

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

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

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses  
am 8. August 2022  
von 12:01 Uhr bis 13:08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Herr Dr. von Poblitzki

Frau Dr. Silies

Herr Dr. Uhlenbusch

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

Frau Dr. Docter

Herr Dr. Ehneß

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

Herr Prof. Dr. Reiter

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Meyer

Herr Dr. Wilken

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

Herr Dr. Rasch



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sie haben jetzt viele negative Punkte angesprochen, zum Beispiel BMI und Ko-Mutationen, an denen wir also selbst als Kliniker beteiligt waren, oder auch Mastzellinfiltration. Aber Sie müssen verstehen, dass das natürlich eine retrospektive Erhebung ist. Die ganz große Stärke

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO):** Eigentlich waren wir diejenigen, die überhaupt erst entdeckt haben, dass diese zusätzlichen Genmutationen eine Rolle spielen. Diese Publikationen haben wir etwa in den Jahren 2017 bis 2019 herausgebracht. Wir sind überhaupt froh, dass es diese wichtigen genetischen Veränderungen sozusagen geschafft haben, jetzt auch prospektiv in

Studien Einzug zu halten. Natürlich sind diese Gene nach wie vor Bestandteile von aktuellen klinischen Studien und in solchen retrospektiven und prospektiven Arbeiten. Wie gesagt, die ersten Publikationen zu diesen Genen gab es 2017.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Folgendes haben wir noch einmal gemacht: Wir hatten ja hier das IPTW-Rating angesetzt, um die Vergleichbarkeit zu prüfen und sicherzustellen. Wir bzw. unsere Kollegen in den USA und die Statistiker haben jetzt ergänzend dazu noch eine zweite Sensitivitätsanalyse gemacht, das IPTW-Rating, und damit kam auch heraus, dass die Daten robust sind.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Frau Dr. Silies (Blueprint):** Das ist eine konservative Einschätzung, weil dadurch die BAT-Population besser dargestellt ist, und das Ganze ist dann im Rating noch einmal berücksichtigt worden. Wenn Sie weiter in die statistischen Hintergründe eintauchen möchten, würde

ich hier ans Head Quarter, an die Statistikabteilung gehen und weitere Informationen hierzu heranholen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

überblicke 16 mit Avapritinib behandelte Patienten, und wir haben mit diesem Management glücklicherweise auch noch keine Blutung gesehen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Wir haben jetzt hier in Mannheim zum Beispiel schon den ersten Patienten aus der PATH-FINDER-Studie mit diesem Konzept – ein Patient, progredient unter Midostaurin und mit sehr gutem Ansprechen unter Avapritinib –, den wir jetzt stammzelltransplantiert haben,

dem wir jetzt auch nach der Stammzelltransplantation wieder Avapritinib geben und der aktuell krankheitsfrei, also in kompletter klinischer Remission ist.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

wurde, diese Vergleichskohorte zu rekrutieren, auch vor dem Hintergrund – das hatten wir eben angesprochen – von Midostaurin, das, glaube ich, 2017 eingeführt worden ist?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Schluss der Anhörung: 13:08 Uhr