

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Avapritinib (AYVAKYT[®])

Blueprint Medicines (Germany) GmbH als örtlicher
Vertreter des Zulassungsinhabers Blueprint Medicines
(Netherlands) B. V.

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 20.12.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Avapritinib (gekürzte Version der in Modul 4 dargestellten Tabelle)	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ASM	aggressive systemische Mastozytose (engl.: aggressive systemic mastocytosis)
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	engl.: Best Supportive Care
B. V.	niederländische Gesellschaft mit beschränkter Haftung (nl.: besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid)
bzw.	beziehungsweise
CLcr	Kreatinin-Clearance
CMQ	engl.: Customized MedDRA Queries
CTCAE	engl.: Common Terminology Criteria for Adverse Events
DACH	Deutschland, Österreich und Schweiz
EG	Europäische Gemeinschaft
EQ-5D-5L	European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI	gastrointestinal
GIST	gastrointestinale Stromatumore
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Halbs.	Halbsatz
HR	engl.: Hazard Ratio
ICD-10-GM-Code	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (engl.: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Version 10 German Modification)
inkl.	inklusive

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ISM	indolente systemische Mastozytose (engl.: indolent systemic mastocytosis)
ISM-SAF	engl.: Indolent Systemic Mastocytosis Standard Assessment Form
KI	Konfidenzintervall
LS	kleinste Quadrate (engl.: least square)
MCL	Mastzellleukämie (engl.: mast cell leukemia)
MC-QoL	engl.: Mastocytosis Quality of Life Questionnaire
MCS	mentale Domäne des SF-12 (engl.: Mental Component Score)
mg	Milligramm
MWD	Mittelwertdifferenz
Nr.	Nummer
ONG	obere Normgrenze
Pbo	Placebo
PCS	physische Domäne des SF-12 (engl.: Physical Component Score)
PDGFRA	Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (engl.: platelet-derived growth factor receptor alpha)
PGIC	engl.: Patients' Global Impression of Change
PGIS	engl.: Patients' Global Impression of Symptom Severity
PP	engl.: Per Protocol
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (engl.: Randomized Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko
SF-12	engl.: Twelve-item Short Form Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SM	systemische Mastozytose (engl.: systemic mastocytosis)
SM-AHN	systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (engl.: systemic mastocytosis with associated hematologic neoplasm)
SSM	schwelende systemische Mastozytose (engl.: smouldering systemic mastocytosis)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TSS	Gesamtsymptom-Score

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
VAS	visuelle Analogskala
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl.: World Health Organization)
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Blueprint Medicines (Germany) GmbH
Anschrift:	c/o Unicorn Workspaces Kaufingerstraße 24 80331 München Deutschland
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Blueprint Medicines (Netherlands) B. V.
Anschrift:	Gustav Mahlerplein 2 1082 MA Amsterdam Niederlande
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Avapritinib
Handelsname:	AYVAKYT®
ATC-Code:	L01EX18
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	43333
Pharmazentralnummer (PZN)	16742502 (300 mg Avapritinib) 16742494 (200 mg Avapritinib) 16742488 (100 mg Avapritinib) 17531380 (50 mg Avapritinib) 17531397 (25 mg Avapritinib)
ICD-10-GM-Code	D47.0: Indolente systemische Mastozytose
Alpha-ID	I116205: Indolente systemische Mastozytose
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
AYVAKYT ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen indiziert, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann (siehe Abschnitt 5.1). ^b	11.12.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Der Wortlaut von Abschnitt 5.1 kann der Fachinformation von Avapritinib (AYVAKYT [®]) entnommen werden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
AYVAKYT ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen, indiziert.	24.09.2020
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.	24.03.2022
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann.	nicht zutreffend ^c
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.</p> <p>c: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit Orphan Drug Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Bei Avapritinib handelt es sich, entsprechend der Verordnung der EG Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Oktober 1999, um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug). Die Europäische Kommission erklärte Avapritinib zur Behandlung der Mastozytose am 26. Oktober 2018 (EU/3/18/2074) zu einem Orphan Drug. Dieser Orphan Drug Status wurde am 24. März 2022 sowie am 11. Dezember 2023 erneut bestätigt.

