



IQWiG-Berichte – Nr. 1372

**Avapritinib
(fortgeschrittene systemische
Mastozytose) –**

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G22-10
Version: 1.0
Stand: 22.06.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Avapritinib (fortgeschrittene systemische Mastozytose) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1
Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.04.2022

Interne Auftragsnummer

G22-10

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Carolin Weigel
- Pamela Wronski
- Christiane Balg
- Sarah Mostardt

Schlagwörter

Avapritinib, Mastozytose – Systemische, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Avapritinib, Mastocytosis – Systemic, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	8
3.2.1 Behandlungsdauer	8
3.2.2 Verbrauch	9
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	9
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	9
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	9
3.2.6 Versorgungsanteile	9
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	10
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	11
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	12
5 Literatur	13
Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	10
Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AdvSM	fortgeschrittene systemische Mastozytose
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASM	aggressive systemische Mastozytose
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MCL	Mastzelleukämie
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
SM-AHN	systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie

1 Hintergrund

Avapritinib ist ein Arzneimittel (Monotherapie) zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie. Avapritinib ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

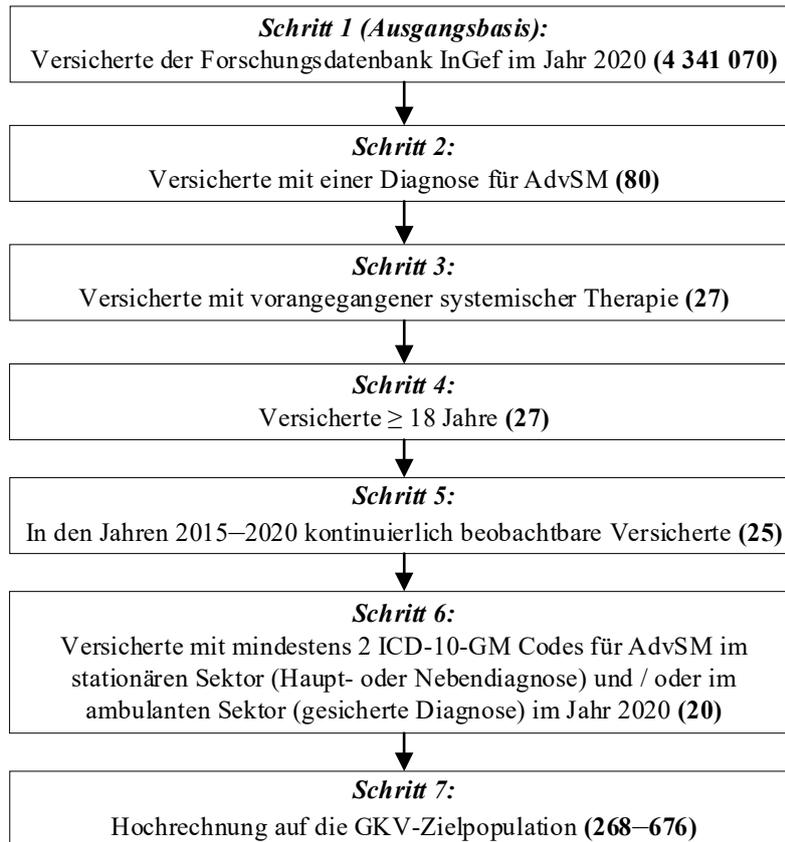
Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose (AdvSM) und deren Subtypen nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [2]. Demnach wird Avapritinib gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie angewendet.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der GKV anhand einer beauftragten Routinedaten-Analyse über 7 Schritte, welche in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

AdvSM: fortgeschrittene systemische Mastozytose; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt 1: Ausgangsbasis

Die Datengrundlage für die Ermittlung der GKV-Zielpopulation bildet eine Analyse von GKV-Abrechnungsdaten aus dem Jahr 2020, basierend auf der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef). Die Forschungsdatenbank setzt sich laut pU aus longitudinalen Abrechnungsdaten von ca. 60 gesetzlichen Krankenkassen und ca. 8 Millionen gesetzlich Versicherten zusammen. Herangezogen wurde eine nach Angaben des pU bezüglich Alter und Geschlecht für die deutsche Gesamtbevölkerung repräsentative Stichprobe von 4 341 070 Versicherten, die im Betrachtungsjahr 2020 versichert waren. Versicherte wurden berücksichtigt, wenn sie zwischen dem 01.01.2020 und dem 31.12.2020 mindestens 1 Tag lang beobachtbar waren.

