

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: 01.04.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Avapritinib (gekürzt)	10
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AdvSM	fortgeschrittene systemische Mastozytose (engl.: <i>advanced systemic mastocytosis</i>)
AdvSM-SAF	engl.: <i>AdvSM-Symptom Assessment Form</i>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ASM	aggressive systemische Mastozytose (engl.: <i>aggressive systemic mastocytosis</i>)
AST	Aspartat Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
B. V.	geschlossene/private Gesellschaft mit beschränkter Haftung (nl.: <i>besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid</i>)
BAT	beste verfügbare Therapie (engl.: <i>best available therapy</i>)
bzw.	beziehungsweise
CLcr	Kreatinin-Clearance
CTCAE	engl.: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DACH	Deutschland, Österreich und Schweiz
DOR	Dauer des Ansprechens (engl.: <i>duration of response</i>)
DOT	Dauer der Behandlung (engl.: <i>duration of treatment</i>)
EG	Europäische Gemeinschaft
EORTC QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GIST	gastrointestinale Stromatumore
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Halbs.	Halbsatz
HR	engl.: <i>Hazard Ratio</i>
ICD-10-GM-Code	engl.: <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Version 10 German Modification</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
inkl.	inklusive
KI	Konfidenzintervall
MAIC	engl.: <i>Matching Adjusted Indirect Comparison</i>
Max	Maximum
MCL	Mastzelleukämie (engl.: <i>mast cell leukaemia</i>)
mg	Milligramm
Min	Minimum
n. e.	nicht erreicht
N	Anzahl
n	Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
Nr.	Nummer
ONG	obere Normgrenze
ORR	Gesamtansprechrates
OS	Gesamtüberleben (engl.: <i>overall survival</i>)
PDGFRA	Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (engl.: <i>platelet-derived growth factor receptor alpha</i>)
PFS	progressionsfreies Überleben (engl.: <i>progression-free survival</i>)
PGIS	engl.: <i>Patient Global Impression of Symptom Severity</i>
PS	engl.: <i>Propensity Score</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RAC-RE	engl.: <i>Response Assessment Committee</i>
SD	Standardabweichung (engl.: <i>standard deviation</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SM-AHN	systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (engl.: <i>systemic mastocytosis with associated hematologic neoplasm</i>)
SUE	schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
TKIs	Tyrosinkinaseinhibitoren
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (engl.: <i>time to response</i>)
UE	unerwünschte(s) Ereignis(se)
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 Kontaktperson: Dr. Hedwig Silies Director Pricing & Market Access DACH 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)	16742494 (200 mg Avapritinib) 16742488 (100 mg Avapritinib) 17531380 (50 mg Avapritinib) 17531397 (25 mg Avapritinib)
ICD-10-GM-Code	C94.3 Mastzelleukämie (MCL) C96.2 Bösartiges Mastzellneoplasma (SM-AHN/ASM)
Alpha-ID	I130122 Akute Mastzellenleukämie I127475 Aleukämische Variante der Mastzelleukämie I130123 Chronische Mastzellenleukämie I18159 Mastzellenleukämie I116195 Aggressive systemische Mastozytose I116206 Systemische Mastozytose, assoziiert mit klonaler hämatologischer Nicht-Mastzellen-Krankheit [SM-AHNMD]
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
Avapritinib ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie indiziert.	24.03.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die AdvSM beinhaltet nach der WHO-Klassifikation die ASM, SM-AHN und MCL.

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)

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Avapritinib ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, indiziert.	24.09.2020
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 ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie	nicht zutreffend ^c

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

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 vom 16. Oktober 1999, um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug). Am 26. Oktober 2018 (EU/3/18/2074) erklärte die Europäische Kommission Avapritinib zur Behandlung der Mastozytose zu einem Orphan Drug. Der Orphan Drug Status wurde vor Einreichung des Dossiers 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 2021 im Rahmen der Vorbereitungen des Nutzendossiers stattgefunden (Beratungsanforderung: 2021-B-116).

