

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Avapritinib (AYVAKYT®)

Blueprint Medicines (Germany) GmbH als örtlicher
Vertreter des Zulassungsinhabers Blueprint Medicines
(Netherlands) B. V.

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 12.10.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse und Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Avapritinib.....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
Alpha-ID	Alpha-Identifikator
ASK	Arzneimittelstoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
B. V.	Kapitalgesellschaft mit beschränkter Haftung
COMP	Komitee für Orphan Drug Arzneimittel (“Committee for Orphan Medicinal Products”)
CTCAE	„Common Terminology Criteria for Adverse Events“
CYP3A	Cytochrom P450, Familie 3, Unterfamilie A
EG	Europäische Gemeinschaft
EORTC QLQ-C30	„European Organization for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire-Core 30“
FACT-Cog	„Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function“
FDA	“Food and Drug Administration”
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIST	gastrointestinale Stromatumore
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Halbs.	Halbsatz
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme („International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems“), 10. Revision, German Modification
inkl.	inklusive
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
mRECIST	„modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“
N	Anzahl eingeschlossener Studienteilnehmer
n	Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis
n. b.	nicht berechenbar
n. e.	nicht erreicht

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PDGFRA	Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (“Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha”)
PGI-C	„Patient Global Impression of Change“
PGI-S	“Patient Global Impression of Symptom-Severity”
PFS	progressionsfreies Überleben
PS	Propensity Score
PZN	Pharmazentralnummer
SD	Standardabweichung (“Standard Deviation”)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
UE	unerwünschte(s) Ereignis(se)
VAS	visuelle Analogskala
vs.	versus
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Blueprint Medicines (Germany) GmbH Kontaktperson: Dr. Hedwig Silies Director Pricing & Market Access DACH Blueprint Medicines (Germany) GmbH
Anschrift:	Viktualienmarkt 8 80337 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Blueprint Medicines (Netherlands) B. V.
Anschrift:	Gustav Mahlerplein 2 1082 MA Amsterdam Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Avapritinib
Handelsname:	AYVAKYT®
ATC-Code:	L01EX18
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	43333
Pharmazentralnummer (PZN)	16742488 (100 mg Avapritinib) 16742494 (200 mg Avapritinib) 16742502 (300 mg Avapritinib)
ICD-10-GM-Code	C15.9, C16.9, C17.9, C18.9, C26.9, D48.1, C49.9
Alpha-ID	I116506, I116507, I116508, I116509, I117054, I21623, I21621, I81420
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Avapritinib (AYVAKYT®) 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.	24.09.2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	-
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen	nicht zutreffend ^c

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichen zu markieren.
c: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wird nicht bestimmt, da die Bewertung auf der Zulassungsstudie beruht. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Oktober 1999. Der Orphan Drug Status wurde am 29. Juli 2020 durch das Komitee für Orphan Drug Arzneimittel (COMP, Committee for Orphan Medicinal Products) bestätigt.

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung aufgrund des Orphan Drug-Status des Arzneimittels als belegt, sodass Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT nicht vorgelegt werden müssen (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). Es wurde keine zVT bestimmt. Dennoch sei hier erwähnt, dass GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, auf keine der standardmäßig bei GIST eingesetzten Substanzen ansprechen, weshalb diese Arzneimittel laut Leitlinien nicht für eine Therapie eingesetzt werden sollten.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Avapritinib (AYVAKYT®) ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, indiziert.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzen von Avapritinib im zu bewertenden Anwendungsgebiet wird auf Basis der Zulassungsstudie NAVIGATOR abgeleitet, bei der es sich um eine einarmige, offene und die erste Phase-I-Studie an Menschen handelt. Die Studie besteht aus einer Dosis-Eskalationsphase (Teil I) und einer Expansionsphase (Teil II). Im Dossier werden die Ergebnisse für Studienteilnehmer mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, dargestellt, die entsprechend der Fachinformation von Avapritinib mit der zugelassenen Dosierung von einmal täglich 300 mg Avapritinib behandelt wurden. Unterstützend wird ein Propensity Score (PS)-adjustierter indirekter Vergleich sowie die Ergebnisse der VOYAGER-Studie herangezogen, die einen Vergleich mit bisher im Anwendungsgebiet eingesetzten unspezifischen Tyrosinkinaseinhibitoren (TKIs) ermöglichen. Im Rahmen des PS-adjustierten indirekten Vergleichs wurden die Ergebnisse der NAVIGATOR-Studie mit Ergebnissen der BLU-285-1002 Studie verglichen. Bei der BLU-285-1002 Studie handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie mit dem Ziel den natürlichen Verlauf der Erkrankung bei erwachsenen Studienteilnehmern mit lokal fortgeschrittenen, metastasierten oder rezidivierenden GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation unter vorheriger Behandlung mit unspezifischen TKIs (nicht Avapritinib) zu untersuchen. Bei der VOYAGER-Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie. Die eingeschlossenen Patienten wiesen eine bestätigte metastasierte oder inoperable GIST auf und wurden mit mindestens zwei vorherigen TKIs behandelt. In der VOYAGER-Studie wurden 13 Studienteilnehmer, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, eingeschlossen. Die Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 1:1 auf die Behandlung mit Avapritinib oder Regorafenib aufgeteilt. Sowohl die NAVIGATOR als auch die VOYAGER Studie sind laufend.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Da es sich bei inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, um eine sehr seltene Krankheit handelt, stellen die vorgelegten Nachweise das bestmögliche Maß an klinischer Evidenz dar, das in dieser Indikation verfügbar ist. Die Bewertung des Zusatznutzens von Avapritinib erfolgt unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden in Tabelle 1-7 zusammengefasst und das Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt eingeschätzt. Sämtliche Ergebnisse der NAVIGATOR-Studie und der VOYAGER-Studie beruhen auf einem Datenschnitt vom 9. März 2020.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse und Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Avapritinib

Studie	Ergebnisse Avapritinib (Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag)	Ergebnisse Regorafenib /unspezifische TKIs ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Datenschnitt NAVIGATOR/VOYAGER: 9. März 2020)				
Nutzendimension Mortalität				
Gesamtüberleben				
NAVIGATOR	N = 28 mediane Nachbeobachtungszeit: 25,5 Monate Median [95 %-KI]: n. e. [n. e.; n. e.] geschätzte Überlebensrate (12 Monate) ^b : Median [95 %-KI]: 92,6 % [82,7; 100,0]	-	-	beträchtlich
	<u>PS-adjustierter indirekter Vergleich:</u> N = 28 Median: n. e.	<u>PS-adjustierter indirekter Vergleich</u> N = 19 Median: 20,4 Monate	Avapritinib vs. unspezifische TKIs: HR: 0,4909 Wald Chi ² [p-Wert]: 9,12 [0,0025]	
VOYAGER	N = 7 mediane Nachbeobachtungszeit: 11,5 Monate Median [95 %-KI]: n. e. [n. e.; n. e.] geschätzte Überlebensrate (12 Monate) ^b : Median [95 %-KI]: 100,0 % [100,0; 100,0]	N = 6 mediane Nachbeobachtungszeit: 10,2 Monate Median [95 %-KI]: n. e. [1,9; n. e.] geschätzte Überlebensrate (12 Monate) ^b : Median [95 %-KI]: 66,7 % [28,9; 100,0]	n. b. ^c	
Nutzendimension Morbidität				
Progressionsfreies Überleben^d				
NAVIGATOR	N = 28 mediane Nachbeobachtungszeit: 25,5 Monate Median [95 %-KI]: 24,0 [16,8; n. e.] geschätzte Rate an Studienteilnehmern mit PFS (12 Monate) ^b : Median [95 %-KI]: 85,2 % [71,8; 98,6]	-	-	beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Ergebnisse Avapritinib (Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag)	Ergebnisse Regorafenib /unspezifische TKIs ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	<u>PS-adjustierter indirekter Vergleich:</u> N = 28 Median: 24,0 Monate	<u>PS-adjustierter indirekter Vergleich:</u> N = 19 Median: 3,1 Monate	Avapritinib vs. unspezifische TKIs: HR: 0,6094 Wald Chi ² [p-Wert]: 15,77 [0,0001]	
VOYAGER	N = 7 mediane Nachbeobachtungszeit: 11,5 Monate Median: n. e. (9,7; n. e.) geschätzte Rate an Studienteilnehmern mit PFS (9 Monate) ^b : Median [95 %-KI]: 100,0 [100,0; 100,0]	N = 6 mediane Nachbeobachtungszeit: 10,2 Monate Median: 4,5 (1,7; n. e.) geschätzte Rate an Studienteilnehmern mit PFS (9 Monate) ^b : Median [95 %-KI]: 25,0 [0; 65,0]	n. b. ^c	
Gesamtansprechrates				
NAVIGATOR	N = 28 n/N (%): 27/28 (96,4)	-	-	beträchtlich
VOYAGER	N = 7 n/N (%): 3/7 (42,9)	N = 6 n/N (%): 0/6 (0,0)	n. b. ^c	
Dauer des Ansprechens				
NAVIGATOR	mediane Dauer des Ansprechens [95 %-KI]: 19,2 Monate [13,2; n. e.]	-	-	beträchtlich
VOYAGER	mediane Dauer des Ansprechens [95 %-KI]: n. b.	mediane Dauer des Ansprechens [95 %-KI]: n. b.	n. b. ^c	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Ergebnisse Avapritinib (Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag)	Ergebnisse Regorafenib /unspezifische TKIs ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Krankheitsspezifische Symptomatik und Schwere der Erkrankung				
Symptome gemäß EORTC QLQ-C30				
Fatigue^e				
VOYAGER	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 7	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 6	n. b.	nicht quantifizierbar
	Woche 4 (n = 7): 3,2 (16,62)	Woche 4 (n = 4): 22,2 (9,07)		
	Woche 8 (n = 6): 3,7 (45,36)	Woche 8 (n = 3): 14,8 (16,97)		
	Woche 12 (n = 7): 1,6 (44,18)	Woche 12 (n = 1): 22,2 (n. b.)		
	Woche 16 (n = 7): -1,6 (31,71)	Woche 16 (n = 2): 27,8 (7,86)		
	Woche 24 (n = 6): -11,1 (39,13)	Woche 24 (n = 2): 33,3 (0,00)		
	Woche 64 (n = 0): -	Woche 64 (n = 1): 33,3 (n. b.)		
Übelkeit und Erbrechen^e				
VOYAGER	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 7	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 6	n. b.	nicht quantifizierbar
	Woche 4 (n = 7): 19,0 (22,42)	Woche 4 (n = 4): 4,2 (15,96)		
	Woche 8 (n = 6): 8,3 (13,94)	Woche 8 (n = 3): -11,1 (9,62)		
	Woche 12 (n = 7): 2,4 (6,30)	Woche 12 (n = 1): 0,0 (n. b.)		
	Woche 16 (n = 7): 11,9 (12,60)	Woche 16 (n = 2): 0,0 (0,00)		
	Woche 24 (n = 6): 5,6 (8,61)	Woche 24 (n = 2): 0,0 (0,00)		
	Woche 64 (n = 0): -	Woche 64 (n = 1): 0,0 (n. b.)		
Schmerz^e				
VOYAGER	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 7	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 6	n. b.	nicht quantifizierbar
	Woche 4 (n = 7): -7,1 (18,90)	Woche 4 (n = 4): 25,0 (21,52)		
	Woche 8 (n = 6): -8,3 (29,34)	Woche 8 (n = 3): 22,2 (25,46)		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Ergebnisse Avapritinib (Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag)	Ergebnisse Regorafenib /unspezifische TKIs ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Woche 12 (n = 7): -7,1 (26,97) Woche 16 (n = 7): -2,4 (31,07) Woche 24 (n = 6): -8,3 (29,34) Woche 64 (n = 0): -	Woche 12 (n = 1): 0,0 (n. b.) Woche 16 (n = 2): 33,3 (23,57) Woche 24 (n = 2): 58,3 (35,36) Woche 64 (n = 1): 33,3 (n. b.)		
Dyspnoe^e				
VOYAGER	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 7	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 6	n. b.	nicht quantifizierbar
	Woche 4 (n = 7): -9,5 (25,20) Woche 8 (n = 6): -11,1 (27,22) Woche 12 (n = 7): -14,3 (26,23) Woche 16 (n = 7): -9,5 (25,20) Woche 24 (n = 6): -11,1 (27,22) Woche 64 (n = 0): -	Woche 4 (n = 4): 8,3 (16,67) Woche 8 (n = 3): 0,0 (0,00) Woche 12 (n = 1): 0,0 (n. b.) Woche 16 (n = 2): 0,0 (0,00) Woche 24 (n = 2): 0,0 (0,00) Woche 64 (n = 1): 0,0 (n. b.)		
Schlaflosigkeit^e				
VOYAGER	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 7	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 6	n. b.	nicht quantifizierbar
	Woche 4 (n = 7): 4,8 (23,00) Woche 8 (n = 6): 11,1 (27,22) Woche 12 (n = 7): 9,5 (31,71) Woche 16 (n = 7): 14,3 (26,23) Woche 24 (n = 6): 22,2 (40,37) Woche 64 (n = 0): -	Woche 4 (n = 4): 0,0 (0,00) Woche 8 (n = 3): 0,0 (0,00) Woche 12 (n = 1): 0,0 (n. b.) Woche 16 (n = 2): 16,7 (23,57) Woche 24 (n = 2): 0,0 (0,00) Woche 64 (n = 1): 0,0 (n. b.)		
Appetitlosigkeit^e				
VOYAGER	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 7 Woche 4 (n = 7): 9,5 (16,27)	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 6 Woche 4 (n = 4): 8,3 (41,94)	n. b.	nicht quantifizierbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Ergebnisse Avapritinib (Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag)	Ergebnisse Regorafenib /unspezifische TKIs ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Woche 8 (n = 6): 16,7 (27,89) Woche 12 (n = 7): 9,5 (25,20) Woche 16 (n = 7): 9,5 (16,27) Woche 24 (n = 6): 5,6 (13,61) Woche 64 (n = 0): -	Woche 8 (n = 3): 33,3 (33,33) Woche 12 (n = 1): 33,3 (n. b.) Woche 16 (n = 2): 66,7 (47,14) Woche 24 (n = 2): 33,3 (47,14) Woche 64 (n = 1): 66,7 (n. b.)		
Verstopfung^e				
VOYAGER	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 7 Woche 4 (n = 7): -4,8 (12,60) Woche 8 (n = 6): -5,6 (13,61) Woche 12 (n = 7): -4,8 (23,00) Woche 16 (n = 7): -4,8 (12,60) Woche 24 (n = 6): -5,6 (13,61) Woche 64 (n = 0): -	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 6 Woche 4 (n = 4): 0,0 (27,22) Woche 8 (n = 3): 0,0 (0,00) Woche 12 (n = 1): 0,0 (n. b.) Woche 16 (n = 2): 33,3 (47,14) Woche 24 (n = 2): 16,7 (23,57) Woche 64 (n = 1): 33,3 (n. b.)	n. b.	nicht quantifizierbar
Diarrhö^e				
VOYAGER	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 7 Woche 4 (n = 7): 4,8 (35,63) Woche 8 (n = 6): -11,1 (17,21) Woche 12 (n = 7): -4,8 (23,00) Woche 16 (n = 7): 4,8 (23,00) Woche 24 (n = 6): 0,0 (36,51) Woche 64 (n = 0): -	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 6 Woche 4 (n = 4): 0,0 (0,00) Woche 8 (n = 3): 11,1 (19,25) Woche 12 (n = 1): 0,0 (n. b.) Woche 16 (n = 2): 33,3 (47,14) Woche 24 (n = 2): 16,7 (23,57) Woche 64 (n = 1): 0,0 (n. b.)	n. b.	nicht quantifizierbar
finanzielle Schwierigkeiten^e				
VOYAGER	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 7	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 6	n. b.	nicht quantifizierbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Ergebnisse Avapritinib (Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag)	Ergebnisse Regorafenib /unspezifische TKIs ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Woche 4 (n = 7): 4,8 (12,60) Woche 8 (n = 6): 5,6 (13,61) Woche 12 (n = 7): 4,8 (12,60) Woche 16 (n = 7): 4,8 (12,60) Woche 24 (n = 6): 5,6 (13,61) Woche 64 (n = 0): -	Woche 4 (n = 4): 0,0 (0,00) Woche 8 (n = 3): 0,0 (0,00) Woche 12 (n = 1): 0,0 (n. b.) Woche 16 (n = 2): 16,7 (23,57) Woche 24 (n = 2): 16,7 (23,57) Woche 64 (n = 1): 33,3 (n. b.)		
Abdominalschmerzen^e				
VOYAGER	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 7	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 6	n. b.	nicht quantifizierbar
	Woche 4 (n = 7): 0,0 (0,00) Woche 8 (n = 6): 0,3 (0,82) Woche 12 (n = 7): 0,0 (0,00) Woche 16 (n = 7): 0,9 (1,46) Woche 24 (n = 6): 0,2 (0,41) Woche 64 (n = 0): -	Woche 4 (n = 4): 2,01 (2,16) Woche 8 (n = 3): 3,0 (3,00) Woche 12 (n = 1): 0,0 (n. b.) Woche 16 (n = 2): 1,0 (1,41) Woche 24 (n = 2): 2,5 (3,54) Woche 64 (n = 1): 7,0 (n. b.)		
Schwere der Erkrankung gemäß PGI-S^e				
VOYAGER	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 7	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 6	n. b.	nicht quantifizierbar
	Woche 4 (n = 7): -0,6 (0,79) Woche 8 (n = 6): -0,7 (1,21) Woche 12 (n = 7): -0,6 (1,81) Woche 16 (n = 7): 0,0 (1,41) Woche 24 (n = 6): -0,7 (2,07) Woche 64 (n = 0): -	Woche 4 (n = 4): 1,0 (1,41) Woche 8 (n = 3): 1,3 (1,53) Woche 12 (n = 1): 0,0 (n. b.) Woche 16 (n = 2): 2,0 (1,41) Woche 24 (n = 2): 0,5 (0,71) Woche 64 (n = 1): 2,0 (n. b.)		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Ergebnisse Avapritinib (Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag)	Ergebnisse Regorafenib /unspezifische TKIs ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Allgemeiner Gesundheitsstatus				
EQ-5D VAS^e				
VOYAGER	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 7 Woche 4 (n = 7): 3,9 (20,17) Woche 8 (n = 6): 3,0 (14,31) Woche 12 (n = 7): 9,1 (13,95) Woche 16 (n = 6): 9,2 (11,27) Woche 24 (n = 6): 8,3 (20,56) Woche 64 (n = 0): -	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 6 Woche 4 (n = 4): -16,3 (18,57) Woche 8 (n = 3): -13,0 (12,17) Woche 12 (n = 1): -22,0 (n. b.) Woche 16 (n = 2): -22,5 (2,12) Woche 24 (n = 2): -18,0 (9,90) Woche 64 (n = 1): -21,0 (n. b.)	n. b.	nicht quantifizierbar
PGI-C-Skala^e				
VOYAGER	PGI-C Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 7 Woche 4 (n = 7): 2,4 (1,81) Woche 8 (n = 6): 3,5 (2,17) Woche 12 (n = 7): 2,1 (2,19) Woche 16 (n = 7): 3,0 (2,24) Woche 24 (n = 6): 3,3 (2,73) Woche 64 (n = 0): -	PGI-C Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 6 Woche 4 (n = 5): 2,8 (0,84) Woche 8 (n = 4): 2,3 (0,50) Woche 12 (n = 1): 2,0 (n. b.) Woche 16 (n = 1): 2,0 (n. b.) Woche 24 (n = 2): 3,5 (2,12) Woche 64 (n = 1): 3,0 (n. b.)	n. b.	nicht quantifizierbar
VOYAGER	PGI-C VAS Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 7 Woche 4 (n = 7): 4,4 (2,64) Woche 8 (n = 6): 3,5 (2,43) Woche 12 (n = 7): 4,0 (1,91)	PGI-C VAS Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 6 Woche 4 (n = 5): 5,0 (1,22) Woche 8 (n = 4): 5,3 (0,96) Woche 12 (n = 1): 5,0 (n. b.)	n. b.	nicht quantifizierbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Ergebnisse Avapritinib (Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag)	Ergebnisse Regorafenib /unspezifische TKIs ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Woche 16 (n = 7): 3,3 (2,50) Woche 24 (n = 6): 4,2 (3,06) Woche 64 (n = 0): -	Woche 16 (n = 1): 2,0 (n. b.) Woche 24 (n = 2): 4,0 (0,00) Woche 64 (n = 1): 7,0 (n. b.)		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30				
globaler Gesundheitsstatus^e				
VOYAGER	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 7 Woche 4 (n = 7): -8,3 (19,25) Woche 8 (n = 6): -2,8 (15,52) Woche 12 (n = 7): 0,0 (18,00) Woche 16 (n = 7): -16,7 (18,63) Woche 24 (n = 6): -2,8 (18,76) Woche 64 (n = 0): -	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 6 Woche 4 (n = 4): -18,8 (14,23) Woche 8 (n = 3): -16,7 (16,67) Woche 12 (n = 1): -16,7 (n. b.) Woche 16 (n = 2): -25,0 (11,79) Woche 24 (n = 2): -29,2 (5,89) Woche 64 (n = 1): -33,3 (n. b.)	n. b.	nicht quantifizierbar
Rollenfunktion^e				
VOYAGER	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 7 Woche 4 (n = 7): 0,0 (16,67) Woche 8 (n = 6): -8,3 (39,09) Woche 12 (n = 7): 9,5 (35,82) Woche 16 (n = 7): -4,8 (41,63) Woche 24 (n = 6): 11,1 (36,00) Woche 64 (n = 0): -	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 6 Woche 4 (n = 4): -4,2 (8,33) Woche 8 (n = 3): -5,6 (9,62) Woche 12 (n = 1): -16,7 (n. b.) Woche 16 (n = 2): 0,0 (0,00) Woche 24 (n = 2): 0,0 (0,00) Woche 64 (n = 1): 0,0 (n. b.)	n. b.	nicht quantifizierbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Ergebnisse Avapritinib (Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag)	Ergebnisse Regorafenib /unspezifische TKIs ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
körperliche Funktion^e				
VOYAGER	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 7 Woche 4 (n = 7): 3,8 (18,80) Woche 8 (n = 6): -2,2 (31,74) Woche 12 (n = 7): 9,5 (28,51) Woche 16 (n = 7): 2,9 (33,08) Woche 24 (n = 6): 13,3 (28,60) Woche 64 (n = 0): -	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 6 Woche 4 (n = 4): -8,3 (3,33) Woche 8 (n = 3): -4,4 (7,70) Woche 12 (n = 1): 0,0 (n. b.) Woche 16 (n = 2): -3,3 (4,71) Woche 24 (n = 2): 0,0 (9,48) Woche 64 (n = 1): -20,0 (n. b.)	n. b.	nicht quantifizierbar
emotionale Funktion^e				
VOYAGER	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 7 Woche 4 (n = 7): -2,4 (7,93) Woche 8 (n = 6): -1,4 (29,54) Woche 12 (n = 7): 11,9 (24,93) Woche 16 (n = 7): 7,1 (27,82) Woche 24 (n = 6): 15,3 (23,22) Woche 64 (n = 0): -	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 6 Woche 4 (n = 4): -8,3 (6,80) Woche 8 (n = 3): 5,6 (9,62) Woche 12 (n = 1): 8,3 (n. b.) Woche 16 (n = 2): -16,7 (23,57) Woche 24 (n = 2): -4,2 (17,68) Woche 64 (n = 1): -33,3 (n. b.)	n. b.	nicht quantifizierbar
kognitive Funktion^e				
VOYAGER	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 7 Woche 4 (n = 7): 4,8 (23,00) Woche 8 (n = 6): -5,6 (25,09) Woche 12 (n = 7): 7,1 (23,29) Woche 16 (n = 7): -2,4 (29,55) Woche 24 (n = 6): 2,8 (19,48)	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 6 Woche 4 (n = 4): 4,2 (8,33) Woche 8 (n = 3): 0,0 (16,67) Woche 12 (n = 1): 0,0 (n. b.) Woche 16 (n = 2): -8,3 (11,79) Woche 24 (n = 2): 0,0 (23,57)	n. b.	nicht quantifizierbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Ergebnisse Avapritinib (Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag)	Ergebnisse Regorafenib /unspezifische TKIs ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Woche 64 (n = 0): -	Woche 64 (n = 1): -16,7 (n. b.)		
soziale Funktion^e				
VOYAGER	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 7 Woche 4 (n = 7): 7,1 (30,21) Woche 8 (n = 6): -2,8 (26,70) Woche 12 (n = 7): 7,1 (26,97) Woche 16 (n = 7): -2,4 (35,26) Woche 24 (n = 6): 11,1 (29,19) Woche 64 (n = 0): -	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 6 Woche 4 (n = 4): 0,0 (0,00) Woche 8 (n = 3): -11,1 (9,62) Woche 12 (n = 1): 0,0 (n. b.) Woche 16 (n = 2): -25,0 (11,79) Woche 24 (n = 2): -16,7 (23,57) Woche 64 (n = 1): -33,3 (n. b.)	n. b.	nicht quantifizierbar
Beurteilung der kognitiven Funktion gemäß FACT-Cog^e				
VOYAGER	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 7 Woche 4 (n = 7): 2,1 (6,72) Woche 8 (n = 6): -0,8 (5,95) Woche 12 (n = 7): 4,9 (10,95) Woche 16 (n = 7): -0,6 (14,58) Woche 24 (n = 6): -0,8 (18,69) Woche 64 (n = 0): -	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 6 Woche 4 (n = 4): 2,3 (0,96) Woche 8 (n = 3): 4,0 (2,65) Woche 12 (n = 1): 0,0 (n. b.) Woche 16 (n = 2): 2,0 (1,41) Woche 24 (n = 2): 3,0 (0,00) Woche 64 (n = 1): 3,0 (n. b.)	n. b.	nicht quantifizierbar
Nutzendimension Sicherheit				