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung aufgrund des Orphan Drug Status des Arzneimittels als belegt, sodass Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT nicht vorgelegt werden müssen. Daher wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Avapritinib keine zVT bestimmt. Ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV mit dem G-BA hat am 24. Juni 2020 im Rahmen der Vorbereitungen des Nutzendossiers stattgefunden (Beratungsanforderung: 2020-B-097).

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Avapritinib im zu bewertenden Anwendungsgebiet wird auf Basis der Zulassungsstudie PIONEER (BLU-285-2203) abgeleitet. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird der zweite Teil (RCT-Part) der Studie PIONEER herangezogen und die Daten der PP-Population verwendet. Die Ergebnisse werden in Tabelle 1-7 zusammengefasst und das Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt eingeschätzt. Die zur Zusatznutzenableitung herangezogenen Ergebnisse beruhen auf dem präspezifizierten Datenschnitt vom 23. Juni 2022 (Teil 2 der Studie PIONEER). Die ausführliche Darstellung aller Ergebnisse ist Modul 4A zu entnehmen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Avapritinib (gekürzte Version der in Modul 4 dargestellten Tabelle)

Nutzendimension/ Endpunkt	Effektschätzer	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Avapritinib 25 mg + BSC vs. Pbo + BSC)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität			
Krankheitsspezifische Symptomatik gemäß ISM-SAF			
<i>Anteil der Patienten mit einer Reduktion des TSS des ISM-SAF im Vergleich zur Baseline</i>			
≥ 50 %ige Reduktion TSS	RR	3,67 [1,52; 8,82]; 0,004	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
≥ 30 %ige Reduktion TSS	RR	1,67 [1,10; 2,55]; 0,017	
≥ 15 %ige Reduktion TSS der Skalenspannweite (≥ 16,5 Punkte)	RR	1,50 [0,98; 2,31]; 0,065	
GI-Domäne (≥ 4,5 Punkte)	RR	0,98 [0,67; 1,42]; > 0,999	
Haut-Domäne (≥ 4,5 Punkte)	RR	1,97 [1,30; 2,98]; 0,001	
neurokognitives Symptomcluster (≥ 4,5 Punkte)	RR	1,25 [0,82; 1,91]; 0,296	
Serum-Tryptasekonzentration			
Veränderung der Serum- Tryptasekonzentration im Vergleich zur Baseline	ΔLS-MWD Hedges'g	-36,58 [-48,73; -24,44]; < 0,0001 -0,80 [-1,14; -0,49]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit ≥ 50 %iger Reduktion der Serum-Tryptase- konzentration im Vergleich zur Baseline	RR	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht belegt
KIT-D816V-Mutationslast			
Veränderung der KIT- D816V-Mutationslast im Blut im Vergleich zur Baseline	ΔLS-MWD Hedges'g	-1,22 [-1,83; -0,60]; < 0,001 -0,54 [-0,87; -0,22]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit ≥ 50 %iger Reduktion der KIT-D816V-Mutationslast im Blut im Vergleich zur Baseline	RR	11,42 [4,15; 31,43]; < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension/ Endpunkt	Effektschätzer	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Avapritinib 25 mg + BSC vs. Pbo + BSC)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mastzellen im Knochenmark			
Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark zur Baseline	Δ LS-MWD Hedges'g	-1,47 [-4,66; 1,73]; 0,366 -0,13 [-0,46; 0;19]	Zusatznutzen nicht belegt
Anteil der Patienten mit ≥ 50 %iger Reduktion der Mastzellen im Knochenmark	RR	2,36 [1,37; 4,06]; 0,002	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
EQ-5D-5L VAS			
≥ 15 % der Skalenspann- weite der EQ-5D-5L VAS zur Baseline	RR	3,42 [1,53; 7,63]; 0,003	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Schwere der Erkrankung gemäß PGIC			
<i>Anteil der Patienten mit einer Veränderung</i>			