Schritt 2: Versicherte mit einer Diagnose für AdvSM

Im nächsten Schritt wurden aus dieser Stichprobe alle Versicherten identifiziert, die folgende Aufgreifkriterien im Beobachtungsjahr 2020 erfüllten:

- mindestens 1 AdvSM-Diagnose gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) als stationäre Haupt- oder Nebendiagnose oder als gesicherte ambulante Diagnose:
 - C94.3 Mastzellenleukämie (MCL) oder
 - C96.2 Bösartiger Mastzelltumor (SM-AHN/ASM)

Für diesen Schritt gibt der pU eine Anzahl von 80 Versicherten an.

Schritt 3: Versicherte mit vorangegangener systemischer Therapie

In Schritt 3 wurde analysiert, wie viele der Versicherten aus Schritt 2 im Zeitraum der Jahre 2015 bis 2020 mindestens 1 systemische Therapie erhalten hatten. Diese wurden über folgende Anatomisch-Therapeutisch-Chemische(ATC)-Codes sowie Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) identifiziert, deren Auswahl sich nach Angabe des pU an aktuellen Leitlinien [3,4] und medizinischer Expertise orientiert. Hierzu zählen:

- ATC-Code: L01 Antineoplastische Mittel
- ATC-Code: L01XE39 Midostaurin/OPS-Code: 6-00a.b Midostaurin, oral
- ATC-Code: L01BB04 Cladribin
- ATC-Code: L01XE01 Imatinib/OPS-Code: 6-001.g Imatinib, oral
- ATC-Code: L01XX05 Hydroxycarbamid (Hydroxyurea)
- ATC-Code: L03AB Interferone
- OPS-Code: 8-863 Allogene Stammzelltherapie
- OPS-Code: 5-411 Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark

Patientinnen und Patienten, für die mindestens einer dieser Therapiecodes dokumentiert war, mussten zusätzlich eine der beiden ICD-10-GM Diagnosen für AdvSM (C94.3 oder C96.2) im gleichen, folgenden oder vorangegangenen Quartal (in Bezug auf das Verordnungsdatum der systemischen Therapie) aufweisen, um für diesen Schritt berücksichtigt zu werden.

Für diesen Schritt gibt der pU eine Anzahl von 27 Versicherten an.

Schritt 4: Versicherte \geq 18 Jahre

Im Folgenden wurden alle Versicherte aus Schritt 3 eingeschlossen, die am 31.12.2020 volljährig waren. Dies trifft nach Angabe des pU auf alle 27 Versicherte zu.

Schritt 5: Kontinuierlich beobachtbare Versicherte (2015 bis 2020)

Das Ergebnis aus Schritt 4 wurde auf alle Versicherte eingeschränkt, die zwischen 01.01.2015 und 31.12.2020 kontinuierlich beobachtbar waren (einschließlich Versicherte, die im Jahr 2020

verstorben sind, aber ohne diejenigen, die in den Jahren 2015 bis 2019 verstorben sind). Für diesen Schritt gibt der pU eine Anzahl von 25 Versicherten an.

Schritt 6: Versicherte mit mindestens 2 ICD-10-GM Codes für AdvSM im stationären und / oder ambulanten Sektor im Jahr 2020

In Schritt 6 der Datenauswertung wurde analysiert, wie viele der Versicherten aus Schritt 5 in mindestens 2 Quartalen im Jahr 2020 ICD-10-GM-Codes für AdvSM im stationären Sektor (Haupt- oder Nebendiagnose) und / oder im ambulanten Sektor (gesicherte Diagnose) aufweisen und somit das M2Q-Kriterium erfüllen. Dies trifft nach Angabe des pU auf 20 Versicherte zu.

