Gemeinsamer Bundesausschuss

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Avapritinib (Neues Anwendungsgebiet: indolente systemische Mastozytose (ISM))

Vom 20. Juni 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. März 2024 (BAnz AT 14.06.2024 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Avapritinib gemäß dem Beschluss vom 15. September 2022 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Beschluss wurde aufgehoben

Avapritinib

Beschluss vom: 20. Juni 2024
In Kraft getreten am: 20. Juni 2024
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. Dezember 2023):

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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Juni 2024):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Avapritinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Beschluss wurde aufgehoben

<u>Erwachsene mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann</u>

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Avapritinib:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:[1]

<u>Erwachsene mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann</u>

[1] Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. April 2024) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 28. Mai 2024 sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑↑	Vorteil in den Endpunkten ISM-SAF (Hautdomäne und schwerste/s Leitdomäne/ -symptomcluster), PGIS und EQ-5D VAS
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil in der PCS des SF-12
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied; im Detail Nachteil im Endpunkt Ödeme (UE von besonderem Interesse)
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Schluss wurde aufgehoben

<u>Studie PIONEER, Teil 2</u>

- Multizentrische Phase II-Studie mit doppelblinder, randomisierter, kontrollierter Studienphase (Teil 2; 24 Wochen)
- Avapritinib + Best-Supportive-Care vs. Placebo + Best-Supportive-Care
- Population: Patientinnen und Patienten mit bestätigter systemischer Mastozytose und mittelschweren bis schweren Symptomen basierend auf einem mittleren ISM-SAF TSS ≥ 28 trotz symptomatischer Therapie in der Screening-Phase.

Mortalität

Endpunkt	Avapritinib + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Gesamtüberleben					
Es traten keine Todesfälle auf.					

Morbidität

Endpunkt Studie	Avapritinib + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert[b]
ISM-SAF - Anteil der Personen mit einer Verbesserung um mind. 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24					
Gesamt-Symptomscore (≥ 16,5 Punkte)	141	54 (38,3)	71	19 (26,8)	1,47 [0,94; 2,27] 0,09
Gastrointestinaler Symptomscore (≥ 4,5 Punkte)	141	45 (31,9)	71	25 (35,2)	0,94 [0,64; 1,38] > 0,999
Haut-Symptomscore (≥ 4,5 Punkte)	141	70 (51,1)	71	19 (26,8)	1,94 [1,27; 2,96] 0,002
Neurokognitives Symptomcluster (≥ 4,5 Punkte)	141	49 (34,8)	71	20 (28,2)	1,26 [0,82; 1,93] 0,29
PGIS - Anteil der Personen mit einer Verbesserung um mind. 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 (≥ 1 Punkt)					
	141	72 (51,1)	71	24 (33,8)	1,54 [1,07; 2,21] 0,020
PGIC - Anteil der Personen mit einer Verbesserung um mind. 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 (≥ 1,5 Punkte)					
	141	11 (7,8)	71	1 (1,4)	5,81 [0,64; 53,03] 0,12
EQ-5D VAS - Anteil der Personen mit einer Verbesserung um mind. 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 (≥ 15 Punkte)					
	141	40 (28,4)	71	4 (9,9)	2,88 [1,36; 6,12] 0,006

Beschluss wurde aufgehoben

Endpunkt	Avapritinib + BSC				Placebo + BSC				Intervention vs. Kontrolle
	Werte Studien-beginn		Änderung zu Woche 24		Werte Studien-beginn		Änderung zu Woche 24		Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert[c]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Hedges' g [95%-KI]
Symptome mittels ISM-SAF									
(schwerstes) Leitsymptom[d]	139	7,66 (1,69)	131	-2,19 (0,22)	71	7,91 (1,68)	66	-1,38 (0,29)	-0,81 [-1,46; -0,17] 0,014 -0,32 [-0,63; -0,03]
(schwerste/s) Leitdomäne/-symptomcluster[e]	139	17,51 (6,03)	131	-6,18 (0,57)	71	18,58 (6,40)	66	-2,90 (0,75)	-3,16 [-4,69; -1,63] < 0,0001 -0,51 [-0,82; -0.21]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Avapritinib + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert[b]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-12 - Anteil der Personen mit einer Verbesserung um mind. 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24					
PCS (≥ 9,1 Punkte)	141	71 (50,4)	71	25 (35,2)	1,43 [1,01; 2,03] 0,042
MCS (≥ 8,5 Punkte)	141	70 (49,6)	71	30 (42,3)	1,19 [0,87; 1,63] 0,29