Gesamteinschätzung der Veränderungen durch den Patienten (Anteil der Patienten, die zu Studienende \geq Stufe 5, zum Ausgangswert, erreicht haben)	RR	2,35 [1,40; 3,94]; 0,001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Grad der Veränderung	RR	4,69 [0,50; 43,81]; 0,175	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere der Erkrankung gemäß PGIS			
≥ 15 % der Skalenspannweite des PGIS zur Baseline	RR	1,61 [1,12; 2,33]; 0,011	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
BSC Gebrauch			
Anteil an Patienten mit einem verringerten Gebrauch von BSC	RR	1,92 [0,94; 3,94]; 0,074	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension/ Endpunkt	Effektschätzer	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Avapritinib 25 mg + BSC vs. Pbo + BSC)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mastozytose auf der Haut			
<i>Veränderung der Mastozytose auf der Haut im Vergleich zur Baseline</i>			
am stärksten betroffene Körperregion	Δ LS-MWD Hedges'g	-3,82 [-7,37; -0,26]; 0,036 -0,50 [-1,06; 0,03]	Zusatznutzen nicht belegt
hinterer Oberschenkel	Δ LS-MWD Hedges'g	-1,90 [-6,36; 2,56]; 0,397 -0,20 [-0,75; 0,34]	
hinterer Torso	Δ LS-MWD Hedges'g	-2,26 [-7,56; 3,04]; 0,397 -0,20 [-0,75; 0,34]	
vorderer Oberschenkel	Δ LS-MWD Hedges'g	-1,02 [-6,46; 4,42]; 0,710 -0,09 [-0,63; 0,45]	
vorderer Torso	Δ LS-MWD Hedges'g	-4,46 [-7,59; -1,34]; 0,006 -0,66 [-1,24; -0,13]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
MC-QoL			
<i>Veränderung des MC-QoL im Vergleich zur Baseline</i>			
Gesamtscore	Δ LS-MWD Hedges'g	-10,80 [-16,26; -5,34]; < 0,001 -0,54 [-0,88; -0,22]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
SF-12			
<i>> 15 % der Skalenspannweite</i>			
PCS (9,1 Punkte)	HR	1,645 [1,018; 2,656]; 0,0419	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
MCS (8,5 Punkte)	HR	1,217 [0,784; 1,891]; 0,3810	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension/ Endpunkt	Effektschätzer	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Avapritinib 25 mg + BSC vs. Pbo + BSC)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
Sicherheit				
Unerwünschte Ereignisse				
Jegliche UE	RR	1,002 [0,921; 1,090]; 0,971	kein Schaden	
SUE	RR	0,409 [0,148; 1,128]; 0,084		
nicht-schwere UE (CTCAE-Grad ≤ 2)	RR	1,018 [0,930; 1,114]; 0,698		
schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	RR	1,012 [0,568; 1,802]; 0,969		
UE, die zum Therapieabbruch führen	RR	0,545 [0,035; 8,570]; 0,666		
UE, die zum Tod führen	RR	n.a. [n.a.; n.a.]; n.a.		
UESI				
UESI – kognitive Effekte	RR	0,726 [0,167; 3,150]; 0,669		
schwerwiegende UESI – kognitive Effekte	RR	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.		
nicht-schwere UESI (CTCAE-Grad ≤ 2) – kognitive Effekte	RR	1,089 [0,205; 5,794]; 0,920		
schwere UESI (CTCAE- Grad ≥ 3) – kognitive Effekte	RR	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.		
UESI – intrakranielle Blutungen	RR	n.a. [n.a.; n.a.]; n.a.		
schwerwiegende UESI – intrakranielle Blutungen	RR	n.a. [n.a.; n.a.]; n.a.		
nicht-schwere UESI (CTCAE-Grad ≤ 2) – intrakranielle Blutungen	RR	n.a. [n.a.; n.a.]; n.a.		
schwere UESI (CTCAE- Grad ≥ 3) – intrakranielle Blutungen	RR	n.a. [n.a.; n.a.]; n.a.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension/ Endpunkt	Effektschätzer	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Avapritinib 25 mg + BSC vs. Pbo + BSC)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Ödeme CMQ			
Ödeme CMQ	RR	2,315 [1,138; 4,710]; 0,021	
schwerwiegende Ödeme CMQ	RR	n.a. [n.a.; n.a.]; n.a.	
nicht-schwere Ödeme CMQ (CTCAE-Grad ≤ 2)	RR	2,315 [1,138; 4,710]; 0,021	
schwere Ödeme CMQ (CTCAE-Grad ≥ 3)	RR	n.a. [n.a.; n.a.]; n.a.	
Ödeme CMQ, die zum Therapieabbruch führen	RR	n.a. [n.a.; n.a.]; n.a.	
Datenschnitt 23. Juni 2022			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Morbidität**Krankheitsspezifische Symptomatik gemäß ISM-SAF**

Für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion des TSS um $\geq 50\%$ (RR [KI-95 %]: 3,67 [1,52; 8,82]; $p = 0,004$) sowie um $\geq 30\%$ (RR [KI-95 %]: 1,67 [1,10; 2,55]; $p = 0,017$) konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Avapritinib + BSC gezeigt werden. Die Analyse der Patienten mit einer $\geq 15\%$ igen Reduktion der Skalenspannweite zeigte zudem für die Haut-Domäne einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Avapritinib + BSC (RR [KI-95 %]: 1,97 [1,30; 2,98]; $p = 0,001$).

Veränderungen der Serum-Tryptasekonzentration

Für die mittlere Veränderung der Serum-Tryptasekonzentration zeigte sich ein statistisch signifikanter und zudem klinisch relevanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC (Δ LS-MWD [95 %-KI]: -36,58 [-48,73; -24,44]; $p < 0,0001$; Hedges'g [95 %-KI]: -0,80 [-1,14; -0,49]).

Eine $\geq 50\%$ ige Reduktion der „Serum-Tryptasekonzentration“ trat bei 53,7 % (66/123) der Patienten im Avapritinib + BSC-Arm auf. Im Gegensatz dazu konnte in diesem Zeitraum bei keinem Patienten im Pbo + BSC-Arm die Serum-Tryptasekonzentration um $\geq 50\%$ reduziert werden, eine Auswertung war daher nicht möglich.

Veränderungen der KIT-D816V-Mutationslast im Blut

Für die mittlere Veränderung der KIT-D816V-MAF im Blut zeigte sich ein statistisch signifikanter und zudem klinisch relevanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC (Δ LS-MWD [95 %-KI]: -1,22 [-1,83; -0,60]; $p < 0,001$; Hedges'g [95 %-KI]: -0,54 [-0,87; -0,22]).

Eine ≥ 50 %ige Reduktion der KIT-D816V-MAF im Blut konnte in 68,0 % (70/103) der Patienten, die mit Avapritinib + BSC behandelt wurden und nur in 6,6 % (4/61) der Patienten, die mit Pbo + BSC behandelt wurden, erzielt werden. Hierbei lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Avapritinib + BSC vor (RR [KI-95 %]: 11,42 [4,15; 31,43]; $p < 0,0001$).

Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark

Im Verlauf der Studie nahm der Anteil der Mastzellen im Knochenmark sowohl im Avapritinib + BSC-Arm als auch im Pbo + BSC-Arm ab. Für den Endpunkt Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Eine ≥ 50 %ige Reduktion der Aggregate konnte im Avapritinib + BSC-Arm für 51,6 % (47/91) der Patienten und im Pbo + BSC-Arm für 24,1 % (13/91) der Patienten erreicht werden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Avapritinib + BSC (RR [KI-95 %]: 2,36 [1,37; 4,06]; $p = 0,002$).

EQ-5D-5L VAS

Bei 30,1 % (37/123) der Patienten im Avapritinib + BSC-Arm und bei 9,0 % (6/67) der Patienten im Pbo + BSC-Arm kam es zu einer ≥ 15 %igen Verbesserung der EQ-5D-5L VAS von Baseline bis zu C7D1. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Avapritinib + BSC (RR [KI-95 %]: 3,42 [1,53; 7,63]; $p = 0,003$).