NAVIGATOR	N = 28 jegliche UE: n (%): 28 (100,0) nicht schwere UE (CTCAE ≤ 2): n (%): 28 (100,0) schwere UE (CTCAE ≥ 3): n (%): 27 (96,4)	-	-	nicht quantifizierbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Ergebnisse Avapritinib (Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag)	Ergebnisse Regorafenib /unspezifische TKIs ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	<p>SUE: n (%): 21 (75,0)</p> <p>UE, die zum Tod führen: n (%): 4 (14,3)</p> <p>UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führen: n (%): 10 (35,7)</p> <p>UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte): n (%): 19 (67,9)</p> <p>UE von besonderem Interesse (intrakranielle Blutungen): n (%): 2 (7,1)</p>			
VOYAGER	<p>N = 7</p> <p>jegliche UE: n (%): 7 (100,0)</p> <p>schwere UE (CTCAE ≥ 3): n (%): 5 (71,4)</p> <p>SUE: n (%): 1 (14,3)</p> <p>UE, die zum Tod führen: n (%): 0 (0,0)</p> <p>UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führen: n (%): 0 (0,0)</p> <p>UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte): n (%): 3 (42,9)</p> <p>UE von besonderem Interesse (intrakranielle Blutungen): n (%): 0 (0,0)</p>	<p>N = 6</p> <p>jegliche UE: n (%): 6 (100,0)</p> <p>schwere UE (CTCAE ≥ 3): n (%): 4 (66,7)</p> <p>SUE: n (%): 4 (66,7)</p> <p>UE, die zum Tod führen: n (%): 2 (33,3)</p> <p>UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führen: n (%): 2 (33,3)</p> <p>UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte): n (%): 0 (0,0)</p> <p>UE von besonderem Interesse (intrakranielle Blutungen): n (%): 0 (0,0)</p>	n. b.	nicht quantifizierbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Ergebnisse Avapritinib (Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag)	Ergebnisse Regorafenib /unspezifische TKIs ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a: In der VOYAGER-Studie erfolgte die Erhebung der Endpunkte unter Therapie mit Avapritinib (300 mg/Tag) im Vergleich zu einer Therapie mit Regorafenib (160 mg/Tag). Im Rahmen des PS-adjustierten indirekten Vergleichs wurde die Behandlung mit Avapritinib (300 mg/Tag) im Vergleich zu unspezifischen TKIs (ohne Avapritinib) verglichen.</p> <p>b: Schätzung anhand der Kaplan-Meier-Methodik</p> <p>c: Aufgrund der geringen Patientenzahl in beiden Behandlungsarmen werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie ausschließlich deskriptiv dargestellt.</p> <p>d: Die Operationalisierung des Endpunkts progressionsfreies Überleben beruht in der NAVIGATOR-Studie auf der Bewertung durch die zentrale Radiologie anhand der „modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“ (mRECIST) 1.1-Kriterien und der EMA-Zensurregeln. Die Operationalisierung in der VOYAGER-Studie beruht ebenfalls auf der Bewertung durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien. Im Gegensatz zur NAVIGATOR-Studie wurden jedoch die „Food and Drug Administration“ (FDA)-Zensurregeln angewendet. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns erfolgt die Erhebung des progressionsfreien Überlebens anhand von Patientenakten durch den Prüfarzt.</p> <p>e: Zum Zeitpunkt des Interim-Datenschnitts der VOYAGER Studie betrug die Spanne der medianen Behandlungszeit unter Avapritinib 24,7 bis 63,6 Wochen und unter Behandlung mit Regorafenib 3,9 bis 63,9 Wochen. Aus diesem Grund beziehen sich die Angaben auf Baseline bis Woche 24, der minimalen Behandlungszeit unter Behandlung mit Avapritinib. Zusätzlich ist der letzte Zeitpunkt (Woche 64) dargestellt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, wird basierend auf der Zulassungsstudie NAVIGATOR und unterstützend auf Grundlage der vergleichenden Daten des PS-adjustierten indirekten Vergleichs und der VOYAGER-Studie in der Gesamtschau für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben, progressionsfreien Überleben, Ansprechen, zur krankheitsspezifischen Symptomatik und Schwere der Erkrankung, zum allgemeinen Gesundheitszustand, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Sicherheit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Avapritinib abgeleitet.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Der medizinische Zusatznutzen von Avapritinib gilt durch die Zulassung des Arzneimittels als belegt. Daher muss lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens von Avapritinib quantifiziert werden. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Avapritinib werden die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimension Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei GIST im fortgeschrittenen Stadium handelt es sich um eine sehr seltene, schwerwiegende und lebensbedrohliche Erkrankung, die aufgrund der Symptome und dem Einfluss auf die Lebensqualität mit großen Einschränkungen für die Patienten verbunden ist. Für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, stehen keine zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung und die Patienten sprechen auf keine der derzeit im Anwendungsgebiet eingesetzten Therapien (Imatinib, Sunitinib noch Regorafenib) an, weshalb die Patienten ein geringes progressionsfreies Überleben und eine hohe Sterblichkeit aufweisen. Aufgrund des fehlenden wirksamen Therapieoptionen bleibt der hohe therapeutische Bedarf aktuell ungedeckt. Mit Avapritinib steht diesen Patienten erstmalig eine medikamentöse Behandlungsoption, die spezifisch auf die PDGFRA-D842V-Mutation abzielt und eine beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt hat, zur Verfügung.