Beschluss aufgehoben

Endpunkt	Avapritinib + BSC				Placebo + BSC				Intervention vs. Kontrolle
	Werte Studien-beginn		Änderung zu Woche 24		Werte Studien-beginn		Änderung zu Woche 24		Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert[c]
	N	MW [SD]	N	LS Mean (SE)	N	MW (SD)	N	LS Mean (SE)	Hedges' g [95%-KI]
Krankheitsspezifische Lebensqualität mittels MC-QoL									
Total Score[f]	135	57,50 (16,02)	121	-16,73 (1,86)	68	57,47 (17,20)	60	-6,93 (2,46)	-9,80 [-15,09; -4,51] < 0,001 -0,49 [-0,81; -0,18]
Symptome[f]	135	65,14 (16,07)	121	-16,28 (2,01)	68	63,93 (17,55)	60	-7,58 (2,67)	-8,70 [-14,44; -2,97] 0,003 -0,40 [-0,72; -0,09]
Soziales Leben/ Funktionieren[f]	135	55,84 (21,02)	121	-17,14 (2,20)	68	55,33 (22,82)	60	-5,84 (2,91)	-11,30 [-17,57; -5,03] < 0.001 -0,48 [-0,80; -0,17]
Emotionen[f]	135	49,51 (23,39)	121	-17,04 (2,22)	68	48,98 (22,86)	60	-8,07 (2,94)	-8,97 [-15,29; -2,65] 0,006 -0,37 [-0,69; -0,06]
Haut[f]	135	55,49 (22,33)	121	-16,12 (2,54)	68	61,89 (22,69)	60	-6,28 (3,37)	-9,84 [-17,09; -2,59] 0,008 0,36 [-0,68; -0,05]

chluss wurde aufgehoben

Nebenwirkungen

Endpunkt	Avapritinib + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	*Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N	*Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	141	128 (90,8)	71	66 (93,0)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	141	7 (5,0)	71	8 (11,3)	1,01 [0,58; 1,75] 0,98

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)	141	30 (21,3)	71	15 (21,1)	0,44 [0,17; 1,17] 0,10
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	141	3 (2,1)	71	1 (1,4)	1,51 [0,16; 14,26] 0,72
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Es liegen keine geeigneten Daten vor.					
SUEs nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Es liegen keine geeigneten Daten vor.					
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen)					
Ödeme	141	36 (25,5)	71	8 (11,3)	2,27 [1,11; 4,61] 0,024 AD = 14,2 %

a. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
b. Zweiseitiger p-Wert des RR basiert auf der asymptotischen normalen Annäherung der logarithmierten Mantel-Haenszel-Schätzung, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor (Serumtryptase < 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml) und dem Baseline-ISM-Status (mittelschwer vs. schwer).
c. ANCOVA-Modell, das für den Stratifizierungsfaktor (Serumtryptase) und den Baseline-ISM-Status (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert wurde, einseitiger p-Wert.
d. Skala von 0 bis 10. Je höher die Punktezahl, desto stärker ausgeprägt die Symptome.
e. Skala von 0 bis 30. Je höher die Punktezahl, desto stärker ausgeprägt die Symptome.
f. Werte zwischen 0 (geringe Beeinträchtigung der Lebensqualität) bis 100 (starke Beeinträchtigung der Lebensqualität).

Verwendete Abkürzungen:
AD = Absolute Differenz; ANCOVA = Kovarianzanalyse; BSC = Best-Supportive-Care; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D VAS = Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; ISM = Indolente systemische Mastozytose; ISM-SAF = Indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form; KI = Konfidenzintervall; LS = Least Squares; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PGIS = Patient Global Impression of Severity; RR = relatives Risiko; SF-12 = Short Form 12 Health Survey; SOC = System Organ Class (Systemorganklasse); SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

Beschluss wurde aufgehoben

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

Erwachsene mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann

ca. 715 – 1 000 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ayvakyt (Wirkstoff: Avapritinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. April 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Avapritinib soll nur durch in der Therapie mit indolenter systemischer Mastozytose erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Avapritinib	193 497,69 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Beschluss wurde aufgehoben

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann

– Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Juni 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss wurde aufgehoben