Schwere der Erkrankung gemäß PGIC/PGIS

Der Anteil der Patienten mit einer mindestens moderaten (≥ 5) Verbesserung der Gesamteinschätzung der Veränderung durch den Patienten bis zu C7D1 war statistisch signifikant zugunsten von Avapritinib + BSC (RR [KI-95 %]: 2,35 [1,40; 3,94]; $p = 0,001$). Für die ≥ 15 %ige Verbesserung der Skalenspannweite des Grads der Veränderung konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden.

Für den Anteil der Patienten mit einer ≥ 15 %igen Verbesserung des PGIS von Baseline bis zu C7D1 (RR [KI-95 %]: 1,61 [1,12; 2,33]; $p = 0,011$) traten statistisch signifikante Behandlungseffekte zugunsten von Avapritinib + BSC auf.

Veränderung im Gebrauch von BSC

Im Avapritinib + BSC-Arm wurde der Gebrauch von BSC bei 23,6 % (29/123) der Patienten und im Pbo + BSC-Arm nur bei 11,9 % (8/67) der Patienten während der Studie reduziert oder vollständig abgesetzt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist jedoch statistisch nicht signifikant.

Mastozytose auf der Haut

Für den Endpunkt Mastozytose auf der Haut zeigte sich für die am stärksten betroffene Region (Δ LS-MWD [95 %-KI]: -3,82 [-7,37; -0,26]; $p = 0,036$; Hedges'g [95 %-KI]: -0,50 [-1,06; 0,03]), als auch für den vorderen Torso (Δ LS-MWD [95 %-KI]: -4,46 [-7,59; -1,34]; $p = 0,006$; Hedges'g [95 %-KI]: -0,66 [-1,24; -0,13]) ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC. Für die Bereiche hinterer Oberschenkel, hinterer Torso und vorderer Oberschenkel lagen keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

MC-QoL

Für den Endpunkt MC-QoL zeigte sich für den Gesamtscore (Δ LS-MWD [95 % KI]: -10,80 [-16,26; -5,34]; $p < 0,001$; Hedges'g [95 %-KI]: -0,54 [-0,88; -0,22]) ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC.

SF-12

Für die Zeit bis zur Verbesserung des SF-12 um ≥ 15 % der Skalenspannweite in der PCS-Domäne zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC (HR [95 %-KI]: 1,645 [1,018; 2,656]; $p = 0,0419$). Für die MCS-Domäne zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Es wurde nur für die Gesamtraten der Ödeme CMQ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Avapritinib + BSC und Pbo + BSC beobachtet. Es traten bei 27,6 % der Patienten im Avapritinib + BSC-Arm und bei 11,9 % der Patienten im Pbo + BSC-Arm ein Ödem CMQ auf (RR [95 %-KI]: 2,315 [1,138; 4,710]; $p = 0,021$). Bei allen aufgetretenen Ödemen handelte es sich um ein nicht-schweres Ödem CMQ (CTCAE-Grad ≤ 2). In allen weiteren Kategorien des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es sich für Patienten im Anwendungsgebiet um eine schwerwiegende Erkrankung handelt. Patienten sind durch mittelschwere bis schwere Symptome gekennzeichnet, welche zu einer starken Einschränkung der Lebensqualität führen. Die Erkrankung, wird durch eine vermehrte Ausschüttung von Mastzell-Mediatoren ausgelöst. Vor der Zulassung von Avapritinib konnten die Patienten nur mit symptomatischen Therapien behandelt werden. Für 25 - 35 % der Patienten mit ISM waren diese allerdings nur unzureichend wirksam. Eine spezifische für ISM-Patienten zugelassene Therapie gibt es in Deutschland bisher nicht. Mit Avapritinib steht den Patienten im Anwendungsgebiet nun erstmals eine selektive und zielgerichtete Therapie, welche gegen die krankheitsauslösende KIT-D816V-Mutation gerichtet ist, zur Verfügung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der PIONEER-Studie zeigten die Patienten im Avapritinib + BSC-Arm eine deutliche Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik und Schwere der Erkrankung. Dies konnte mit dem speziell für Patienten mit ISM entwickelten ISM-SAF-Fragebogen und den generischen EQ-5D-5L VAS-, PGIS- und PGIC-Fragebogen gezeigt werden. Durch die potente und selektive Hemmung von KIT-D816V durch Avapritinib konnte in der PIONEER-Studie eine rasche und tiefgreifende Reduktion der Serum-Tryptasekonzentration, der KIT-D816V-Mutationslast und der Mastzellen im Knochenmark erzielt werden. Zusammenfassend wird für die Nutzendimension Morbidität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Die Lebensqualität der Patienten wurde mit dem Mastrozytose-spezifischen MC-QoL- sowie dem generischen SF-12-Fragebogen erhoben. Eine Verbesserung der Lebensqualität konnte für beide Fragebögen in vielen Domänen bzw. Gesamtscores anhand eines statistisch signifikanten Vorteils zugunsten von Avapritinib gezeigt werden. Für den Gesamtscore des MC-QoL und die Responderanalyse zum PCS des SF-12 kann ein *Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen* abgeleitet werden. Für die anderen Domänen und Scores zeigten die statistisch signifikanten Unterschiede einen Vorteil von Avapritinib, eine klinische Relevanz lag nicht vor. Daher wird für die Nutzendimension gesundheitsbezogenen Lebensqualität zusammenfassend ein **geringer Zusatznutzen** abgeleitet.

