Nein, nur die gleichen Linien. Es sind drei Linien. Immer die gleichen Linien wurden verglichen, immer die First-Line-Therapie mit der First-Line-Therapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt bin ich hinlänglich verwirrt. – Pharmazeutischer Unternehmer, Frau Silies.

**Frau Dr. Silies (Blueprint):** Es gibt derzeit in der fortgeschrittenen systemischen Therapie nur zwei zugelassene Therapien, zum einen das Midostaurin ohne eine Angabe in dem Label, ob erste, zweite oder dritte Linie, und zum anderen Avapritinib nach vorheriger systemischer Therapie. Das sind die Therapien, die in den Leitlinien als Therapien eingesetzt werden. Zugelassen ist davon nur Midostaurin; die anderen werden gemäß Leitlinien in Deutschland eingesetzt. Sie sprachen auf Deutschland an; da ist nur Aynakyt als Systemic Therapy zugelassen. – Ja, das ist korrekt, nicht nur in Deutschland. Die EMA hat Avapritinib als „After prior systemic Therapy“ in der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose zugelassen; das gilt für alle europäischen Länder. – Welche Frage war noch offen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller hat jetzt zu Recht eingewandt und hat das auch im Chat geschrieben: Wir bewerten hier aber konkret Second Line. Das ist eben der entscheidende Punkt, der jetzt so ein bisschen zu diesem Kuddelmuddel geführt hat.

**Frau Dr. Silies (Blueprint):** Ja. Vielleicht kann ich hier mit einer Information dazu beitragen, wenn ich darf, Herr Professor Hecken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ja, gerne. Und dann dürfen Sie auch sofort zusammenfassen.

**Frau Dr. Silies (Blueprint):** Das mache ich auch gerne. – Verglichen wird in der First Line vor dem Hintergrund, dass die FDA Avapritinib auch in der First Line zugelassen hat, also ohne eine Spezifizierung der Linien. Das heißt, hier gibt es einen Unterschied zwischen FDA- und EMA-Zulassung. Im Ava-Dossier haben wir ausschließlich die Patienten after crisis systemic therapy, also nach vorheriger systemischer Therapie mit einer Starkdosis 200 mg dargestellt, sodass das indikationskonsistent ist, was wir im Dossier dargestellt haben. – Beantwortet das die Fragen vollständig?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, Herr Blindzellner? – Ich glaube, wir kriegen es nicht mehr auseinandergefummelt. Ich befürchte, das wird den Rahmen sprengen. – Okay.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, noch einmal kurz aus seiner Sicht zusammenzufassen.

**Frau Dr. Silies (Blueprint):** Gerne mache ich das. Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Wir haben gehört, dass die fortgeschrittene systemische Mastozytose selten vorkommt. In Deutschland gehen wir von aktuell 400 bis 500 Patienten aus, die an der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose leiden. Die Krankheit ist lebensbedrohlich und führt unbehandelt innerhalb kurzer Zeit zum Tod. Aktuell sind die Therapieoptionen, wie wir gerade ausführlich diskutiert haben, sehr limitiert. Der medizinische Bedarf bleibt sehr hoch.

Mit Avapritinib gibt es eine neue Therapieoption zur Behandlung der Patienten mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose, die eine hohe Gesamtansprechrate zeigt und die Patienten in Deutschland länger leben lässt. Unter der Avapritinib-Behandlung zeigt sich eine Verbesserung der krankheitsbedingten Symptomatik, des allgemeinen Gesundheitszustandes und damit einhergehend der Lebensqualität der Patienten.

Wir haben hier ausführlich über die aus unserer Sicht patientenrelevanten Endpunkte wie Serumtrypsinase, Organinfiltration der Mastzellen usw. diskutiert. Das Sicherheitsprofil ist unter Berücksichtigung der Gesamtsituation gut handhabbar. Darüber haben wir auch im Zusammenhang mit Nebenwirkungen wie Thrombozytopenien und kognitiven Störungen gesprochen.

Zusammenfassend bietet Avapritinib mit der Einnahme von einer Filmtablette pro Tag eine zielgerichtete, hochwirksame Therapieoption auch nach vorangegangener systemischer Therapie für Advanced-SM-Patienten mit deutlicher Verbesserung der Mortalität, Morbidität und Lebensqualität.

Vielen Dank für die gute und konstruktive Diskussion. Zu den zwei Punkten, die ich zum indirekten Vergleich als offengeblieben notiert habe, reiche ich gern vom Statistiker zwei Informationen nach, wenn das hier gewünscht und erlaubt ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Silies. Erlaubt ist alles, erwünscht auch. Wir sind nur zeitlich insoweit limitiert, als dass, wenn Sie noch etwas nachreichen wollten, es dann bis zum Ende der Woche hier sein müsste.

Herzlichen Dank für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank an alle, die sich an dieser Diskussion beteiligt haben. Wir werden das zu wägen haben, was hier besprochen worden ist. Damit beende ich diese Anhörung und verabschiede mich von allen, die nicht mehr weiter an den Anhörungen teilnehmen.

Schluss der Anhörung: 13:08 Uhr