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 PATHFINDER (BLU-285-2102) sowie eines PS-adjustierten indirekten Vergleichs (BLU-285-2405) abgeleitet. Die Ergebnisse, zu denen in beiden Studien Daten vorliegen sowie ergänzend die Ergebnisse zur Lebensqualität und Sicherheit werden in Tabelle 1-7 zusammengefasst und das Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt eingeschätzt.

Die ausführliche Darstellung aller Ergebnisse ist Modul 4A zu entnehmen. Dort werden auch supportiv die Daten der EXPLORER-Studie, einer gepoolten Analyse der PATHFINDER und EXPLORER-Studien und eines MAIC-Behandlungsvergleichs beschrieben.

Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Avapritinib (gekürzt)

Studie	Ergebnisse Avapritinib (200 mg Avapritinib/Tag)		Ausmaß des Zusatznutzens
Nutzendimension Mortalität			
Gesamtüberleben (OS) ^a			
PATHFINDER	Gesamt: n/N (%): 11/67 (16,4) mediane Nachbeobachtungszeit [95 %-KI]: 12,0 Monate [8,1; 14,6] medianes OS [95 %-KI]: n. e. [n. e.; n. e.]		nicht quantifizierbar, aber im Ausmaß mindestens beträchtlich
PS-adjustierter indirekter Vergleich	Avapritinib-Arm Gesamt: n/N (%): 13/77 (16,9) mediane Nachbeobachtungszeit [95 %-KI]: 11,2 Monate [7,5; 15,4] medianes OS [95 %-KI]: n. e. [n. e.; n. e.]	BAT-Arm Gesamt: n/N (%): 44/66 (66,7) mittlere Nachbeobachtungszeit [95 %-KI]: 72,7 Monate [32,8; 109,5] medianes OS [95 %-KI]: 17,2 Monate [14,6; 36,5]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Ergebnisse Avapritinib (200 mg Avapritinib/Tag)		Ausmaß des Zusatznutzens
	Avapritinib vs. BAT Gesamt: HR [95 %-KI]: 0,37 [0,18; 0,75] p-Wert: 0,006		
Nutzendimension Morbidität			
Ansprechen			
Gesamtansprechrage (ORR) ^b			
PATHFINDER	Gesamt: n/N (%): 28/47 (59,6) [95 %-KI]: [44,3; 73,6]		nicht quantifizierbar, aber im Ausmaß mindestens beträchtlich ^c
Dauer der Behandlung (DOT) ^{a,d}			
PS-adjustierter indirekter Vergleich	Avapritinib-Arm Gesamt: Anzahl der abgebrochenen Therapielinien, n/N (%): 31/78 (39,7) DOT Median [95 %-KI]: 43,3 Monate [10,5; 43,3]	BAT-Arm Gesamt: Anzahl der abgebrochenen Therapielinien, n/N (%): 79/89 (88,8) DOT Median [95 %-KI]: 5,4 Monate [3,7; 12,3]	nicht quantifizierbar, aber im Ausmaß mindestens beträchtlich
	Avapritinib vs. BAT Gesamt: HR [95 %-KI]: 0,36 [0,22; 0,57] p-Wert: < 0,001		
Krankheitsspezifische Symptomatik und Schwere der Erkrankung			
Veränderung der Serum-Tryptase-Werte ^{a,c}			
PATHFINDER	N = 67 Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD) in %: Zyklus 3, Tag 1 (n = 53): -71,8 (38,37) Zyklus 7, Tag 1 (n = 41): -76,6 (35,00) Zyklus 11, Tag 1 (n = 29): -77,2 (26,35) Zyklus 17, Tag 1 (n = 13): -93,6 (5,65)		nicht quantifizierbar, aber im Ausmaß mindestens beträchtlich
PS-adjustierter indirekter Vergleich	Avapritinib-Arm Gesamt: prozentuale Reduktion (%) Mittelwert (SD): -85,4 (19,3) Median (Min; Max): -92,5 (-99,2; -7,8)	BAT-Arm Gesamt: prozentuale Reduktion (%) Mittelwert (SD): -20,2 (67,2) Median (Min; Max): -36,3 (-95,0; 358,4)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Ergebnisse Avapritinib (200 mg Avapritinib/Tag)	Ausmaß des Zusatznutzens
	<p style="text-align: center;">Avapritinib vs. BAT</p> <p style="text-align: center;">Gesamt:</p> <p style="text-align: center;">mittlere Veränderung [95 %-KI]: -70,46 [-85,64; -55,27] p-Wert: < 0,001</p>	
Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30^{a,f}		
PATHFINDER	<p style="text-align: center;">Globaler Gesundheitszustand</p> <p style="text-align: center;">N = 67</p> <p style="text-align: center;">Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD):</p> <p style="text-align: center;">Zyklus 3, Tag 1 (n = 50): 16,83 (28,447)</p> <p style="text-align: center;">Zyklus 7, Tag 1 (n = 33): 17,93 (29,692)</p> <p style="text-align: center;">Zyklus 11, Tag 1 (n = 17): 19,12 (29,867)</p> <p style="text-align: center;">Zyklus 17, Tag 1 (n = 10): 25,00 (34,471)</p>	nicht quantifizierbar
Nutzendimension Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse (UE)^a		
PATHFINDER	<p style="text-align: center;">N = 67</p> <p style="text-align: center;">jegliche UE: n (%): 67 (100,0)</p> <p style="text-align: center;">nicht schwere UE (CTCAE ≤ 2): n (%): 19 (28,4)</p> <p style="text-align: center;">schwere UE (CTCAE ≥ 3): n (%): 48 (71,6)</p> <p style="text-align: center;">SUE: n (%): 27 (40,3)</p> <p style="text-align: center;">UE, die zum Tod führten: n (%): 7 (10,4)</p> <p style="text-align: center;">UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führten: n (%): 12 (17,9)</p> <p style="text-align: center;">UE von besonderem Interesse: n (%): 13 (19,4)</p> <p style="text-align: center;">nicht schwere UE (CTCAE ≤ 2) von besonderem Interesse: n (%): 9 (13,4)</p> <p style="text-align: center;">schwere UE (CTCAE ≥ 3) von besonderem Interesse: n (%): 4 (6,0)</p> <p style="text-align: center;">SUE von besonderem Interesse: n (%): 1 (1,5)</p>	nicht quantifizierbar
<p>Die zur Zusatznutzenableitung herangezogenen Ergebnisse der PATHFINDER-Studie beruhen auf einem Datenschnitt vom 20. April 2021. Die zur Zusatznutzenableitung herangezogenen Ergebnisse des PS-adjustierten indirekten Vergleichs beruhen auf dem Datenschnitt vom 20. April 2021 der PATHFINDER- und EXPLORER-Studie (Avapritinib-Kohorte) und auf dem Datenschnitt vom 04. Oktober 2021 der BLU-285-2405-Studie (BAT-Kohorte).</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Ergebnisse Avapritinib (200 mg Avapritinib/Tag)	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a: Das Analyseset ist die Safety-Population. b: Das Analyseset ist die RAC-RE-Population. c: Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt für die Gesamtansprechrates auf Basis der PATHFINDER-Studie und Ergebnisse eines MAIC-Behandlungsvergleichs. Ergebnisse des PS-adjustierten indirekten Vergleichs liegen für die Gesamtansprechrates nicht vor. d: Laut Studienprotokoll der PATHFINDER-Studie war eine Erhebung der DOT als Endpunkt nicht geplant. Diese Daten wurden lediglich post-hoc im Rahmen des PS-adjustierten indirekten Vergleichs ausgewertet. e: Die Ergebnisdarstellung erfolgt bis zum letzten noch aussagekräftigen Zeitpunkt. f: Die Angaben zur körperlichen Funktion, Rollenfunktion, emotionalen Funktion, kognitiven Funktion und sozialen Funktion können Modul 4A entnommen werden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Mortalität*Gesamtüberleben (OS)*

In der PATHFINDER-Studie waren zum Zeitpunkt der Analyse 83,6 % am Leben. Das mediane OS war nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von zwölf Monaten noch nicht erreicht.

Der PS-adjustierten indirekten Vergleich ergab, dass das Risiko zu versterben unter einer Behandlung mit Avapritinib im Vergleich zu einer Behandlung mit BAT signifikant um 63 % reduziert ist (HR [95 %-KI, p-Wert]: 0,37 [0,18; 0,75], 0,006). Die Ergebnisse konnten durch einen MAIC-Behandlungsvergleich von Avapritinib mit Midostaurin bestätigt werden.

Morbidität*Ansprechen (Gesamtansprechen [ORR], Dauer des Ansprechens [DOR], Zeit bis zum Ansprechen [TTR])*

In der PATHFINDER-Studie zeigten 59,6 % der Patienten ein ORR. Die mediane DOR wurde nicht erreicht. Die mediane TTR belief sich auf 1,94 Monate. Ein MAIC-Behandlungsvergleich ergab, dass die Wahrscheinlichkeit für ein bestes Ansprechen sowie für ein komplettes Ansprechen unter Behandlung mit Avapritinib höher als unter Behandlung mit Midostaurin ist.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Zum Zeitpunkt der Analyse zeigten 25,5 % eine Progression bzw. waren verstorben. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,3 Monaten wurde das mediane PFS noch nicht erreicht.

Dauer der Behandlung

Im PS-adjustierten indirekten Vergleich war das Risiko, die Therapie unter Behandlung mit Avapritinib abzubrechen im Vergleich zur Behandlung mit BAT signifikant um 64 % reduziert (HR [95 %-KI], p-Wert: 0,36 [0,22; 0,57], < 0,001).

Mastzellen im Knochenmark

Der Anteil an Mastzellen im Knochenmark nahm unter Behandlung mit Avapritinib stark ab. 83,1 % der Patienten erreichten eine ≥ 50 % Reduktion im Vergleich zu Baseline und 58,5 % eine vollständige Beseitigung der neoplastischen Mastzellen.

Serum-Tryptase Werte

Die Serum-Tryptase-Werte nahmen unter Behandlung mit Avapritinib stark ab. Im PS-adjustierten indirekten Vergleich zeigte sich sowohl für die absolute als auch die prozentuale Reduktion ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Baseline. 88,1 % der Patienten mit Serum-Tryptase-Werte zu Baseline, erreichten eine ≥ 50 % Reduktion und 50,7 % eine komplette Remission.

KIT-D816V-Mutationslast

Die KIT-D816V-Mutationslast nahm unter Behandlung mit Avapritinib stark ab. 68,7 % der Patienten mit einer Bewertung der Mutationslast im Blut erreichten eine Reduktion der Mutationslast ≥ 50 % im Vergleich zu Baseline und 19,4 % eine Mutationslast $< 0,17$ % (Nachweisgrenze).

Milz- und Lebervolumens

Das Milz- und Lebervolumen nahmen unter Behandlung mit Avapritinib stark ab. 67,6 % der Patienten mit einer tastbaren Milz erreichten eine Reduktion des Milzvolumens um ≥ 35 % im Vergleich zu Baseline.

Krankheitsspezifische Symptomatik gemäß AdvSM-SAF

Patienten unter Behandlung mit Avapritinib berichteten für alle Einzelsymptome und Domänen des AdvSM-SAF, abgesehen von Erbrechen und der Schwere des Erbrechens, eine Verbesserung der Symptomatik über den Studienverlauf.

Schwere der Erkrankung gemäß PGIS

Über den Studienverlauf zeigte sich unter Behandlung mit Avapritinib eine Verbesserung der Symptomatik anhand des PGIS.

Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

Unter der Behandlung mit Avapritinib berichteten die Patienten für alle Einzelsymptom, mit Ausnahme von Verstopfung und finanziellen Schwierigkeiten, eine anhaltende Verbesserung der Symptomatik.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Patienten unter Behandlung mit Avapritinib berichteten im Studienverlauf eine Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus und aller Funktions-Scores gemäß EORTC QLQ-C30, mit Ausnahme der kognitiven Funktion.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sicherheit*Unerwünschte Ereignisse (UE)*

In der PATHFINDER-Studie trat bei allen Patienten in der Safety-Population mindestens ein UE auf. Bei 28,4 % der Patienten traten nicht schwere (CTCAE ≤ 2) und bei 71,6 % schwere UE auf. SUE traten bei 40,3 % auf, wobei die SUEs nur bei 11,9 % der Patienten als behandlungsbedingt bewertet wurden. Bei 17,9 % führten UE zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments, waren jedoch nur bei 4,5 % der Patienten behandlungsbedingt. Bei 10,4 % der Patienten führte ein UE zum Tod, wobei die UEs bei keinem Patienten als behandlungsbedingt eingestuft wurden. UE von besonderem Interesse traten bei 19,4 % der Patienten auf.

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 ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen , der in seinem Ausmaß mindestens beträchtlich ist .
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)

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von Avapritinib in AdvSM

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es sich bei der AdvSM um eine schwerwiegende und lebensbedrohliche Erkrankung handelt, die bei unzureichender Therapie zu schweren Symptomen sowie starken Einschränkungen der Lebensqualität führt und mit einer hohen Mortalität assoziiert ist. Vor Zulassung von Avapritinib standen neben Midostaurin keine weiteren zugelassenen Arzneimittel zur Behandlung der AdvSM zur Verfügung. Midostaurin wirkt als Multikinase-Inhibitor nicht selektiv gegen die KIT-D816V-Mutation und Patienten erreichen häufig nur eine partielle und/oder nicht nachhaltige Reaktion auf die Therapie. Daraus ergibt sich ein Bedarf an wirksamen KIT-Inhibitoren, die selektiv gegen die KIT-D816V-Mutation gerichtet sind.

Mit Avapritinib steht erstmals eine zielgerichtete und spezifisch wirksame Therapie für AdvSM-Patienten nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie zur Verfügung. In der PATHFINDER-Studie wurde das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht. Anhand einer Kaplan-Meier-Analyse konnte gezeigt werden, dass der Anteil an Patienten mit einer geschätzten Überlebenszeit von zwölf Monaten 86,9 % unter Behandlung mit Avapritinib beträgt. Mit dem PS-adjustierten indirekten Vergleich konnten die hohen Überlebensraten der PATHFINDER-Studie bestätigt werden: Das Risiko zu versterben war unter Behandlung mit Avapritinib im Vergleich zu BAT um ca. 60 % reduziert. Diese Ergebnisse konnten auch durch den MAIC-Behandlungsvergleich bestätigt werden. Da aufgrund des einarmigen Studiendesigns der PATHFINDER-Studie eine Quantifizierung nicht möglich ist, wird ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** für Avapritinib abgeleitet, der in seinem **Ausmaß** auf Basis des indirekten Vergleichs **mindestens beträchtlich** ist.

Die Ergebnisse der PATHFINDER-Studie zeigen, dass ein Großteil der Patienten innerhalb weniger Monate ein langanhaltendes Gesamtansprechen erreicht. Diese Ergebnisse werden durch eine weitere Analyse gestützt, die als indirekter Vergleich (MAIC) von Avapritinib gegenüber Midostaurin literaturbasiert durchgeführt wurde: Die Wahrscheinlichkeit eines besten Ansprechens und das Erreichen einer kompletten Remission unter Behandlung mit Avapritinib sind laut dieser Analyse beträchtlich erhöht. Da aufgrund des einarmigen Studiendesigns der PATHFINDER-Studie eine Quantifizierung nicht möglich ist, wird ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** für Avapritinib abgeleitet, der in seinem **Ausmaß** auf Basis des indirekten Vergleichs **mindestens beträchtlich** ist.