Während der Studie kam es zu keinen Todesfällen und nur jeweils ein Patient in beiden Behandlungsarmen hat die Studie aufgrund eines UE vorzeitig abgebrochen. Die wenigen Nebenwirkungen, welche in beiden Behandlungsarmen gleichmäßig verteilt aufgetreten sind, zeigten eine gute Verträglichkeit von Avapritinib. Daher kommt es durch die Einnahme von Avapritinib zu **keinem Schaden** bei den Patienten im Anwendungsgebiet.

Für Patienten im Anwendungsgebiet wird basierend auf der Zulassungsstudie PIONEER in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Avapritinib abgeleitet.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

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

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die ISM ist eine seltene und heterogene Erkrankung, die sich durch eine klonale Expansion und Anhäufung von neoplastischen, atypischen, spindelförmigen Mastzellen im Knochenmark, der Haut und in verschiedenen Organen wie dem Darm, der Leber, der Milz oder den Lymphknoten auszeichnen. In den meisten Fällen ist eine aktivierende KIT-D816V-Mutation (80 - 95 % der Patienten ist eine KIT-D816-Mutation (davon > 95 % KIT-D816V)), die eine unkontrollierte Ausschüttung von Mastzell-Mediatoren zur Folge hat, krankheitsauslösend. Bei Patienten im Anwendungsgebiet treten unter anderem Hautprobleme (z. B. Juckreiz, Rötungen, Schwellungen), aber auch neurokognitive oder gastrointestinale Beschwerden auf. Die mittelschwere bis schwere und heterogene Symptomatik führt bei Patienten zu einer starken Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Im klinischen Alltag reichen die Behandlungsmöglichkeiten derzeit von präventiven (Vermeidung von Trigger-Faktoren), über symptomatischen (z. B. Behandlung von Juckreiz oder Diarrhöe) bis hin zu supportiven (z. B. Osteoporosebehandlung) Therapiemaßnahmen. Eine zielgerichtete Therapie ist bisher nicht verfügbar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aufgrund dieser einzig auf die Symptombehandlung ausgerichteten Therapien stehen zurzeit keine wirksamen Therapien zur Verfügung, um die Mastzellen nachhaltig zu reduzieren. Durch die derzeitigen Therapien wie z. B. das nicht spezifisch für die ISM zugelassene Omalizumab konnte bislang keine Reduktion dieser Belastung eindeutig nachgewiesen werden. Die Belastung durch die Mastzellen lässt sich insbesondere durch Parameter wie der Serum-Tryptasekonzentration, der KIT-D816V-Mutationslast und den Mastzell-Aggregaten im Knochenmark einschätzen. Da die Symptomschwere mit der Belastung durch die Mastzellen zusammenhängt, kann das Ansprechen von Therapien mithilfe dieser Biomarker beurteilt werden.

