

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Avapritinib

Datum der Veröffentlichung: 1. Februar 2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund.....	7
1 Fragestellung.....	8
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....	9
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	9
2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studien	10
2.3 Endpunkte.....	18
2.3.1 Mortalität.....	18
2.3.2 Morbidität.....	19
2.3.3 Sicherheit	23
2.3.4 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.....	25
2.4 Statistische Methoden	26
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	27
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie.....	28
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	28
3.2 Mortalität.....	33
3.3 Morbidität.....	34
3.4 Lebensqualität	34
3.5 Sicherheit.....	34
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	41
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Avapritinib	41
4.2 Design und Methodik der Studien	41
4.3 Mortalität	45
4.4 Morbidität	45
4.5 Lebensqualität	45
4.6 Sicherheit.....	46
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	47
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	48
Referenzen	50
Anhang	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis zur Nutzenbewertung von Avapritinib	9
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie NAVIGATOR.....	10
Tabelle 3:	Übersicht der Protokollamendments der Studie NAVIGATOR, Datenschnitt 9. März 2020.....	16
Tabelle 4:	Charakterisierung der Intervention ¹⁾ in der Studie NAVIGATOR	17
Tabelle 5:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung.....	18
Tabelle 6:	Abweichungen der Evaluationskriterien des Ansprechens für solide Tumoren (Version 1.1 (mRECIST-V1.1-Kriterien) für Patientinnen und Patienten mit GIST angewendet in der Studie NAVIGATOR (erstellt in Anlehnung an Tabellen 4–8)	20
Tabelle 7:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie NAVIGATOR.....	25
Tabelle 8:	Allgemeine Angaben der Studie NAVIGATOR, Sicherheitspopulation ¹⁾ , Datenschnitt 9. März 2020	28
Tabelle 9:	Charakterisierung der Studienpopulation NAVIGATOR zu Baseline, Sicherheitspopulation ¹⁾	29
Tabelle 10:	Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Studie NAVIGATOR; Sicherheitspopulation ¹⁾ , Datenschnitt 9. März 2020	32
Tabelle 11:	Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie NAVIGATOR zum Datenschnitt 9. März 2020, Sicherheitspopulation ¹⁾	33
Tabelle 12:	Zusammenfassung der UE in der Studie NAVIGATOR, Sicherheitspopulation ¹⁾ , Datenschnitt 9. März 2020	35
Tabelle 13:	Personen mit UE mit Inzidenz ≥ 15 % in der Studie NAVIGATOR, Sicherheitspopulation ¹⁾ , Datenschnitt 9. März 2020.....	35
Tabelle 14:	Personen mit UE NCI-CTCAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz ≥ 5 % in der Studie NAVIGATOR, Sicherheitspopulation ¹⁾ , Datenschnitt 9. März 2020	37
Tabelle 15:	Personen mit SUE mit Inzidenz ≥ 5 % in der Studie NAVIGATOR, Sicherheitspopulation ¹⁾ , Datenschnitt 9. März 2020.....	38
Tabelle 16:	Personen mit UE von besonderem Interesse in der Studie NAVIGATOR, Sicherheitspopulation ¹⁾ , Datenschnitt 9. März 2020	39
Tabelle 17:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie NAVIGATOR (BLU-285-1101) zum Datenschnitt 9. März 2020	48
Tabelle 18:	Personen mit UE mit Inzidenz ≥ 10 % in der Studie NAVIGATOR, Sicherheitspopulation ¹⁾ , Datenschnitt 9. März 2020.....	52

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Studie NAVIGATOR und ihres geplanten Stichprobenumfangs [8].....	15
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben der Sicherheitspopulation in der Studie NAVIGATOR zum Datenschnitt 9. März 2020 [2]	34

Abkürzungsverzeichnis

AWG	Anwendungsgebiet
CR	Complete response (komplettes Ansprechen)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DLT	Dose limiting toxicity (dosisbegrenzende Toxizität)
DOR	Duration of response (Dauer des Ansprechens)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EOT	End of treatment (Behandlungsende)
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Food and Drug Administration
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIST	Gastrointestinale(r) Stromatumor(e)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan Meier
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mRECIST	Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
MRT	Magnetresonanztomographie
MTD	Maximum tolerated dose
MW	Mittelwert
N	Anzahl
n. b.	Nicht berechenbar
n. e.	Nicht erreicht
NCI	National Cancer Institute
ORR	Overall response rate (Gesamtansprechrage)
PDGFRa	Platelet-derived growth factor receptor alpha (Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha)
PFS	Progression free survival (progressionsfreies Überleben)
PK	Pharmakokinetik
PR	Partial response (partielleres Ansprechen)
PT	Preferred Term/s
pU	Pharmazeutischer Unternehmer

RCT	Randomized controlled trial/s (randomisierte kontrollierte Studie/n)
RP2D	Recommended Phase-II Dose
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse/n
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TKI	Tyrosine kinase inhibitor
TNM	Tumor, nodes, metastasis
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
ULN	Upper limit of normal
VerfO	Verfahrensordnung

Hintergrund

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

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Avapritinib zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Avapritinib in seiner Sitzung am 26. Januar 2021 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 29. Oktober 2020 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. Februar 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Avapritinib (AYVAKYT®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

- Avapritinib ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha-(PDGFRa)-D842V-Mutation aufweisen, indiziert.

Die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib beträgt 300 mg oral einmal täglich auf nüchternen Magen (siehe Art der Anwendung). Die Dosis sollte auf der Grundlage der Sicherheit und Verträglichkeit angepasst werden. Dabei kann die Dosis in 100-mg-Schritten auf eine Mindestdosis von 100 mg einmal täglich reduziert werden. Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden [1].