Unter Therapie mit Avapritinib kam es zudem im Vergleich zur Therapie mit BAT (PS-adjustierter indirekter Vergleich) signifikant seltener zu Therapieabbrüchen, weshalb die Dauer der Behandlung beträchtlich erhöht war. Da die Ergebnisse der PATHFINDER-Studie aufgrund des einarmigen Studiendesigns eine Quantifizierung nicht ermöglichen, wird ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** für Avapritinib abgeleitet, der in seinem **Ausmaß auf** Basis des indirekten Vergleichs **mindestens beträchtlich** ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unter Behandlung von Avapritinib konnte das mediane progressionsfreie Überleben noch nicht erreicht werden. Zum Zeitpunkt der Analyse zeigten 12 von 47 Patienten (25,5 %) eine Progression bzw. waren verstorben und 74,5 % der Patienten waren progressionsfrei bzw. sind nicht verstorben. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der PATHFINDER-Studie und fehlender Ergebnisse aus einem indirekten Vergleich zu diesem Endpunkt, wird trotz der Verlängerung der progressionsfreien Zeit unter Behandlung mit Avapritinib ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

Die Ergebnisse der PATHFINDER-Studie zeigen, dass es durch die potente und selektive Hemmung von KIT-D816V durch Avapritinib zu einer raschen und tiefgreifenden Reduktion der Mastzelllast, der Serum-Tryptase-Werte, der KIT-D816V-Mutationslast und des Leber- und Milzvolumen kommt. In der AdvSM sind die Reduktion der Serum-Tryptase-Werte um ≥ 50 % und der KIT-D816V-Mutationslast um ≥ 25 % mit einem signifikant verlängerten Gesamtüberleben assoziiert. Bezüglich der Reduktion der Serum-Tryptase Werte konnte im PS-adjustierten Vergleich im Vergleich zu BAT gezeigt werden, dass Avapritinib eine signifikant stärkere Reduktion der Serum-Tryptase-Werte bewirkt und diese Reduktion schneller erreicht werden kann als unter Behandlung mit BAT. Mit der Verbesserung der genannten Endpunkte ist auch eine Verbesserung der Lebensqualität zu beobachten, die anhand des AdvSM-SAF-, des PGIS- und des EORTC-Fragebogens erhoben wurde. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der PATHFINDER-Studie und da keine Ergebnisse aus einem indirekten Vergleich für die Endpunkte Reduktion der Mastzelllast, KIT-D816V-Mutationslast, Leber- und Milzvolumen, AdvSM-SAF, PGIS und EORTC QLQ-C30 vorliegen, wird auch bei einer Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität unter Behandlung mit Avapritinib ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet. Für den Endpunkt Reduktion der Serum-Tryptase-Werte wird auf Basis der PATHFINDER-Studie und der Ergebnisse des PS-adjustierten indirekten Vergleichs ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** für Avapritinib abgeleitet, der in seinem **Ausmaß mindestens beträchtlich** ist.

Im Anbetracht der Schwere der Erkrankung wird Avapritinib im Allgemeinen gut vertragen und es gab nur wenige Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Die Nebenwirkungen sprachen in der Regel auf eine Dosisanpassung an. Auch durch Expertenmeinungen wird bestätigt, dass Avapritinib im Kontext als ein gut verträgliches Medikament einzuordnen ist. Für erfahren Ärzte sind die Nebenwirkungen gut handhabbar. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der PATHFINDER-Studie und fehlender Ergebnisse aus einem indirekten Vergleich wird ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

Für Patienten mit AdvSM wird basierend auf der Zulassungsstudie PATHFINDER sowie auf Grundlage der vergleichenden Daten des PS-adjustierten indirekten Vergleichs und unterstützend auf Basis des MAIC-Behandlungsvergleichs in der Gesamtschau ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Avapritinib abgeleitet, der in seinem **Ausmaß mindestens beträchtlich** ist.

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 als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie indiziert.

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 AdvSM ist eine sehr seltene Erkrankung, wobei bei 80 - 95 % der Patienten eine KIT-D816-Mutation (> 95 % KIT-D816V) zugrunde liegt. Eine pathologische Anhäufung von neoplastischen Mastzellen in verschiedenen Geweben ist charakteristisch für die AdvSM. Infolge der Anhäufung kommt es zu schweren Symptomen (z. B. Zytopenien, Splenomegalie bzw. Hepatomegalie), Organschäden sowie zu einer einhergehenden Organdysfunktion. Zusätzlich treten auch Symptome (z. B. Übelkeit, Diarrhoe, Anaphylaxie) auf, die durch die Mastzell-Mediatoren hervorgerufen werden, bisweilen lebensbedrohlich sind und stark die Lebensqualität der Patienten einschränken. Steht Patienten mit AdvSM keine wirksame Therapie zur Verfügung, kommt es aufgrund der Schwere der Erkrankung innerhalb weniger Monate oder Jahre zum Tod.

Die Therapieoptionen zur Behandlung der AdvSM sind stark limitiert. Mehrere zugelassene TKIs wie z. B. Imatinib und Nilotinib wirken gegen den KIT-Wildtyp, aber nicht gegen die KIT-D816V-Mutation, die bei fast allen Patienten mit AdvSM nachweisbar ist. Das einzige neben Avapritinib derzeit zugelassene Arzneimittel ist der Multikinase-Inhibitor Midostaurin. Midostaurin zeigt eine Aktivität gegen KIT-D816V und verbessert damit zwar die Prognose von AdvSM-Patienten, doch die meisten Reaktionen sind partiell und/oder nicht nachhaltig, um eine signifikante Verbesserung der Symptomatik und des Gesamtüberlebens zu erreichen. Zusammen mit der Häufigkeit und Schwere, der unter Midostaurin auftretenden Nebenwirkungen wird deutlich, dass wirksame Therapiealternativen erforderlich sind, die spezifisch auf die KIT-D816V-Mutation abzielen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mit Avapritinib steht erstmals eine zielgerichtete und spezifisch wirksame Therapie zur Verfügung, die den hohen therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet decken kann. Avapritinib inhibiert die häufigste mit der Krankheit assoziierte KIT-D816V-Mutation etwa zehnmal stärker als Midostaurin. Die vorliegenden Daten, die die Basis der Zulassung von Avapritinib sind, belegen für Avapritinib eine hohe Gesamtansprechrates, eine Verbesserung der krankheitsbedingten schweren Symptomatik, eine damit einhergehende Verbesserung der Lebensqualität sowie insbesondere eine Verlängerung des Überlebens der Patienten unter Berücksichtigung eines akzeptablen Sicherheitsprofils. Zusammenfassend bietet Avapritinib somit eine zielgerichtete Therapieoption für AdvSM-Patienten mit einer vorangegangenen systemischen Therapie.

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 ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie	438 [268 - 676]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie	erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie (Zielpopulation)	nicht quantifizierbar, aber im Ausmaß mindestens beträchtlich	438 [268 - 676]
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

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 ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie	258.041,45 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie	nicht zutreffend ^b	nicht zutreffend ^b	nicht zutreffend ^b

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

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 Anwendung von Krebstherapien hat.

Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung bei AdvSM

Bei AdvSM beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib 200 mg oral einmal täglich auf nüchternen Magen (siehe Art der Anwendung). Diese einmal tägliche Dosis von 200 mg ist auch die empfohlene Höchstdosis, die von Patienten mit AdvSM nicht überschritten werden darf. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Die Behandlung mit Avapritinib wird bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$ nicht empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung von Avapritinib mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden. Wenn sich eine gleichzeitige Anwendung mit einem moderaten CYP3A-Inhibitor nicht vermeiden lässt, muss die Avapritinib-Anfangsdosis von 200 mg auf 50 mg oral einmal täglich reduziert werden.

Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Für Patienten im Alter von 65 Jahren und älter wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Leberfunktionsstörung

Für Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin unterhalb der ONG) und $AST > ONG$ oder Gesamtbilirubin über 1 bis 1,5 x ONG und jegliche AST) und für Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin über 1,5 bis 3,0 x ONG und jegliche AST) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Avapritinib wurde bei Patienten mit schwerer (Child-Pugh Klasse C) Leberfunktionsstörung nicht untersucht und daher kann die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen werden.

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit leichter und moderater Nierenfunktionsstörung (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 AYVAKYT bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

AYVAKYT 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.