

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

**hier: Wirkstoff Avapritinib (D-583)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 9. März 2021  
von 10:01 Uhr bis 11:10 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Meyer  
Frau Dr. Ehlert  
Frau Dr. Silies

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Deciphera Pharmaceuticals LLC:**

Herr Becker  
Frau Loske

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken  
Frau Dr. Rinker

Angemeldeter Teilnehmer der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO):**

Herr Prof. Dr. Bauer

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS):**

Herr Prof. Möhler

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Dr. Reichardt  
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:01 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zur Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel, heute einmal dienstags, weil wir gestern hier den Internationalen Frauentag begangen haben; das waren rauschende Festlichkeiten. Ich begrüße Sie ganz herzlich zu Anhörungen im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens. Wir beginnen mit Avapritinib zur Behandlung von gastrointestinalen Stromatumoren. Basis der Nutzenbewertung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. Februar dieses Jahres, zu der Stellungnahmen abgegeben haben zum einen Blueprint als pharmazeutischer Unternehmer, dann gibt es eine gemeinsame Stellungnahme der DGHO, der DGVS und der AIO, dann gibt es eine Stellungnahme von Deciphera Pharmaceuticals LLC, vom BPI und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, da wir wieder ein Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen, damit das entsprechend vermerkt werden kann. Für Blueprint, also den pharmazeutischen Unternehmer, sind Herr Meyer, Frau Dr. Ehlert und Frau Silies anwesend, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Herr Professor Dr. Bauer, für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Herr Professor Möhler – fehlt noch –, für die DGHO Herr Professor Wörmann und Herr Dr. Reichardt – fehlt noch, mit Fragezeichen –, Herr Becker für Deciphera – auch nicht da – und Frau Loske für Deciphera, Herr Dr. Wilken und Frau Dr. Rinker für den BPI und Herr Dr. Rasch für den vfa. Dann frage ich jetzt noch mal: Herr Professor Möhler? – Ist nicht da. Herr Dr. Reichardt ist da. Herr Becker von Deciphera? – Ist auch noch nicht da, okay.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte der Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses einzugehen, und dann würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Meyer, bitte schön.

**Herr Meyer (Blueprint Medicines):** Besten Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einführenden Worte. Mein Name ist Georg Pirmin Meyer, ich bin der Geschäftsführer der Blueprint Medicines GmbH in Deutschland, Österreich und der Schweiz. Bevor wir starten und bevor es in den virtuellen Raum geht, wollte ich klarstellen, dass wir heute alle geschneitstet wurden und Covid-negativ sind. Ich denke, das ist im jetzigen Kontext wichtig.

Wir freuen uns, heute zum ersten Mal an einer mündlichen Anhörung des G-BA teilnehmen zu können. Hier und heute möchten wir gerne über den Zusatznutzen zu Ayrakyt mit Ihnen diskutieren. Die EMA hat das Medikament erstmals am 24. September 2020 zugelassen, Avapritinib ist indiziert für Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren, kurz GIST, die die Thrombozytenwachstumsrezeptor-Alpha-D842V-Mutation, um es einfach zu machen, kurz: D842V-Mutation aufweist. Bevor ich weitermache, möchte ich meine beiden Kolleginnen bitten, sich kurz selbst vorzustellen – Katrin.

**Frau Dr. Ehlert (Blueprint Medicines):** Schönen guten Morgen! Mein Name ist Dr. Katrin Ehlert, ich leite den Bereich Medizin als Medizinische Direktorin für Blueprint Medicines in Deutschland, Österreich und der Schweiz.

**Frau Dr. Silies (Blueprint Medicines):** Mein Name ist Hedwig Silies, ich bin bei Blueprint Medicines für den Bereich Market Access in Deutschland, Österreich und Schweiz verantwortlich.

**Herr Meyer (Blueprint Medicines):** Danke euch beiden. – Im Anschluss werde ich sowohl die GIST-Erkrankung mit D842V-Mutation, deren Therapieoption als auch den Nutzen von Avapritinib kurz beschreiben.

Zur GIST-Erkrankung: Die GIST ist eine seltene maligne Tumorerkrankung des Magen-Darm-Trakts. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei circa 65 bis 70 Jahren. Frauen und Männer sind von der GIST ungefähr gleich häufig betroffen. Die Diagnosestellung ist für betroffene Patienten und deren Angehörige ein lebensveränderndes Moment. Niemand ist darauf vorbereitet, keiner kann genau – –

(Starke Tonstörung)

Ich versuche, weiterzumachen.

**Frau Dr. Behring:** Herr Reichardt, können Sie bitte Ihr Mikrofon ausschalten? – Danke. Jetzt müsste es wieder weitergehen.

**Herr Meyer (Blueprint Medicines):** Okay. Danke schön. – Ich fange noch mal an: Die Diagnosestellung ist für betroffene Patienten und deren Angehörige ein lebensveränderndes Moment. Niemand ist darauf vorbereitet, keiner kann genau wissen, wie und vor allem wie lange es weitergeht. Hinzukommt, dass bereits bei der Diagnosestellung bei fast jedem dritten GIST-Patienten eine Metastasierung nachweisbar ist. Jeder fünfte Patient weist einen inoperablen Tumor auf.

(Starke Tonstörung)

Je nach Lokalisation des Tumors – es ist ein bisschen schwierig, so weiterzumachen – ist die klinische Symptomatik zu Beginn der Krankheit häufig unspezifisch. Es handelt sich dabei um Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Schluckbeschwerden, Gewichtsverlust, aber auch Schmerzen, Müdigkeit und Abgeschlagenheit sind vorhanden. Im weiteren Krankheitsverlauf treten dann verstärkt Symptome durch die beeinträchtigte Nahrungsaufnahme und die Verdauung auf. Die lang andauernden Schmerzen belasten die Patienten maßgeblich. Schwer bedrückend ist für die GIST-Patienten vor allem die Angst vor dem Tod. Ganz besonders dramatisch ist für Patienten mit inoperabler oder metastasierter D842V-Mutation der schnell zunehmende Krankheitsverlauf. Dieser ist gekennzeichnet durch eine stark reduzierte Lebensqualität, häufig einhergehend mit Angstzuständen, die oft durch das Wissen über die hohe Mortalität der D842V-GIST entstehen. Diese liegt bei einem durchschnittlichen Gesamtüberleben von nur etwas über einem Jahr. Die D842V-Mutation ist nur in 1 bis 6 Prozent aller GIST-Fälle nachweisbar. Laut Literatur und laut GIST-Expertenaussagen liegt die Anzahl dieser Patienten in Deutschland zurzeit im niedrigen zweistelligen Bereich.

Kurz zur Therapie: Während eine primäre Tumorresektion bei nicht fortgeschrittener GIST initiiert ist, wird die metastasierte oder inoperable GIST meist medikamentös behandelt. Mittel der ersten Wahl sind hier die zugelassenen Tyrosinkinaseinhibitoren. Laut der aktuellen DGHO-Leitlinie von 2020 spricht die sehr selten auftretende D842V-Mutation auf keine der zugelassenen Therapien an. Die verfügbaren Substanzen sollten aus diesem Grund bei diesen Patienten nicht eingesetzt werden. Die Leitlinie weist weiterhin wegen der mangelnden Therapiemöglichkeiten der D842V-GIST darauf hin, Patienten wenn möglich in klinische Studien einzuschließen und/oder einem Sarkomzentrum zuzuweisen. Ferner wird in den Leitlinien auf das Compassionate-Use-Programm hingewiesen, welches in Deutschland bis zur Markteinführung von Avapritinib am 1. November 2020 Ärzten und deren Patienten zur Verfügung stand.