Unter der Therapie mit Avapritinib konnte erstmalig ein Therapieansprechen bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, erreicht werden – Ein Behandlungsziel, das mit bisher im Anwendungsgebiet eingesetzten unspezifischen TKIs wie Imatinib, Sunitinib und Regorafenib unerreicht blieb. Durch das Ansprechen auf eine Therapie mit Avapritinib konnte zum ersten Mal in der NAVIGATOR-Studie auch eine beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie der progressionsfreien Zeit bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, belegt werden. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens und progressionsfreien Überlebens konnte unterstützend durch die Ergebnisse des PS-adjustierten indirekten Vergleichs und der Ergebnisse der VOYAGER-Studie im Vergleich zu derzeit verwendeten unspezifischen TKIs bestätigt werden. Aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs sowie des erstmalig aufgetretenen effektiven Ansprechen auf eine Therapie im Anwendungsgebiet, sowie der Verlängerung der progressionsfreien Zeit und des Gesamtüberlebens unter Behandlung mit Avapritinib wird für die genannten Endpunkte ein beträchtlicher Zusatznutzen für Avapritinib abgeleitet. Das Ansprechen auf die Therapie mit Avapritinib spiegelt sich ebenfalls in einer Reduktion bzw. Stabilisierung der Symptomatik und Krankheitschwere und damit schlussendlich in einer Stabilisierung des allgemeinen Gesundheitsstatus sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. Zudem weist Avapritinib ein akzeptables Sicherheitsprofil auf. Aufgrund der ausschließlich deskriptiven Ergebnisse aus der VOYAGER-Studie ist für die Endpunkte zur krankheitsspezifischen Symptomatik und Schwere der Erkrankung, zum allgemeinen Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zur Sicherheit ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Avapritinib abzuleiten.