Mit der Zulassung von Avapritinib ist nun der erste selektive und effektive Wirkstoff verfügbar, der zu einer signifikanten Verbesserung der heterogenen, mittelschweren bis schweren Symptome bei Patienten im Anwendungsgebiet führen konnte. Durch die deutliche Symptomreduktion wird insbesondere die stark beeinträchtigte Lebensqualität der Patienten wiederhergestellt. Auch eine Reduktion oder sogar Normalisierung der Serum-Tryptasekonzentration, der KIT-D816V-Mutationslast und der Mastzell-Aggregate im Knochenmark konnte mit Avapritinib erreicht werden. Die beschriebenen Punkte veranschaulichen, dass Avapritinib möglicherweise einen krankheitsmodifizierenden Effekt hat, was mit vorangegangenen symptomatischen Therapien nicht erreicht wurde.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen indiziert, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann.	857 [714 – 999]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann (Zielpopulation).	Erwachsene Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann (Zielpopulation).	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	857 [714 – 999]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann (Zielpopulation).	185.181,40 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann (Zielpopulation).	nicht zutreffend ^b	nicht zutreffend ^b	nicht zutreffend ^b
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit Orphan Drug Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen hat, bei denen die Anwendung von Avapritinib angezeigt ist.

Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung bei ISM

Bei ISM beträgt die empfohlene Dosis von Avapritinib 25 mg oral einmal täglich auf nüchternen Magen (siehe Art der Anwendung). Diese einmal tägliche Dosis von 25 mg ist auch die empfohlene Höchstdosis, die von Patienten mit ISM nicht überschritten werden darf. Die Behandlung von ISM sollte fortgesetzt werden, bis die Erkrankung fortschreitet oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Die gleichzeitige Anwendung von Avapritinib mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden.

Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen

Unabhängig von der Indikation kann zur Behandlung von Nebenwirkungen basierend auf der Schwere und auf klinischen Manifestation eine Unterbrechung der Behandlung mit oder ohne Dosisreduktion erwogen werden.

Die Dosis sollte auf der Grundlage der Sicherheit und Verträglichkeit wie empfohlen angepasst werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Für Patienten im Alter von 65 Jahren und älter wird keine Dosisanpassung empfohlen. Für Patienten mit ISM ab 75 Jahren liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Leberfunktionsstörung***

Für Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin unterhalb der oberen Normgrenze [ONG] und Aspartat-Aminotransferase (AST) > ONG oder Gesamtbilirubin über 1 bis $1,5 \times$ ONG und jegliche AST) und für Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin über $1,5$ bis $3,0 \times$ ONG und jegliche AST) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wird eine angepasste Anfangsdosis von Avapritinib empfohlen. Die Anfangsdosis von Avapritinib sollte bei Patienten mit GIST von 300 mg auf 200 mg oral einmal täglich, bei Patienten mit AdvSM von 200 mg auf 100 mg oral einmal täglich und bei Patienten mit ISM von 25 mg oral einmal täglich auf 25 mg oral jeden zweiten Tag reduziert werden.

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit leichter und moderater Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CLcr] 30–89 ml/min, mittels Cockcroft-Gault geschätzt) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Da Avapritinib bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CLcr 15–29 ml/min) oder Nierenerkrankung im Endstadium (CLcr < 15 ml/min) nicht untersucht wurde, kann seine Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Nierenerkrankung im Endstadium nicht empfohlen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von AYWAKYT bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

AYWAKYT ist zum Einnehmen.

Die Tabletten müssen mindestens 1 Stunde vor oder mindestens 2 Stunden nach einer Mahlzeit auf nüchternen Magen eingenommen werden.

Die Patienten müssen die Tabletten als Ganzes mit einem Glas Wasser schlucken.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Weitere Informationen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation von Avapritinib zu entnehmen.