Schritt 7: Hochrechnung auf die GKV-Zielpopulation

Basierend auf 3 346 226 Versicherte in der InGef-Forschungsdatenbank² wurde aus dem Ergebnis aus Schritt 6 für die Zielpopulation eine Anzahl von 0,60 pro 100 000 Einwohner berechnet. Bezogen auf alle Versicherte in der GKV (N = 73 274 131) wurde auf dieser Basis eine GKV-Zielpopulation im Umfang von 438 Patientinnen und Patienten ermittelt. Mithilfe der Clopper-Pearson-Methode wurde ein Konfidenzintervall (95 %-KI: [0,37; 0,92]) berechnet. Der pU gibt auf dieser Basis eine Spanne von 268 bis 676 Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation an.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU bei der Ermittlung der GKV-Zielpopulation ist überwiegend nachvollziehbar. Für Schritt 3 (vorangegangene systemische Therapien) ist jedoch folgendes anzumerken: in Bezug auf die stationäre Versorgung sind nicht alle OPS-Codes umfasst, die sich anhand der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie für die Indikation fortgeschrittene systemische Mastozytose u. a. auch im Off-label-use, als systemische Therapie identifizieren lassen [3].

Über die Herleitungsschritte werden auch solche Patientinnen und Patienten in die Zielpopulation eingeschlossen, die sich nach einer systemischen Therapie in kompletter Remission oder aktuell noch in einer systemischen Therapie befinden. Es ist fraglich, ob diese gesamte Patientengruppe ebenfalls für Avapritinib infrage kommt.

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV ist insgesamt in der angegebenen Spanne zu erwarten.

Einordnung in vorherige Verfahren

Wie der pU selbst erläutert, basierte die Herleitung der GKV-Zielpopulation im Verfahren zu Midostaurin [5] (Anwendungsgebiet: Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit

² Diese Anzahl an Versicherten war im Zeitraum 01.01.2015 bis 31.12.2020 kontinuierlich beobachtbar (inklusive Versicherte, die im Jahr 2020 verstorben sind, aber ohne Versicherte, die in den Jahren 2015 bis 2019 verstorben sind).

ASM, SM-AHN oder MCL aus den Jahren 2017 / 2018 auf internationalen Literaturangaben, die mittlerweile mindestens teilweise als veraltet gelten dürften. Dort wurde ausgehend von einer Prävalenz für die systemische Mastozytose Anteilswerte für die relevanten Subtypen der AdvSM bestimmt und somit die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation berechnet. Über diesen Weg wurden im Dossier zu Midostaurin 113 (22 bis 202) Patientinnen und Patienten mit AdvSM angegeben [5]. Dabei wurden Annahmen getroffen, die bereits in der zugehörigen Dossierbewertung als unsicher bewertet wurden [6].

Das aktuelle Anwendungsgebiet von Avapritinib ist im Vergleich mit Midostaurin zusätzlich auf die Patientenpopulation nach zumindest einer systemischen Therapie eingeschränkt. Die aktuelle Herleitung stützt sich auf eine deutsche Routinedaten-Analyse, aus der im Vergleich zur Herleitung im Dossier zu Midostaurin [5] unmittelbar die Patientinnen und Patienten mit den Diagnosecodes für AdvSM bestimmt wurden. Der pU berechnet dabei im aktuellen Verfahren einen Anteil für AdvSM von 0,60 pro 100 000 Einwohner mit einer vorangegangenen systemischen Therapie, siehe Schritt 6 und 7. Eine Einordnung dieses Anteilswertes kann mit einer aktuellen Publikation aus dem deutschen Versorgungskontext erfolgen, in der eine Prävalenzrate von 0,52 bzw. 0,7 pro 100 000 Einwohner [7] ermittelt wird. Es finden sich keine Angaben dazu, ob die Patientinnen und Patienten eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

Aufgrund der für die aktuelle Herleitung herangezogenen Daten, die auf einer Population aus Deutschland beruhen, und aufgrund des Abgleichs des Anteils für AdvSM mit einer weiteren Publikation aus dem deutschen Versorgungskontext [7], ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der vom pU ausgewiesenen Spanne zu erwarten.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU ermittelt für das Krankheitsbild der systemischen Mastozytose für die Jahre 2017 bis 2020 auf Basis der Angaben in der Forschungsdatenbank des InGef jeweils eine mittlere Prävalenzrate (11,55 pro 100 000 Einwohner) und Inzidenzrate (4,80 pro 100 000 Einwohner). Mithilfe der vom Statistischen Bundesamt prognostizierten Bevölkerungszahlen für Deutschland [8] berechnet der pU auf dieser Grundlage leicht steigende Zahlen für prävalente und inzidente Patientinnen und Patienten mit systemischer Mastozytose für die Jahre 2021 bis 2027.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Da in der Fachinformation [2] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [2].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Avapritinib, geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.03.2022 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass für die Behandlung mit Avapritinib keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen. In der Fachinformation wird darauf hingewiesen, dass die Blutwerte, einschließlich Thrombozyten und Gerinnungsparameter, überwacht werden müssen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt auf Basis der Arzneimittelkosten für Avapritinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 258 041,45 €. Dieser Berechnung des pU liegt ein Jahresverbrauch von 12,17 Packungen zugrunde. Die Angabe ist plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erläutert unter anderem alternative Behandlungsoptionen für die Patientinnen und Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL, wobei neben Avapritinib nur Midostaurin zugelassen sei. Er macht jedoch keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Avapritinib. Der pU geht davon aus, dass die Versorgung zu 100 % im ambulanten Sektor erfolgt.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Der Wirkstoff ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Avapritinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie	268–676	Das Vorgehen des pU bei der Ermittlung der GKV-Zielpopulation ist überwiegend nachvollziehbar. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV ist insgesamt in der angegebenen Spanne zu erwarten.

a. Angabe des pU
ASM: aggressive systemische Mastozytose; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MCL: Mastzelleukämie
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SM-AHN: systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Avapritinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie	258 041,45	0	0	258 041,45	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
<p>a. Angaben des pU ASM: aggressive systemische Mastozytose; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MCL: Mastzelleukämie pU: pharmazeutischer Unternehmer; SM-AHN: systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 2022 [Zugriff: 13.06.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Blueprint Medicines B. V. Fachinformation AYVAKYT 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg/300 mg Filmtabletten [Stand: März 2022]. 2022.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. Onkopedia-Leitlinie zur systemischen Mastozytose [Stand: März 2020] [online]. 2020. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mastozytose-systemische/@@guideline/html/index.html>.
4. Gerds AT, Gotlib J, Ali H et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Systemic Mastocytosis, Version 3.2021 — July 9, 2021. 2021.
5. Novartis Pharma. Midostaurin (Rydapt): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2017 [Zugriff: 23.01.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/320/#tab/dossier>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Midostaurin (neu diagnostizierte akute myeloische Leukämie, fortgeschrittene systemische Mastozytose); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 18.01.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/G17-12_Midostaurin_Bewertung-35a-Abs1-Satz11-SGB-V.pdf.
7. Schwaab J, Cabral do O Hartmann N, Naumann N et al. Importance of Adequate Diagnostic Workup for Correct Diagnosis of Advanced Systemic Mastocytosis. J Allergy Clin Immunol Pract 2020; 8(9): 3121-3127.e1. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2020.05.005>.
8. Statistisches Bundesamt. Ausblick auf die Bevölkerungsentwicklung in Deutschland und den Bundesländern nach dem Corona-Jahr 2020. Erste mittelfristige Bevölkerungsvorausberechnung 2021 bis 2035 [online]. 2021 [Zugriff: 13.01.2022]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/_publikationen-innen-vorausberechnung-mittelfristig-deutschland-bundeslaender.html.

Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?