

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Avapritinib (Gastrointestinale Stromatumoren)

Vom 15. April 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. April 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 1. April 2021 (BAnz AT 11.05.2021 B4), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Avapritinib wie folgt ergänzt:**

Avapritinib

Beschluss vom: 15. April 2021

In Kraft getreten am: 15. April 2021

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. September 2020):

Avyakyt ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha („Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha“, PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen, indiziert.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. April 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

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

Erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha („Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha“, PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Avapritinib:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha („Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha“, PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie NAVIGATOR (BLU-285-1101)

Studiendesign: nicht kontrolliert, multizentrisch, international, Phase I/II

Datenschnitt: 9. März 2020 (sofern nicht anders spezifiziert)

Mortalität^a

Endpunkt	NAVIGATOR	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ^{b, c} <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Gesamtüberleben		
Datenschnitt 9. März 2020	28	n. e. [n. b.; n. b.] 8 (28,6)
Datenschnitt 29. Januar 2021 (ergänzend dargestellt)	28	n. e. [37,3; n. b.] 9 (32,1)
Endpunkt	NAVIGATOR	
	N	Kaplan-Meier-Schätzung [95 %-KI] ^{b, c}
Gesamtüberleben		
zu Studienmonat 30 (ergänzend dargestellt)	28	69,7 [52,1; 87,3]

(Fortsetzung)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Februar 2021) sowie dem Amendment, sofern nicht anders indiziert.

Morbidität^{a, d}

Endpunkt	NAVIGATOR	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ^e <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Progressionsfreies Überleben (PFS)		
	28	24,0 [16,8; n. e.] 15 (53,6)

Endpunkt	NAVIGATOR	
	N	Ansprechrate in % [95 %-KI] ^f <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Gesamtansprechrate (ergänzend dargestellt)		
Gesamtansprechrate (vollständiges Ansprechen/ partiell Ansprechen)	28	96,4 [81,7; 99,9] 27 (96,4)
vollständiges Ansprechen	28	10,7 [2,3; 28,2] 3 (10,7)
partiell Ansprechen	28	85,7 [67,3; 96,0] 24 (85,7)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

<i>Es liegen keine Daten vor.</i>

Nebenwirkungen^a

Endpunkt PT	NAVIGATOR	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)		
	28	28 (100,0)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)		
	28	21 (75,0)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)		
	28	27 (96,4)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen		
	28	10 (35,7)

(Fortsetzung)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Kognitive Effekte	28	19 (67,9)
Kognitive Störungen	28	14 (50,0)
Beeinträchtigung des Erinnerungs- vermögens	28	6 (21,4)
Verwirrtheitszustand	28	5 (17,9)
Enzephalopathie	28	0
Intrakranielle Blutungen	28	2 (7,1)
Intrakranielle Blutungen	28	2 (7,1)
Hirnblutung	28	0
Subdurales Hämatom	28	0

Endpunkt SOC PT	NAVIGATOR	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)
SUE nach SOC/PT mit Inzidenz \geq 5 %		
Gastrointestinale Erkrankungen	28	7 (25,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	28	7 (25,0)
Infektion der oberen Atemwege	28	2 (7,1)
Infektion der Harnwege	28	2 (7,1)
Erkrankungen des Nervensystems	28	4 (14,3)
Intrakranielle Blutung	28	2 (7,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	28	4 (14,3)
Anämie	28	4 (14,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	28	4 (14,3)
Krankheits- progression	28	2 (7,1)
Psychiatrische Erkrankungen	28	2 (7,1)

(Fortsetzung)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	28	3 (10,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	28	2 (7,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	28	2 (7,1)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC/PT mit Inzidenz ≥ 5 %		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	28	16 (57,1)
Anämie	28	13 (46,4)
Neutropenie	28	3 (10,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	28	10 (35,7)
Hypokaliämie	28	4 (14,3)
Hypophosphatämie	28	2 (7,1)
Hyponatriämie	28	2 (7,1)
Gastrointestinale Erkrankungen	28	8 (28,6)
Diarrhö	28	3 (10,7)
Untersuchungen	28	11 (39,3)
Neutrophilenzahl	28	5 (17,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	28	4 (14,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	28	4 (14,3)
Pleuraerguss	28	2 (7,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	28	4 (14,3)
Krankheitsprogression	28	2 (7,1)
Erkrankungen des Nervensystems	28	4 (14,3)
Intrakranielle Blutung	28	2 (7,1)

(Fortsetzung)

Psychiatrische Erkrankungen	28	2 (7,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	28	2 (7,1)
<p>^a Sicherheitspopulation; die Sicherheitspopulation bezieht sich auf alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben. Es werden nur Patienten mit einer PDGFRA-D842V-Mutation berücksichtigt, die mit der fachinformationskonformen Startdosis von 300 mg/Tag behandelt wurden.</p> <p>^b Kaplan-Meier-Schätzungen mit Zensierungen zum Datenschnitt bzw. zum letzten Datum + 1 Tag, an dem der Vitalstatus als „lebend“ erfasst wurde, in Abhängigkeit, welcher Zensierungsgrund früher auftrat</p> <p>^c Konfidenzintervalle berechnet mittels linearer Transformation</p> <p>^d Daten aus dem Dossier Avapritinib Modul 4A vom 12. Oktober 2020</p> <p>^e Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode. Konfidenzintervalle wurden mittels einer linearen Transformation berechnet.</p> <p>^f Zweiseitiger 95 %-KI basierend auf der exakten Binomialverteilung unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode</p> <p>Verwendete Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = Preferred Term (bevorzugter Begriff); SOC = System Organ Class (Systemorganklasse)</p>		

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

Erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha („Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha“, PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen

ca. 1 – 90 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ayvakyt (Wirkstoff: Avapritinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. März 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Avapritinib soll durch in der Therapie von Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die EMA wird neue

Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Die Patientenauswahl für die Behandlung gastrointestinaler Stromatumoren mit der PDGFRA-D842V-Mutation sollte auf einer validierten Testmethode beruhen.

Avapritinib wurde mit einer erhöhten Inzidenz hämorrhagischer Ereignisse in Verbindung gebracht. Vor dem Therapiebeginn sollte das Risiko einer intrakraniellen Blutung sorgfältig geprüft werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha („Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha“, PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Avapritinib	409.150,28 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. April 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 15. April 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken