

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

gemäß § 35a Absatz 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Avapritinib (D-1011)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses  
am 6. Mai 2024  
von 15:30 bis 16:25 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Silies

Frau Dr. Haeger

Herr Dr. von Poblitzki

Herr Herold

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

Herr PD Dr. Panse

Herr Prof. Dr. Reiter

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

Herr PD Dr. Siebenhaar

Angemeldeter Einzelsachverständiger:

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Meyer

Herr Veit

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:30 Uhr

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Symptomatik und einer beträchtlichen Verbesserung der Lebensqualität bei guter Verträglichkeit und Sicherheit.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Herold (Blueprint Medicines GmbH):** Ich würde gerne zum SF-12 sagen: In der Tat, wir hatten Time-to-Event-Analysen für den SF-12 vorgelegt. Wir haben zur Stellungnahme den Anteil an Respondent für die PP-Population sowie die Intention-to-treat-Population nachgereicht, und wir sehen bei beiden statistisch signifikante Effekte für Avapritinib, was auf die Zielgerichtetheit der Therapie zurückzuführen ist.

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

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

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

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

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

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

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

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

**Frau Teupen (Patientenvertretung):** Ja, vielen Dank.

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

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

**Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO):** Ich versuche, mich ganz kurzzufassen. Es ist so: Wir mussten da schon einen Kompromiss schließen. Es mag nicht jeder Patient seinen kompletten Körper fotodokumentieren lassen. Wir haben mit dem Fragebogen natürlich versucht, das bestmöglich abzudecken, und haben letztendlich diese Fotodokumentation erhalten. Ich war sehr froh, dass das auf freiwilliger Basis geschehen ist. Eine Pflicht wäre unter Umständen ein Grund dafür, dass ein Patient nicht in die Studie aufgenommen werden möchte. Ich finde, es war sehr wohlüberlegt, es anhand der Fragebögen möglichst umfassend zu erfassen, die Bilddokumentation aber freiwillig zu stellen. Wir haben diese von mindestens von 50 Prozent der

Patienten. Da zeigt sich die Besserung auch. Ich habe das eigentlich als ziemlich patientenfreundlich empfunden, muss ich sagen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Alle anderen biologischen Parameter wie Mastzellinfiltration im Knochenmark, Mutationslast im Knochenmark sind aufgrund der geringen Infiltration bei der indolenten systemischen Mastozytose leider nicht so gut verwertbar, wie wir das bei der fortgeschrittenen



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ich habe dann noch eine kurze andere Nachfrage.

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

Was die Tryptase aber widerspiegeln kann, ist ein Wirkungsverlust einer Therapie. Wenn Sie einen kontinuierlichen Abfall haben und im Verlauf wieder einen Anstieg hätten, dann geht das manchmal einer Symptomlastverstärkung, die dann damit einhergeht, voraus oder wieder parallel. Das bedeutet, dass man sie schon auch zur Therapiesteuerung nutzt. Aber wenn Sie heute eine Tryptase von 8 haben, um jetzt mal irgendwas zu sagen, und beim nächsten Mal

hätten Sie eine von 12, dann würde das keine Änderung der Therapiesteuerung in irgendeiner Weise hervorrufen. Wenn wir aber von 8 auf 28 gehen und danach auf 58, dann wissen wir, dass irgendetwas im Busch ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön.

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

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

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

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

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

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

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

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

**Frau Gisbert-Miralles:** Nein, danke schön. Diese Frage ist geklärt. – Ich habe noch eine Frage an den pU zum SF-12. Mit der schriftlichen Stellungnahme reichen Sie für den SF-12 eine Responder-Analyse zur Verbesserung um größer gleich 15 Prozent der Skalenspannweite nach. Sie geben an, dass die Responder-Schwelle beim Physical Component Summary bei 9,1 Punkten liegt und beim Mental Component Summary bei 8,5 Punkten. Wie haben Sie diese

Responder-Schwelle abgeleitet? Haben Sie die Rohwerte vom SF-12 verwendet, oder haben Sie eine Normierung auf eine Referenzpopulation vorgenommen?

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

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

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

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

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

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

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

**Frau Gisbert-Miralles:** Ja, vielen Dank.

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

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

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

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

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

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

**Frau Dr. Weckwerth (KBV):** Vielen Dank.

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

**Frau Dr. Göppel (GKV-SV):** Guten Tag! Ich habe noch eine Frage an die Kliniker zur Hautsymptomatik. Wie viele Patienten leiden unter Juckreiz? Sie hatten jetzt schon zu der Pigmentstörung ausgeführt; aber uns würde interessieren, wie viele direkt von Juckreiz betroffen sind.

**Herr PD Dr. Siebenhaar (Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Allergieforschung IFA):** Das kann ich gerne ergänzen. Es gibt nicht so ganz gute Studien dazu. Unserer Erfahrung

nach und wenn wir in die Reported Outcomes gucken, sind das ungefähr 60 Prozent, die unter so starkem Juckreiz leiden, dass er sie in ihrem Alltag beeinträchtigt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zusammengefasst: Avapritinib bietet mit der Einnahme von einer Filmtablette pro Tag die erste zielgerichtete, krankheitsmodifizierende, hoch wirksame Therapieoption für ISM-Patienten mit mittelschweren bis schweren Symptomen, die bislang nicht ausreichend kontrolliert werden konnten, mit einer beträchtlichen Verbesserung der Symptomatik und einer

beträchtlichen Verbesserung der Lebensqualität bei guter Verträglichkeit und Sicherheit. – Ich danke Ihnen für die gute und konstruktive Diskussion.

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

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

Schluss der Anhörung: 16:25 Uhr