Zu Avapritinib: Avapritinib ist der erste Präzisionstyrosinkinaseinhibitor, der spezifisch dafür entwickelt wurde, die Therapielücke bei D842V-mutierter GIST zu schließen und Patienten und Anwendern eine zielgerichtete Therapie zu ermöglichen. Untersucht wurde Avapritinib unter anderem in der

NAVIGATOR-Studie, in welche 28 Patienten mit einer der Indikation entsprechenden Startdosis mit 300 mg behandelt wurden. Die Patienten in der Studie zeigten unter Behandlung mit Avapritinib eine beträchtliche Verlängerung der Überlebensdauer. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 9. März 2020, der einer medianen Beobachtungszeit von 25,5 Monaten entspricht, wurde das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht. Das bedeutet, dass mehr als die Hälfte der Patienten nach über zwei Jahren Behandlung mit Avapritinib noch am Leben war.

Neuere Daten zum Gesamtüberleben aus der Nachbeobachtungsphase der NAVIGATOR-Studie mit einer Beobachtungsdauer von nun fast drei Jahren zeigen, dass mehr als zwei von drei Patienten mit Avapritinib zum Zeitpunkt des Datenschnitts Ende Januar 2021 noch am Leben waren. Erstmals konnte bei Patienten mit einer D842V-Mutation auch ein schnelles und lang anhaltendes Ansprechen gezeigt werden. Im Vergleich dazu zeigte eine 2012 publizierte europäische Studie bei D842V-Patienten, dass keiner dieser Patienten ein Ansprechen auf die Therapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib hatte. In Anbetracht der Schwere der Erkrankung weist Avapritinib zudem ein akzeptables Sicherheitsprofil auf. Zusätzliche Evidenz zur Wirksamkeit, Sicherheit als auch zur Lebensqualität wurde im Dossier durch die Daten der VOYAGER-Studie und eines indirekten Vergleichs vorgelegt. In der Gesamtheit liefern diese Daten weitere eindrucksvolle Ergebnisse, die für betroffene Patienten und deren Behandler hochrelevant sind.

Zusammenfassend möchte ich sagen, dass wir davon überzeugt sind, Patienten mit inoperabler oder metastasierter GIST, die die sehr seltene D842V-Mutation aufweisen und für die bislang keine wirksamen Therapieoptionen zur Verfügung standen, durch die Möglichkeit einer erstmaligen und zielgerichteten Therapie mit Avapritinib profunde Verbesserungen des Krankheitsverlaufs als auch eine beträchtliche Verbesserung des Gesamtüberlebens anzubieten.

Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Damit bin ich mit meiner Einführung am Ende. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Meyer, für diese Einführung. – Erste Frage von mir an die Praktiker, an die Kliniker: Herr Meyer hat gerade auf das Sicherheitsprofil hingewiesen und die Einschätzung abgegeben, dass mit Blick auf die Schwere der Erkrankung ein akzeptables Sicherheitsprofil vorläge. Meine Frage ist in Bezug auf die Sicherheit: Wie werden Art, Schwere und Häufigkeit der Nebenwirkungen und insbesondere das Auftreten neurologischer Nebenwirkungen sowie intrakranieller Blutungen unter Avapritinib aus Ihrer Sicht eingeschätzt? Und daran anknüpfend: Wie sehen Sie vor dem Hintergrund der limitierten Datenbasis auf der einen Seite Sicherheit, auf der anderen Seite Wirksamkeit und daraus abgeleitet den klinischen Stellenwert von Avapritinib? Das würde mich interessieren. – Da habe ich als Erstes Herrn Professor Wörmann und dann Herrn Professor Bauer dazu. – Bitte schön, Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wenn ich kurz zusammenfasse, was gerade gesagt worden ist: GIST, seltene Erkrankung, früher bei den Sarkomen eingeordnet. Der Durchbruch bei der GIST-Erkrankung war, dass wir gemerkt haben, dass Imatinib, das Ende der 1990er-Jahre für die CML entwickelt wurde, damals der Türöffner war, auch auf KIT-Mutationen wirkt, also c-KIT-Mutationen, und die sind bei Imatinib häufig. Dann merkten wir, dass wir es behandeln können, eine Erkrankung, die mit Chemotherapien nicht behandelt werden kann, aber eben mit Tyrosinkinaseinhibitoren, vor allem mit Imatinib. Eine der großen Durchbruchstudien war dann, wenn man Imatinib adjuvant bei GIST gibt, dass das die Prognose deutlich verbessert. Einer der Erstautoren dafür ist Privatdozent Dr. Reichardt. Das ist der, der auch Autor der *Oncopedia*-Leitlinie ist, der das vielleicht noch kurz einordnen kann.

Die Besonderheit ist – und deshalb ist es eine spannende Substanz heute –, wenn wir formal sind, ist es wahrscheinlich ein Ultra-Orphan; denn die Mutation im Platelet-derived growth factor ist resistent gegen Imatinib. Das heißt, wir haben hier innerhalb der seltenen Gruppe der GIST eine Gruppe, die wir nicht behandeln können. Wir haben es in unserer Stellungnahme etwas vorsichtig formuliert. Wenn wir rein die Remissionsraten anschauen, dann haben wir hier das ganz seltene Beispiel eines Arzneimittels, das formal die Kriterien eines dramatischen Effektes erfüllen würde, wie das IQWiG das in seiner Methodologie mal definiert hat.

Herr Hecken, Sie haben genau den Punkt angesprochen, da gegen abzuwägen ist, wer von diesen – in Anführungsstrichen – „dramatischen Effekten“ nicht profitiert oder vielleicht sogar dauerhaft eher einen Schaden hat. Mein Vorschlag wäre: Herr Bauer hat an der Studie teilgenommen, er ist Sprecher des Sarkom-Zentrums am Westdeutschen Tumorzentrum in Essen. Ich glaube, er könnte die Frage genau beantworten, und vielleicht für die Einordnung, wie wichtig es ist, ein neues Präparat zu haben, das wäre, glaube ich, ein gutes Thema für Herrn Reichardt. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Dann machen wir mit Herrn Reichardt weiter zur Einordnung und dann Herr Professor Bauer. – Herr Dr. Reichardt, bitte. – Sie müssen sich entstimmen, Herr Reichardt.

**Herr Dr. Reichardt (DGHO):** Hören Sie mich jetzt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. – Herr Reichardt, noch mal versuchen, man hört es irgendwie pfeifen; heute ist der Wurm drin.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das ist das Problem der privaten Krankenhausketten, die haben zu viel Echo.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Reichardt?

**Herr Dr. Reichardt (DGHO):** Ich habe hier massive Hallprobleme.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir gehen dann zu Professor Bauer und Sie können in der Zeit versuchen, den Hall zu beseitigen, Herr Reichardt. Dann komme ich auf Sie zurück. – Herr Professor Bauer, bitte.

**Herr Prof. Dr. Bauer (AIO):** Vielen Dank. – Für Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren ist es so, auch wenn die formal dem Sarkom zugehörig sind, dass die klassischen Chemotherapien, die wir anwenden, überhaupt keinen Stellenwert haben. Es gibt eigentlich nur zielgerichtete Therapien, die dieses dominante Onkogen hemmen. Das ist eine der wenigen soliden Tumorerkrankungen, bei denen eine einzige genetische Veränderung treibende Kraft ist, egal in welchem Tumorstadium. Deshalb ist das Imatinib, das Glivec, das Professor Wörmann eben genannt hat, so erfolgreich bei GIST, die eine KIT-Mutation aufweisen.

Hier ist es so, dass es für die PDGFRA-D842V-mutierte GIST einfach gar nichts gibt. Also, die Patienten, die eine gestreute oder nicht resektable Erkrankung haben, haben überhaupt keine medikamentöse Therapie, sondern lediglich die Option einer Operation. Die Operation ist meist mit einer hohen Morbidität verbunden und kann auch nur begrenzt gemacht werden. Letztendlich ist das eine Situation für diese Subgruppe wie für KIT-mutierte GIST, bevor es das Imatinib gab. Insofern muss man sicherlich auch das Nebenwirkungsspektrum von Avapritinib betrachten. Durchschnittlich ist das Medikament

tatsächlich relativ gut verträglich, es hat ein ähnliches Nebenwirkungsspektrum wie es das Imatinib hat: Es macht leichte Wassereinlagerungen, Schwellung der Augenlider, leichte Übelkeit. Die allermeisten Nebenwirkungen sind mild ausgeprägt. Die von Ihnen angesprochene Neurotoxizität, also die Nebenwirkungen, die neurokognitiver Natur sind, ist etwas, was für uns als studienaktive Zentren auch neu war, was wir so bei Tyrosinkinaseinhibitoren noch nicht beobachtet hatten, weshalb die für diese Zulassung relevante Phase-I-Studie sicherlich noch mal besonders ist, weil die Dosis – – Erstens war die Erfahrung, wie man am besten auf diese Nebenwirkungen reagiert, noch relativ gering. Das heißt, es sind noch einige Patienten behandelt worden, auch mit Dosen, die wir jetzt nicht mehr einsetzen würden; genauso wie wir als Studienärzte das überhaupt erst einmal wahrnehmen mussten, weil zum Beispiel mnestiche Störungen, also Gedächtnisfähigkeit, etwas ist, was man nicht unbedingt immer primär abfragt.

Inzwischen ist es aber so, dass es relativ gute Evidenz gibt, dass es ein dosisabhängiger Effekt ist. Das heißt, je höher die Dosis ist, umso eher tritt so etwas auf und auch, dass eine unmittelbare Reaktion, also eine Pausierung der Medikation, beim ersten Auftreten auch von milden Symptomen mit einer sehr hohen Reversibilität dieser Nebenwirkungen assoziiert ist. Das ist etwas, wo ich sagen würde, in geübter Hand oder in Kenntnis dieser Nebenwirkungen ist es etwas, was man als Therapeut gut managen kann. Insofern würde ich dem zustimmen. In Anbetracht dessen, dass die Alternative Tod ist, ist das ein sehr akzeptables Nebenwirkungsprofil, das mit gutem Dosismanagement aus meiner Sicht sogar als gut verträglich bezeichnet werden müsste.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Bauer. – Dann versuchen wir es jetzt noch mal bei Herrn Dr. Reichardt. Herr Reichardt, versuchen Sie es bitte noch einmal.

**Herr Dr. Reichardt (DGHO):** Hört man mich jetzt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wunderbar, toll, wie gemalt.

**Herr Dr. Reichardt (DGHO):** Prima. – Entschuldigung, es war technisch unklar, woran das Problem lag, aber Hauptsache, es funktioniert. – Vielen Dank für die Gelegenheit, mich hier äußern zu dürfen. Herr Wörmann hat schon einige einführende Bemerkungen gemacht. Ich möchte noch mal ganz kurz auf GIST insgesamt, wo wir stehen, eingehen. Die Erkrankung war bis zum Jahr 2001 im fortgeschrittenen Stadium überhaupt nicht behandelbar. Imatinib war dann der Durchbruch für die Behandlung dieser Patientengruppe mit fortgeschrittener Erkrankung. Es gab nie einen direkten Vergleich Therapie versus Nichttherapie, aber aus Vergleichsdaten können wir schließen, dass wir mit der medikamentösen Therapie ein Gesamtüberleben im Median von inzwischen Größenordnung sechs, sieben Jahren erreichen. Ohne systemische Therapie lagen die Zeiträume vor 2000 in der Größenordnung von zwölf bis 15 Monaten, also ein dramatischer Fortschritt, der nur in Ausnahmefällen in der Geschichte der Onkologie jemals erreicht wurde.

Nichtsdestotrotz sterben dennoch viele Patienten an der fortgeschrittenen Erkrankung, sodass der logische nächste Schritt – Herr Wörmann hat es kurz angerissen – war, diese extrem gut wirksame Therapie auch in der adjuvanten Indikation einzusetzen. Hier gab es eine Reihe von Studien. Die maßgebliche Studie haben wir gemeinsam mit Kollegen aus Skandinavien durchgeführt und daraus den weltweiten Goldstandard abgeleitet. Drei Jahre adjuvante Therapie mit Imatinib reduziert das Risiko der Patientengruppe, die wir behandeln, um die Hälfte, im Vergleich zu einer nur einjährigen Dauer zu versterben. Also, hier übersetzen wir durch diese Therapie entsprechend die Ergebnisse in Langzeitheilung für die Patienten.

Wie wir inzwischen wissen und in den letzten 20 Jahren gelernt haben – auch das hat Herr Professor Wörmann schon kurz angerissen –: Das, was wir früher gastrointestinale Stromatumoren als Gesamtgruppe nannte, war schon eine seltene Entität. Inzwischen wissen wir, dass wir hier von mehr als zehn unterschiedlichen Erkrankungen reden. Eine Subgruppe sind die Patienten mit dieser speziellen Mutation im PDGF-Rezeptor Alpha Exon 18 D842V. Die waren bisher gar nicht behandelbar, weil alle verfügbaren Medikamente bei dieser speziellen Mutation unwirksam sind. Das heißt, wir haben die gleiche Situation, die wir bei der Gesamtgruppe der gastrointestinalen Stromatumoren vor ungefähr 20 Jahren hatten, und dementsprechend ist auch hier wieder ein vergleichbarer Durchbruch gelungen, indem jetzt eine Behandlung zur Verfügung steht, die bei dieser ganz seltenen Subgruppe ähnlich gut wirkt wie es das Imatinib für die Mehrheit der gastrointestinalen Stromatumoren damals erreicht hat und inzwischen weltweit über die Jahrzehnte etabliert ist; also insofern eine maßgebliche Verbesserung unserer therapeutischen Optionen. – So viel vielleicht noch mal zum Gesamtrahmen, wo wir hier mit der Behandlung stehen.

Wir reden von einer Primärbehandlung, also nicht nach Versagen anderer Therapieoptionen. Das hat Herr Professor Bauer schon kurz erwähnt. Es gibt keine anderen Therapieoptionen. Für Patienten mit dieser speziellen Mutation gab es bisher im fortgeschrittenen Stadium gar keine Behandlungsmöglichkeit. Jetzt haben wir eine Behandlungsmöglichkeit. Insofern ist auch ein Vergleich mit einer anderen Therapie praktisch gar nicht möglich, weil es keine andere Therapie gibt. Die einzige andere Therapieoption ist, gar nichts zu machen. Das ist natürlich keine gute Option.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Reichardt. – Jetzt habe ich eine Frage von Herrn Hastedt, GKV-SV. – Bitte schön, Herr Hastedt.

**Herr Dr. Hastedt:** Guten Morgen! Es ist jetzt klar geworden: Ein medizinischer Bedarf ist da. Ich war jetzt teilweise bei den Ausführungen zum Nebenwirkungsprofil doch etwas verwundert. Da muss ich noch mal nachhaken. Ich habe jetzt mehrfach gehört, das Sicherheitsprofil wird von Ihnen als akzeptabel und kontrollierbar eingeschätzt. Mir schien es so, als wenn es in der Studie aber nicht so gut geklappt hätte. Ehrlich gesagt, wir haben selten so hohe Raten an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen gesehen, wenn ich das aus der Nutzenbewertung richtig mitgenommen habe: 75 Prozent der Patienten, die ein lebensbedrohliches Ereignis hatten, praktisch jeder Patient hatte mindestens ein schweres UE. Sie haben mehrfach betont, dass es keine therapeutischen Alternativen gibt; trotzdem hat ein knappes Drittel der Patienten laut Unterlagen die Therapie abgebrochen. Können Sie darauf hinsichtlich der Belastung für die Patienten etwas genauer eingehen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hastedt. Wer möchte? Von den Klinikern oder vom pU?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Herr Bauer möchte. Entschuldigung.

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

**Herr Prof. Dr. Bauer (AIO):** Man muss in dem Kontext sicherlich sagen, dass die mediane Behandlungsdauer bei diesen Patienten sehr lang ist. Das heißt, das Auftreten einer Grad-3-Nebenwirkung, also einer höhergradigen Nebenwirkung, ist immer wahrscheinlicher, je länger eine Therapie ist. Eine Grad-3-Nebenwirkung ist aber zum Beispiel keine lebensbedrohliche Nebenwirkung. Also, echte lebensbedrohliche Nebenwirkungen sind aus meiner Sicht sehr viel niedriger. Insofern bin ich der Meinung, leichte Nebenwirkungen sind sehr häufig, kurzfristiges Auftreten von nach den Toxizitätskriterien Grad-3-Nebenwirkungen, das kumuliert sich bei Leuten, die zwei Jahre oder länger so eine Therapie

bekommen. Aber das ist in dem Fall bei der kumulativen Bewertung von Nebenwirkungen, ob das jetzt 20-mal auftritt oder einmal, macht es keinen Unterschied. Ich würde in dem Zusammenhang auch bei der Bewertung bleiben, dass das angesichts der Alternativlosigkeit ein gut verträgliches Medikament mit einer sorgfältigen Nebenwirkungsüberwachung ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Bauer. – Frau Dr. Ehlert vom pU, dann Herr Jantschak von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. – Frau Dr. Ehlert.

**Frau Dr. Ehlert (Blueprint Medicines):** Ich möchte noch hinzufügen, was Herr Bauer schon gesagt hat. Ja, es gab Raten an Studienabbrüchen zwischen 30 und 40 Prozent. Das heißt auch, dass in dieser Phase-I-Studie 60 Prozent der Patienten die Therapie dauerhaft und gut durchführen konnten, und zwar mit den schon angesprochenen Dosismodifikationen. Wir sehen die Dosismodifikationen, wie wir sie auch in der Fachinformation darlegen, als ein probates Mittel, eine wirksame Strategie, um diese Nebenwirkungen oder die negativen Ereignisse gut in den Griff zu bekommen. Ziel dieser individuellen Dosismodifikation ist eine lang anhaltende Krankheitskontrolle. Das haben wir in der NAVIGATOR-Studie gezeigt. Die Patienten hatten wirklich eine beispiellose anhaltende Krankheitskontrolle, die sich dann auch in einer profunden Verlängerung des Überlebens widerspiegelt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Hastedt mit einer Nachfrage, dann Herrn Wörmann, dann würde ich Herrn Jantschak das Wort geben. – Herr Hastedt, bitte.

**Herr Dr. Hastedt:** Danke schön. – Nur noch eine letzte Nachfrage: Habe ich das richtig entnommen? Aus der Nutzenbewertung entnehme ich, dass 75 Prozent der Patienten mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis haben. Das sind in der Regel auch lebensbedrohliche unerwünschte Ereignisse. Das wurde hier eben etwas anders dargestellt. Können Sie mir vielleicht noch mal genau erklären, wie sich die SUE in dieser Studie dargestellt haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hastedt. – Frau Dr. Ehlert dazu, dann Herr Wörmann, dann Frage von Herrn Jantschak. – Frau Dr. Ehlert, bitte.

**Frau Dr. Ehlert (Blueprint Medicines):** Es ist richtig, wir haben bei 75 Prozent der Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesehen. Dazu zählen ab Grad 3, Grad 4, Grad 5. Wenn man anschaut, warum die Patienten die Behandlung während der Studie tatsächlich abbrechen mussten, dann haben wir vorwiegend im Bereich der gastrointestinalen Störungen die Studienabbruchraten gesehen, Patienten, die gastrointestinale Probleme hatten, wie vorwiegend Übelkeit, Diarrhö. Das war der Hauptgrund, warum die Patienten abbrechen mussten. Wir haben eben auch über die kognitiven Effekte gesprochen: Keiner der Patienten musste aufgrund von kognitiven Störungen, also Gedächtnisverlust oder Verwirrtheitszustände oder auch Schwindel die Therapie abbrechen, sodass wir wirklich sagen können: Die Therapiekontrolle, die Avapritinib bietet, ist beispiellos und kann anhand von Dosismodifikationen gut durchgeführt werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Ehlert. – Jetzt noch Herr Wörmann, ich nehme an, auch zu diesem Komplex, dann Frage von Herrn Jantschak. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, der wichtige Punkt – ich hoffe, dass das eben deutlich wurde –: Wir reden das überhaupt nicht schön, das ist ganz ernstzunehmen, es ist eine ungewöhnliche Nebenwirkung, und es ist typischerweise eine, die in der Hand der Erfahrenen behandelt werden sollte. Ich glaube, der wichtige Punkt ist der, den Herr Bauer machte: Es ist ein Dosiseffekt und ein Teil der Nebenwirkungen aus der Gesamtkohorte aller Patienten, nicht nur mit dieser Mutation. Wir haben in

unserer Stellungnahme aus der Fachinformation die Nebenwirkungen herausgeholt. Dann waren 0,9 Prozent schwere kognitive Störungen, also unter 1 Prozent. Ich glaube, der wichtige Punkt ist die Lernkurve, die Herr Bauer angesprochen hat: Ganz frühe Reaktion, mindestens Dosisreduktion und eventuell sogar kurzfristig Pause und dann langsam wieder einschleichen. Also, wir würden auch für uns denken, dass das ein Präparat ist, das gerade in der Anfangsphase ausdrücklich in die Hand von Spezialisten gehört.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. Ich nehme zu Protokoll sowohl Herr Professor Bauer als auch Herr Dr. Reichardt haben bei dem, was Sie gesagt haben, gerade heftig genickt. Sie nicken jetzt auch und unterstützen das also ausdrücklich. – Herr Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe auch eine Frage zu diesem Themenkomplex, und zwar speziell zu den neurologischen Nebenwirkungen. Es ist hier eine Langzeittherapie, wir reden über teilweise zwei bis drei Jahre. Wie stellen sich die neurologischen Nebenwirkungen in der klinischen Praxis dar? Ich meine, selbst etwas niedriggradigere Einschränkungen können belastend sein. Ist das auch durch Dosismodifikationen beherrschbar? Wird, wenn die Dosis reduziert wurde, dann versucht, die Dosis wieder nach oben zu titrieren? Wie geht man mit den neurologischen Problemen in der Praxis um?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Jantschak. – Ich sehe, Herr Reichardt und Herr Professor Bauer haben sich gemeldet. – Herr Reichardt, bitte schön.

**Herr Dr. Reichardt (DGHO):** Diese komplexen neurologischen Nebenwirkungen, vielleicht noch mal kurz, um das einzuordnen, sind in der initialen Entwicklung des Medikamentes sehr überraschend gekommen. Das ist das einzige Präparat aus der großen Familie dieser Tyrosinkinaseinhibitoren, das derartige Nebenwirkungen macht. Das heißt, das war nichts, was man erwartet hätte oder was man bei anderen vergleichbaren Substanzen üblicherweise sieht. Das heißt – darauf wurde bereits von meinen Kollegen kurz eingegangen –, man hat hier ein erhebliches Thema der Lernkurve. Wir sehen diese Nebenwirkungen, auf die man natürlich gezielt achten muss, und wir dürfen nicht vergessen, dass hier zum Teil die Fremdanamnese der entscheidende Punkt ist, weil sich Patienten unter Umständen des Problems nicht in dem Maße bewusst sind. Das heißt, man muss die Angehörigen befragen, ob möglicherweise Persönlichkeitsveränderungen, Gedächtnisstörungen etc. auftreten, die dem Patienten gar nicht geläufig sind.

Wenn man all diese Mechanismen zum Tragen bringt, wird man diese Nebenwirkungen in aller Regel in einem frühen Stadium feststellen und kann diese durch die schon erwähnte kurzfristige Therapieunterbrechung und Dosisanpassung in den meisten – nicht in allen – Fällen erheblich reduzieren, sodass die Patienten dann entsprechend eine Langzeittherapie tolerieren können. Wir würden, wenn eine solche Nebenwirkung auftritt und wir eine Dosisreduktion durchführen, bei dieser reduzierten Dosis bleiben – auf Ihre Frage – und die Dosis nicht wieder erhöhen. Wir haben bei dem Medikament wahrscheinlich einen erheblichen Dosierungsspielraum, sodass bei einer Dosisreduktion nicht zu befürchten ist, dass die Wirkung sofort nachlässt. Also, man hat hier Spielraum und kann, wenn man sich mit der Therapie gut auskennt – das hat Herr Professor Wörmann gerade ausdrücklich betont: man muss hier entsprechend Erfahrung haben –, das in den allermeisten Fällen gut steuern, und das Entscheidende ist hier die Lernkurve. Wir wissen jetzt definitiv mehr über dieses Medikament als noch vor wenigen Jahren.

Ich möchte vielleicht kurz einwerfen: Imatinib gilt allgemein als sehr gut verträgliches Medikament. Wir dürfen trotzdem nicht vergessen, dass es eine Größenordnung von ungefähr 2, 3, 4 Prozent gibt, die

das Präparat wegen Hauttoxizität oder wegen schwerer Lebertoxizität nicht vertragen und die Therapie dann beendet werden muss, sodass für die Patienten trotz der Richtigkeit die Therapie nicht fortführbar ist. Das ist ein bekanntes Phänomen, und so schwere Einzelfälle sprechen nicht gegen die Verwendung insgesamt, aber man muss auf diese Nebenwirkungen achten, dann sind sie auch händelbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Reichardt. – Jetzt habe ich Herrn Professor Bauer, dann noch Frau Dr. Silies dazu, dann Frage von Herrn Carl, Kassenärztliche Bundesvereinigung. – Herr Bauer, bitte.

**Herr Prof. Dr. Bauer (AIO):** In Ergänzung dazu noch: Was sicherlich bei der Dosisescalation, also der Phase-I-Studie, bemerkenswert war, war, dass – – Wie Sie wissen, starten bei einer First-in-Human-Studie die Dosisstufen in einer sehr niedrigen Dosierung. Mit dem Avapritinib hat man schon in den ersten beiden Dosisstufen, in der Dosierung lag sie bei einem Achtel, glaube ich, oder fast einem Zehntel der Dosierung, die dann als empfohlene Dosis genommen wurde, hatte man schon klinische Wirksamkeit gesehen. Insofern kann ich das nur unterstreichen, was Herr Reichardt gesagt hat. Wir haben eine außergewöhnliche Potenz gegen diese spezifische Mutation.

Was Herr Jantschak sagte, ist absolut relevant, die Therapie muss oder soll hoffentlich möglichst viele Jahre halten. Umso wichtiger ist, dass das extrem gut überwacht wird. Wir haben das mehrfach gemacht, dass man mit Pausen problemlos auch mal für mehrere Wochen die Patienten nicht mit einer raschen Progression der Erkrankung verliert. Aber eines ist klar, was Herr Reichardt sagte: Es gibt Risikopopulationen von Patienten, wo man Gefahr läuft, das nicht zu erkennen. Zum Beispiel habe ich Patienten, die nicht gut Deutsch sprechen, keine Angehörigen mehr haben, älter, vielleicht in einem betreuten Wohnen sind. Da Fremdanamnesen zu erheben, ist manchmal sehr schwierig. Aber das erfordert eben eine Expertise, wenn man diese Patienten behandelt. Klar ist auch: Diese Nebenwirkungen schlagen mehr durch, sehr stark in dem sozialen Umfeld. Also Leute, die viele soziale Kontakte haben, die anspruchsvolle intellektuelle Tätigkeiten haben, werden sehr viel schneller merken, ich funktioniere nicht so wie das vorher war. Aber, wie gesagt, schnelle Reaktion ist etwas, was in der ganz überwiegenden Zahl der Fälle komplette Reversibilität hat. Die Alternative gibt es im Moment nicht. Die Alternative ist, dass der Tumor einfach weiterwächst.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Bauer. – Jetzt noch ergänzend Frau Dr. Silies vom pU, dann Herr Carl von der KBV und Herr Jantschak von der KBV. – Frau Dr. Silies, bitte.

**Frau Dr. Silies (Blueprint Medicines):** Noch einige ergänzende Informationen zu Ihren Fragen, Herr Jantschak und Herr Hastedt: Wir haben als Unternehmen mittlerweile Dreijahresdaten und sehen in der Abwägung zwischen Nutzen und Risiko, dass mehr als die Hälfte der Patienten auf die Therapie anspricht. Wir haben Überlebensdaten, wo mehr als die Hälfte der Patienten mit einem Nebenwirkungsprofil lebt, wie von den Klinikern beschrieben, das gehandhabt werden kann. In der Fachinformation ist Sorge getragen, wirklich in 100-mg-Schritten die Dosierung bis auf 100 mg in Abhängigkeit von den auftauchenden unerwünschten Ereignissen abzusenken.

Ergänzend dazu haben wir drei weitere Studien, in denen wir das Sicherheitsprofil und die Effektivität in einer längeren Beobachtung aufnehmen und auswerten. Geplant ist eine Beobachtungsstudie, in der Avapritinib in der Erstlinie eingesetzt wird, also nicht in der zweiten, dritten, vierten, wo schon andere Tyrosinkinaseinhibitoren gegeben wurden, die nicht wirksam sind, sondern früher im Krankheitsverlauf. Das heißt, es ist davon auszugehen, dass Patienten auch noch nicht so krank sind. Diese Studie soll

über zwei Jahre laufen und zusätzlich 50 Patienten einbeziehen. Ich denke, dann werden wir ergänzende Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bekommen. Aber das Bild im Moment ist so, wie die Kliniker das schon beschrieben haben in der Abwägung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Silies. – Jetzt habe ich Herrn Carl, Herrn Jantschak und Frau Sixtensson. – Herr Carl und Herr Jantschak von der KBV, Frau Sixtensson von der FB Med. – Herr Carl, bitte.

**Herr Dr. Carl:** Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zu den neurologischen Nebenwirkungen: Hat man versucht, diese Nebenwirkungen zu objektivieren, also durch Hirnleistungstestbatterien oder durch Bildgebung oder durch quantitatives EEG?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** pU? Wer möchte? – Frau Dr. Ehlert, bitte.

**Frau Dr. Ehlert (Blueprint Medicines):** Ich möchte auf die Frage von Herrn Carl eingehen. Es wurde während der Studie tatsächlich eine Bildgebung, also MRTs, vom Gehirn gemacht und auch EEGs. Ich muss jetzt leider passen, ob die wirklich quantitativ waren. Wir haben in dieser Studie mit dem beobachteten Facetten keine weiteren Faktoren oder ursächlichen Faktoren zu diesen neurologischen Ereignissen ausfindig machen können. Was man über eine gesamte multivariate Analyse sagen kann: Es gibt verschiedene – das hat Herr Bauer schon gesagt – Risikofaktoren oder bestimmte Risikogruppen, die ein erhöhtes Risiko haben, derartige Effekte zu entwickeln. Das ist einmal das höhere Alter; da unterscheidet man zwischen über 65 und unter 65 Jahren, eine medizinische Vorgeschichte von kognitiven Beeinträchtigungen und gleichzeitige Einnahme von ZNS-wirksamen Medikamenten. Auch die Dosis war ein Aspekt, der im direkten Zusammenhang mit den kognitiven Ereignissen in Verbindung gebracht wird. Ein wichtiger Faktor ist noch zu nennen. Ein Korrelat gab es auch in dieser multivariaten Analyse mit dem Fortschreiten der Erkrankung. Auch da haben die kognitiven Ereignisse zugenommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Ehlert. – Herr Carl, ist die Frage beantwortet? Ja, okay. – Dann haben wir Herrn Jantschak und dann Frau Sixtensson. – Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage an die Kliniker. Ist diese D842V-Mutation ausschließlich eine eher seltene Treibermutation oder kann sich das auch als Resistenzmutation auf Imatinib darstellen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Professor Bauer.

**Herr Prof. Dr. Bauer (AIO):** Es ist so, dass das in einem ganz überwiegenden Teil der Fälle eine Primärmutation ist. Die Zulassung des Medikamentes bezieht sich ausschließlich auf Patienten, die das als Primärmutation haben. Es gibt in 20 Prozent der Fälle, die eine primäre PDGFR-Mutation haben, auch nicht D842V-Mutation, zum Beispiel in den Exon 12 und Exon 14. Die können tatsächlich, weil sie Imatinib-empfindlich sind, eine Sekundärmutation haben, die in dem Codon 842 liegt. Es ist völlig richtig, wie Sie sagen, das gibt es, ist aber kasuistisch weltweit. Ich glaube, es gibt zwei, drei beschriebene Fälle auf der Welt, das ist praktisch nicht existent. Man muss dazu sagen, dass das etwas ist, was hier nicht Thema ist, weil diese Patienten in keiner der Studien behandelt wurden. Wir haben präklinische Evidenz, dass das auch da wirken kann, aber, wie gesagt, das ist hypothetisch, es gibt kein klinisches Korrelat dazu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Bauer. – Herr Dr. Reichardt ergänzend, dann Herr Jantschak, glaube ich, Nachfrage und dann Frau Sixtensson. – Herr Reichardt.

**Herr Dr. Reichardt (DGHO):** Eine ganz kurze Ergänzung, weil ich die Frage so verstanden habe: Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient eine normale – in Anführungszeichen – „Mutation“ im KIT-Gen hat und dann als Resistenzentwicklung diese PDGF-Rezeptor-Alpha-Mutation entwickelt, dieser Fall ist inexistent. Der kommt nicht vor. Also, wir reden nicht von Patienten, die erst anders behandelt werden und dann im Laufe ihrer Erkrankung diese spezielle Mutation als sekundäres, tertiäres etc. Problem entwickeln. Der Fall kommt nicht vor. Es ist eine Primärmutation und, wie Herr Bauer sagte, in einer Handvoll Einzelfällen weltweit eine Zweitmutation bei anderen Mutationen im PDGF-Rezeptor Alpha; also, eine ganz kleine Subgruppe und nicht ein Spätereignis, das vielen Patienten irgendwann droht. – Das nur kurz zur Ergänzung zu dem, was Herr Bauer schon sagte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Reichardt. – Herr Jantschak, Nachfrage vermute ich, oder hat es sich erledigt?

**Herr Dr. Jantschak:** Okay. – Es ist also eine Primärmutation. Damit kann man eigentlich den Bogen zur Auswertungsmethodik schlagen. Eine Rückfrage an den pU: Warum wurde beim indirekten Vergleich kein einheitlicher Startpunkt für die Auswertung des Gesamtüberlebens gewählt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Jantschak. pU? – Frau Dr. Silies.

**Frau Dr. Silies (Blueprint Medicines):** Herr Jantschak, beziehen Sie Ihre Frage auf den indirekten Vergleich, oder beziehen Sie ihn insgesamt auf den indirekten Vergleich? – Beim indirekten Vergleich ist es so, dass wir eine retrospektive Studie in Vergleich gesetzt haben mit den Ergebnissen zu der NAVIGATOR-Studie, wohl wissend, dass dieser indirekte Vergleich seine Limitation hat. Wir haben versucht, das durch das Matching so weit aneinander anzupassen, dass wir die beiden Studien möglichst optimiert vergleichbar machen können. Das war das, was beim indirekten Vergleich in diesem Zusammenhang möglich war, wohl wissend, dass die Methode ihre Limitation hat und letztendlich, wenn man sich den vorläufigen Bewertungsbericht anschaut, aufgrund der Limitationen nicht in die Nutzenbewertung einbezogen wurde. Aber unser Anliegen war, die bestmögliche Evidenz anzubieten mit dem, was an Evidenz vorliegt. Da ist die NAVIGATOR-Studie die Hauptstudie, und mit der VOYAGER im Wesentlichen und dem indirekten Vergleich haben wir das mit den Daten unterstützt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Sixtensson und dann vielleicht noch mal eine Nachfrage von Herrn Jantschak. – Frau Sixtensson, FB Med.

**Frau Sixtensson:** Vielen Dank. – Ich habe auch eine Nachfrage zur Studienbasis und hier insbesondere zu den Datenschnitten. Als Erstes möchte ich gern zur Studie VOYAGER fragen. Da war im SAP zunächst eine ereignisgetriggerte Interimsanalyse geplant. Diese Interimsanalyse wurde dann im Amendement 3 im November 2019 wieder gestrichen. In der Stellungnahme berichten Sie, dass der vorgelegte Datenschnitt vom März 2020 durch die EMA gefordert sei. Zu dem Zeitpunkt war auch keine Interimsdatenanalyse von der VOYAGER mehr geplant. Diese Forderung eines Datenschnitts geht aus der Zulassungsdokumentation in unseren Augen nicht hervor. Können Sie erläutern, wie dieser Interimsdatenschnitt der VOYAGER-Studie zustande kam und wo das belegt ist, dass die EMA diese Forderung an Sie gestellt hat?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Sixtensson. Wer macht das? – Frau Silies, bitte.

**Frau Dr. Silies (Blueprint Medicines):** Wir sind dieser Fragestellung nachgegangen, weil wir in dem vorläufigen Bewertungsergebnis gesehen hatten, dass das infrage gestellt wurde. Die VOYAGER-

Studie ist eine eventgetriebene Studie. Das heißt, es kann nicht genau das Datum festgelegt werden, wann der Datenschnitt erfolgt, sondern der Datenschnitt wird in Abhängigkeit von den Events festgelegt. Das ist genauer beschrieben. Sie fragten in den Unterlagen, in Abschnitt 12.2 im Studienprotokoll. Darüber hinaus ist in der 120 Tage List of Questions und in den 180 Tagen hat die EMA nach Sicherheits- und Effektivitätsdaten gefragt. Das war dann die Entscheidung bei uns im Unternehmen, diesen Datenschnitt hier zu machen und die Daten bei der EMA einzureichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Ergänzend Herr Professor Bauer dazu.

**Herr Prof. Dr. Bauer (AIO):** Das ist noch ein Kommentar zu Herrn Jantschak, der diese wichtige Frage bezüglich der Vergleichsgruppe gestellt hat: Jetzt weiß ich nicht, ob ich eine Abbildung zeigen darf, die eine ganz frische Publikation ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, zeigen Sie.

**Herr Prof. Dr. Bauer (AIO):** Ich muss schauen, dass ich die Freigabe bekomme. Ich weiß nicht, ob Sie das sehen können –

(Herr Professor Dr. Bauer zeigt eine Folie.)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, jetzt sehen wir es.

**Herr Prof. Dr. Bauer (AIO):** Das ist eine Analyse von Patienten, die unter der Therapie mit Avapritinib im Rahmen der NAVIGATOR-Studie eine Progression entwickelt haben. Das ist eine Überlebensanalyse, die zeigt, wie rasch die Menschen sterben, die einmal eine Progression haben. In dem Fall liegt die mittlere Zeit bis zum Tod bei fünf Monaten mit dem Eintreten der Progression. Bei vielen Patienten mangels Alternativen ist es so, dass wir auch eine Behandlung beyond progression machen, um sozusagen die Klone, die durch die Erkrankung noch kontrolliert sind, zu hemmen. Sobald man das Medikament bei diesen Patienten direkt absetzt, sind sie innerhalb weniger Wochen schnell gestorben. Es ist eine komplizierte Situation, was auch die historischen Kontrollgruppen hergeben, weil diese Erkrankung so unfassbar selten ist. Es gibt einige wenige GIST-Patienten mit dieser Mutation, die etwas langsamere Progressionsraten haben. Das führt ein wenig dazu, dass es einen Selektionsbias gibt von diesen Leuten, die es in ihrer Krankheitskarriere noch an die Zentren schaffen, die dann wiederum historische Daten erzeugen. Das ist eine etwas komplizierte Erklärung, aber nur, um diese schwierige Konstellation, eine gute historische Vergleichsgruppe zu bekommen, gegenüberzustellen, wie die Realität aussieht, wenn diese Patienten progredient sind, wie dramatisch eigentlich dieser Krankheitsverlauf ist. Ich weiß nicht, ob das hilft.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Bauer. – Noch mal Frau Sixtensson, dann Herr Jantschak.

**Frau Sixtensson:** Danke. – ich möchte noch mal auf die Interimsdatenanalysen der VOYAGER-Studie eingehen. Wir haben den 120-Tage-Bericht der EMA vorliegen und angeschaut. In unseren Augen geht daraus bislang nur hervor, dass die EMA einen derzeitigen Status gefordert hat, also dass Sie dazu ausführen sollten, inwiefern Patienten jetzt die Aufnahme in die Studie abgeschlossen haben und wie die Timelines der Studie aussehen sollten bzw. sollten Ergebnisse vorgelegt werden, sofern Interimsanalysen geplant waren. Zu dem Zeitpunkt waren aber laut SAP keine Interimsanalysen mehr geplant. Können Sie darauf eingehen, inwiefern Sie diese ereignisgetriggerte Datenanalyse, die Sie hier vorlegen, im SAP a priori geplant hatten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Sixtensson. Wer macht das? – Frau Silies, bitte schön.

**Frau Dr. Silies (Blueprint Medicines):** Dieser Datencut war a priori geplant. Dann war er zwischen- durch in der Überlegung, noch reifere Daten zu haben, nicht mehr geplant. Und dann war wiederum war er geplant, bezogen auf die Anforderungen aus den List of Question 120 Tage und dann später 180-Tage-Report unter Einbeziehung der Events, die vorlagen. Das sind die Informationen, die ich so weit von unseren globalen Kollegen auf die Rückfrage hin erhalten habe. Wenn Sie das genauer dar- gelegt haben wollen, würde ich noch mal zurückgehen, das im Detail darlegen lassen und Ihnen zu- schicken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Sixtensson, was sagen Sie dazu?

**Frau Sixtensson:** Also, eine genauere detailliertere Darlegung zum Datenschnitt wäre hier tatsächlich hilfreich.

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

**Frau Sixtensson:** Ich hätte auch zur NAVIGATOR-Studie noch eine Frage.

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

**Frau Sixtensson:** Auch hier erscheint es für uns unklar, warum der Datenschnitt am 8. März in der Form durchgeführt wurde. Hier sagten Sie bereits im Modul IV des Herstellerdossiers, dass das durch die EMA gefordert sei. Das können wir in Ansätzen auch aus den Zulassungsunterlagen entnehmen. Nur sehen wir, dass im EPAR sehr viele zeitnahe andere Datenschnitte vorgelegt und auch berück- sichtigt wurden. Können Sie hierzu noch mal ausführen, warum sehr viele zeitnahe Datenschnitte in der NAVIGATOR-Studie durchgeführt und durch welche Ereignisse diese getriggert wurden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Sixtensson. – Frau Silies.

**Frau Dr. Silies (Blueprint Medicines):** Der Datenschnitt war gefragt in den 180-Tage-Fragen, und zwar der 9. März war der Datenschnitt und wurde von der EMA für beide Studien angefragt, für die 101 und 1303. Für die US-Daten haben wir im Januar einen weiteren Datenschnitt zur NAVIGATOR-Studie gehabt, und die Ergebnisse haben wir unserer Stellungnahme beigefügt. Das sind die Informationen, die ich zu den Datenschnitten habe. Wir haben auch eine ganze Auflistung von unterschiedlichen Da- tenschnitten. Da wurden einzelne Punkte dargelegt; die waren aber früher, 2019, 2018 usw., also mit den 120-Tage-Fragen.

Ich kann Ihnen das gern noch mal zusammenstellen, wenn Sie weiter in die Details hineinschauen wollen. Aber letztendlich ist die Information, die wir an der Stelle von unseren globalen Kollegen haben, dass die EMA diese Datenschnitte für den 9. März 2020 gefordert hat, und die sind in dem Dossier auch so dargestellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Silies. – Frau Sixtensson, haben Sie Kommen- tare?

**Frau Sixtensson:** Ja, auch hier freuen wir uns über eine Klärung, warum im EPAR aus dem Januar 2020 und aus dem April 2020 Datenschnitte zu unterschiedlichen Ergebniskategorien dargestellt wur- den und wie dann der 9. März für das Dossier ausgewählt wurde. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Jetzt habe ich Herrn Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Mir ist klar, dass sich in der klinischen Praxis deutliche Effekte von dem Wirkstoff zeigen. Was ich kritisiert habe, war das methodische Problem vor dem Hintergrund der Limitation dieses indirekten Vergleichs, ohne Frage. Aber es ist mir immer noch unklar, warum der pharmazeutische Unternehmer auf die Kritik der FB Med hinsichtlich des unterschiedlichen Startpunkts der Auswertung des OS nicht eingegangen ist. Bei der retrospektiven Studie, dieser 1002-Studie, hat man anhand der Krankenakten zurückdatiert. Warum war das in der NAVIGATOR-Studie nicht möglich?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Jantschak. – Wer macht das? Frau Silies. – Wir hören nichts, Frau Silies.

**Frau Dr. Silies (Blueprint Medicines):** Herr Jantschak, Sie fragen, warum wir bei dem Datenschnitt vom 9. März für die Darstellung im Dossier geblieben sind?

**Herr Dr. Jantschak:** Die Fachberatung hat kritisiert, dass bei der Auswertung des OS zwischen der Studie 1002 und der NAVIGATOR-Studie unterschiedliche Startpunkte gewählt wurden. Bei der NAVIGATOR-Studie, so, wie ich es verstanden habe, war für die Auswertung des OS der Beginn der Therapie mit dem Avapritinib entscheidend, bei der 1002-Studie hat man rückdatiert auf den Beginn der Erstlinienbehandlung, sodass sich hier unterschiedliche Startpunkte der Beobachtung für das OS ergeben. Mir ist unklar, warum Sie auf diese Kritik nicht eingegangen sind. Meine Frage war, ob es nicht auch möglich war, bei der NAVIGATOR-Studie zum Beginn der Erstlinienbehandlung zurückzudatieren, um irgendwie einen einheitlichen Startpunkt der Beobachtung des OS zu ermöglichen. – Danke.

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

**Frau Dr. Silies (Blueprint Medicines):** Es wurde als bestmöglicher Zeitpunkt in dem klinischen Studienprotokoll der Zeitpunkt Start der Therapie festgelegt. Die Daten, wann die Patienten welche Studie gestartet haben, da müssten wir noch mal prüfen, ob die komplett in der Fülle vorliegen, um da eine Berechnung machen zu können. Ich gehe davon aus, da die Patienten zu dem Zeitpunkt eingeschlossen wurden und wir dann mit der Therapie angefangen haben, dass retrospektiv die kompletten Daten zu allen Patienten, die in der NAVIGATOR-Studie eingeschlossen wurden, nicht vorlagen und vor diesem Hintergrund die Entscheidung so getroffen wurde. Aber ich gehe gern noch mal zurück zu unseren globalen Kollegen und frage sehr konkret nach und schicke Ihnen dann die Antwort zu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Sixtensson noch mal von der FB Med.

**Frau Sixtensson:** Vielen Dank. – Ich verstehe die Frage von Herrn Jantschak und kann das nur unterstützen, dass wir mit dem Startzeitpunkt für die Nachbeobachtungszeit für OS Probleme hatten, möchte das aber gern etwas spezifizieren, und zwar wäre hier nicht der Wunsch, dass man in der NAVIGATOR-Studie auf die Erstlinientherapie geht, weil man dadurch eine Form der Verzerrung einführen würde, sondern bei der Kontrollpopulation eher den Zeitpunkt in der späteren Therapielinie entsprechend der Anteile, wie sie sich in der NAVIGATOR-Studie wiederfinden, wählt. Also auch da gab es in der Kontrollpopulation Patienten, die mehr als eine Therapielinie absolviert haben. Warum startet man dann nicht den Nachbeobachtungszeitpunkt für OS in der Zweit- oder Drittlinientherapie, wie es auch für die NAVIGATOR-Studie tatsächlich erfolgt ist, um da eine Angleichung in der Studienpopulation herzustellen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Möchten Sie dazu etwas ergänzen, Frau Silies?

**Frau Dr. Silies (Blueprint Medicines):** Ja, wenn ich darf, abschließend. – Für uns war dieses Matching die bestmögliche Evidenz, die wir anbieten konnten, vor dem Hintergrund der verfügbaren Daten, die vorlagen, und vor den Studien in einer, wie Sie wissen, sehr seltenen Erkrankung. Wir sprechen hier von prävalenten Patienten 20 bis 30, neue Patienten 10 bis 20. Von daher war das für uns die bestmögliche Evidenz, die wir hier zur Verfügung stellen konnten. Ich gehe gern noch mal zurück und frage, ob wir eine zusätzliche Datenanalyse machen können, einmal für Sie, Herr Jantschak, dass wir bei NAVIGATOR schauen, wann die Erstlinientherapien angefangen wurden, und für Sie, Frau Sixtensson, wann das in der Vergleichsstudie angefangen hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann haben wir das. Dann bekommen wir da möglicherweise noch Informationen. Ich habe keine weiteren Fragen oder Anmerkungen mehr. – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte einzugehen, die wir jetzt gehört haben. Wer macht das? – Frau Ehlert, bitte schön.

**Frau Dr. Ehlert (Blueprint Medicines):** Das X bezog sich noch auf die Diskussion zuvor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann machen Sie das und danach Herr Meyer mit der Zusammenfassung.

**Frau Dr. Ehlert (Blueprint Medicines):** Ich möchte einfach noch mal sagen: Ja, es sind vielleicht noch methodische Unwägbarkeiten in der Studie auszuräumen. Wir hatten insgesamt nur vier Patienten, die tatsächlich in der Firstline, also unbehandelt, in die NAVIGATOR-Studie eingeschlossen wurden. Ich wollte abschließend noch mal sagen: Wir haben mit der NAVIGATOR-Studie, glaube ich, die Studie mit der besten Evidenz, die es für diese D842V-Patienten gibt, vorgelegt und wirklich eine beträchtliche Lebensverlängerung für diese Patienten erreicht, die sonst innerhalb von wenigen Jahren, in ein bis zwei Jahren, definitiv verstorben wären. Das möchte ich einfach noch mal gegen die methodischen Unzulänglichkeiten stellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann jetzt Herr Meyer zur Zusammenfassung, bitte schön.

**Herr Meyer (Blueprint Medicines):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken, vielen Dank, liebes Gremium. – Wir haben gehört, dass die gastrointestinalen Stromatumoren mit einhergehender PDGFRA-D842V-Mutation sehr selten sind. Sie sind lebensbedrohlich und führen ohne Behandlung in kurzer Zeit zum Tod. Wir haben heute auch von den Experten gehört, dass es in Deutschland sehr wenige Patienten mit dieser D842V gibt. Ich habe das Wort „ultraselten“ dazu vernommen. Bisher gibt es keine Behandlungsoption für die seltene Erkrankung. Der therapeutische Bedarf bei der D842V-Mutation und da der GIST ist extrem hoch. Mit Avapritinib steht nun erstmals eine zielgerichtete Therapie für Patienten mit metastasierter oder inoperabler D842V-GIST zur Verfügung. Das ist ein Durchbruch; das haben wir von den Experten heute gehört. Diese Patienten, die die Mutation haben, bekommen durch die Behandlung mit Avapritinib zum ersten Mal die Chance auf eine Therapieoption, die eine beträchtliche Verlängerung der Überlebensdauer mit einhergehender verbesserter Lebensqualität bewirken kann. Die Patienten in unseren Studien zeigten sehr gute Ansprechraten und profitierten stark von der Reduktion der Krankheitsprogression.

Ferner wurde heute viel dazu gesprochen, dass in Anbetracht der Schwere Avapritinib ein sehr akzeptables Sicherheitsprofil aufweist. Von den Experten haben wir gehört, dass über Dosisanpassung und Therapiemanagement die Behandlung und die Einstellung der Patienten gut machbar sind. In der Gesamtschau liegt unseres Erachtens für Avapritinib ein beträchtlicher Zusatznutzen vor. Ich möchte mich bei Ihnen bedanken und habe mich sehr über die konstruktive Diskussion gefreut. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Meyer. – Meine sehr verehrten Damen und Herren, danke an alle, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das zu wägen haben, was in der guten letzten Stunde diskutiert worden ist, und in unsere Bewertung einbeziehen. Danke, dass Sie da waren. Damit beenden wir diese Anhörung. Wir müssen jetzt alle rausgehen und in zwei Minuten geht die nächste Anhörung etwas verspätet los. Danke schön und ich sage mal: Bis zum nächsten Mal an die meisten, die doch häufiger Gast in diesem Hause sind. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:10 Uhr