Für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, wird basierend auf der Zulassungsstudie NAVIGATOR und unterstützend auf Grundlage der vergleichenden Daten des PS-adjustierten indirekten Vergleichs und der VOYAGER-Studie in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Avapritinib abgeleitet.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Avapritinib (AYVAKYT®) ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, indiziert.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Im Anwendungsgebiet sind neben Avapritinib keine anderen spezifischen Arzneimittel zugelassen. Tumore mit einer PDGFRA-D842V-Mutation sprechen zudem auf keine der standardmäßig bei GIST eingesetzten Substanzen (Imatinib, Sunitinib, Regorafenib) an.

Da mit den standardmäßig bei GIST eingesetzten Substanzen kein Ansprechen erreicht werden kann, zeigen Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, ein geringes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben. In einer europäischen Studie von Cassier et al. 2012 zeigte kein Patient mit einer PDGFRA-D842V-Mutation ein Ansprechen auf die Therapie mit Imatinib. Das mittlere progressionsfreie Überleben betrug 2,8 Monate und das mediane Gesamtüberleben betrug 14,7 Monate.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

GIST ist eine schwerwiegende Erkrankung, die vor allem im fortgeschrittenen Stadium mit großen Einschränkungen für die Patienten verbunden ist. Im Verlauf der Erkrankung kann es beispielsweise zu Blutungen in den Darm, die Bauchhöhle oder in den Tumor selbst sowie zu einem akuten Darmverschluss oder einer Tumorruptur kommen, die meist Notfalloperationen notwendig machen. Hinzu kommt, dass die Symptome auch einen starken Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben. Probleme bei der Nahrungsaufnahme sowie der Verdauung und Schmerzen können bewirken, dass die Patienten nicht mehr am sozialen Leben teilhaben können. Die psychischen Auswirkungen schließen verschiedene Ängste ein, wie zum Beispiel Angst vor dem ungewissen Ausgang der Erkrankung, Scham, die Diagnose Freunden und Familien zu berichten, Angst nicht mehr arbeiten zu können, Angst vor Entstellungen durch Operationen, die Notwendigkeit eines künstlichen Darmausgangs sowie nicht zuletzt Angst vor dem Tod.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es sich bei GIST im fortgeschrittenen Stadium um eine schwerwiegende Erkrankung handelt, die aufgrund der Symptome und dem Einfluss auf die Lebensqualität mit großen Einschränkungen für die Patienten verbunden ist. Eine Therapie mit standardmäßig bei GIST eingesetzten Substanzen wird im Anwendungsgebiet nicht empfohlen. Aufgrund der fehlenden Behandlungsmöglichkeiten weisen Patienten mit einer PDGFRA-D842V-Mutation ein geringes Gesamtüberleben auf. Aus den genannten Punkten ergibt sich ein ungedeckter therapeutischer Bedarf an effektiven Therapieoptionen für Patienten im Anwendungsgebiet von Avapritinib.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen	< 1 – 86 Patienten
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen	erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen (Zielpopulation)	beträchtlich	< 1 – 86 Patienten
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen	398.319,42 €

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

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
A	erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen	nicht zutreffend ^b	nicht zutreffend ^b	nicht zutreffend ^b

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zustutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung auf der Zulassungsstudie beruht.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Anforderungen an die Diagnostik

Die Patientenauswahl für die Behandlung von inoperablen oder metastasierten GIST mit der PDGFRA-D842V-Mutation sollte auf einer validierten Testmethode beruhen.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.

Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib beträgt 300 mg oral einmal täglich auf nüchternen Magen. Die Dosis sollte auf der Grundlage der Sicherheit und Verträglichkeit angepasst werden.

Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Avapritinib mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden. Wenn sich eine gleichzeitige Anwendung mit einem moderaten CYP3A-Inhibitor nicht vermeiden lässt, sollte die Avapritinib-Anfangsdosis von 300 mg oral einmal täglich auf 100 mg oral einmal täglich reduziert werden.

Falls es nach der Einnahme einer Avapritinib-Dosis zu Erbrechen kommt, sollte der Patient keine zusätzliche Dosis einnehmen, sondern mit der nächsten geplanten Dosis fortfahren.

Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen

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

Bei den Patienten kann die Dosis in 100-mg-Schritten auf eine Mindestdosis von 100 mg einmal täglich reduziert werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Empfohlene Dosisanpassungen sind in Tabelle 1 der Fachinformation angegeben.

Leberfunktionsstörung

Für Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung und für Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kann nicht empfohlen werden.

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit leichter und moderater Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Nierenerkrankung im Endstadium kann nicht empfohlen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Avapritinib bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Kurz- oder langfristige Überwachungs- und VorsichtsmaßnahmenBlutung

Die routinemäßige Überwachung auf hämorrhagische Ereignisse sollte eine körperliche Untersuchung beinhalten und Blutbild und Gerinnungsparameter sollten überwacht werden, insbesondere bei Patienten mit Blutungsneigung und bei Patienten, die mit Antikoagulantien oder anderer Begleitmedikation, die das Blutungsrisiko erhöhen, behandelt werden.

Intrakranielle Blutung

Vor Beginn mit Avapritinib sollte das Risiko einer intrakraniellen Blutung bei Patienten mit Risikofaktoren sorgfältig geprüft werden. Patienten, bei denen während der Behandlung mit Avapritinib klinisch relevante neurologische Anzeichen und Symptome auftreten, sollten unverzüglich ihr medizinisches Fachpersonal informieren. Die zerebrale Bildgebung mittels MRT oder CT kann nach Ermessen des Arztes auf Grund der Schwere der klinischen Manifestation durchgeführt werden.

Bei Patienten mit beobachteten intrakraniellen Blutungen während der Behandlung mit Avapritinib sollte Avapritinib unabhängig vom Grad der Blutung dauerhaft abgesetzt werden.

Es gibt keine Erfahrungen aus klinischen Studien mit Avapritinib bei Patienten mit Hirnmetastasen.

Kognitive Auswirkungen

Es wird empfohlen, dass Patienten auf Anzeichen und Symptome von kognitiven Ereignissen wie neue oder verstärkte Vergesslichkeit, Verwirrung oder Schwierigkeiten mit der kognitiven Funktionsfähigkeit klinisch überwacht werden. Patienten sollten ihr medizinisches Fachpersonal sofort benachrichtigen, wenn sie neue oder sich verschlechternde kognitive Symptome feststellen. Bei Patienten mit beobachteten kognitiven Auswirkungen im Zusammenhang mit der Behandlung mit Avapritinib sollte die empfohlene Dosisanpassungen in Tabelle 1 der Fachinformation von Avapritinib befolgt werden.

Weitere Informationen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation von Avapritinib zu entnehmen.