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis zur Nutzenbewertung von Avapritinib

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für Nutzenbewertung	Gründe, warum Studie nicht relevant für Nutzenbewertung
<i>Studien zu Avapritinib</i>				
BLU-285-1101 (NAVIGATOR) ¹⁾ [2,7,8,9]	Ja	Ja	Ja	-
BLU-285-1303 (VOYAGER) ²⁾ [3,4,14]	Ja	Ja	Nein	Datenschnitt 9. März 2020 nicht a priori geplant oder durch Zulassungsbehörde gefordert ³⁾
BLU-285-1105 ²⁾ [16,17,18,19]	Ja	Ja	Nein	<ul style="list-style-type: none"> • Laufende Rekrutierung⁴⁾ • Begrenzte Nachbeobachtungszeit
<i>Studie zu externen Kontrollen</i>				
BLU-285-1002 ²⁾ [10,11,12,13]	Ja	Ja	Nein	<ul style="list-style-type: none"> • Wahl der Therapielinie in der stat. Analyse passt nicht zu den Therapielinien der Studienpatientenpopulation der Studie NAVIGATOR⁵⁾ • Definition/Beschreibung der Zielpopulation fehlt • Auswahl der Zentren unklar • Einschlusskriterien der Patientinnen und Patienten bzgl. des AWG passen nicht zu Population der Studie NAVIGATOR • Fehlende Informationen zu relevanten Populationscharakteristika • Selektive Auswertung von Endpunkten

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR

²⁾ Supportive Studien gemäß EPAR

³⁾ Aus der Zulassungsdokumentation zu Avapritinib an den Tagen 120, 150 und 180 [4,5,6] geht nicht hervor, dass der Datenschnitt der Studie VOYAGER (BLU-285-1303) durch die Zulassungsbehörde gefordert wurde.

⁴⁾ Die Rekrutierung der Studie dauert zum Zeitpunkt des Datenschnitts an und es waren bis dahin lediglich 13 von 25 geplanten Patientinnen und Patienten im vorliegenden AWG in die Studie eingeschlossen. Daraus resultiert eine relativ hohe Unvollständigkeit der geplanten Stichprobe bzw. späteren Studienpopulation, was mit einer hohen Unsicherheit der bis zum Datenschnitt generierten Ergebnisse einhergeht.

⁵⁾ Patientinnen und Patienten der externen Kontrollpopulation werden in die statistische Analyse ab der 1. Therapielinie berücksichtigt. In der Studie NAVIGATOR weisen die Patientinnen und Patienten jedoch unterschiedliche Therapielinien auf, in der Avapritinib verabreicht wurde. Weitere Ausführungen siehe 4.2.

Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Begründungen zur Studienauswahl für die Nutzenbewertung findet sich im Abschnitt 4.2. Im EPAR werden neben den in Tabelle 1 aufgelisteten Studien folgende Studien aufgeführt: BLU-285-0101, BLU-285-0102, BLU-285-0103, BLU-285-0104, BLU-285-0105 und BLU-285-2101. In den Studien BLU-285-0101, BLU-285-0102, BLU-285-0103, BLU-285-0104, BLU-285-0105 wurden gesunde Freiwillige mit einer von der Fachinformation abweichenden Dosis mit Avapritinib behandelt. In der Studie BLU-285-2101 erfolgte die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einer fortgeschrittenen systemischen Mastrozytose. Da in keiner der genannten Studien Patientinnen und Patienten mit GIST behandelt wurden, sind diese Studien, obwohl sie im EPAR berücksichtigt wurden, für die Nutzenbewertung nicht relevant.

Zur Nutzenbewertung für Avapritinib wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Avapritinib [15]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [23]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie NAVIGATOR (BLU-285-1101 [7,8,9] und primäre Ergebnisoutputs zum Datenschnitt 9. März 2020 [2])

2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studien

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Avapritinib basieren auf der Zulassungsstudie BLU-285-1101 (im Folgenden NAVIGATOR genannt). Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 2 und 4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie NAVIGATOR.

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Bei der NAVIGATOR-Studie handelt es sich um eine einarmige, multizentrische, internationale Phase-I/II-Studie. Ziel der Dosisescalationsstudie ist es, die Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und präliminäre Wirksamkeit von Avapritinib bei Patientinnen und Patienten mit GIST und anderen rezidierten oder refraktären soliden Tumoren zu untersuchen. Die Studie besteht aus zwei Teilen, der Dosisescalationsphase (Teil I) und der Expansionsphase (Teil II) (siehe Abbildung 1). Im Teil I wurde die maximal verträgliche Dosis („Maximum Tolerated Dose“, MTD) und die empfohlene Dosis für die Phase-II-Studie („Recommended Phase-II Dose“, RP2D) bestimmt. Teil II diente der Gewinnung von Informationen zur Sicherheit, Verträglichkeit und klinischen Wirksamkeit von Avapritinib bezüglich der festgelegten Startdosis von Avapritinib (RP2D).</p> <p>Im Teil I der NAVIGATOR-Studie erfolgte die Behandlung von 46 Patientinnen und Patienten mit Avapritinib im 3+3 Dosisescalationsdesign mit den Dosen: 30, 60, 90, 135, 200, 300 und 400 mg pro Tag. Zuerst (14. Februar 2017) wurde für die Studie eine MTD von 400 mg täglich ermittelt. 43 Patientinnen und Patienten erhielten in der Expansionsphase (Teil II) 400 mg pro Tag Avapritinib. Jedoch zeigten sich unerwünschte Ereignisse (UE) und die Notwendigkeit von Dosisreduktionen, sodass nach Prüfung der bereits gewonnenen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit (13. Juni 2017) die Anfangsdosis auf 300 mg pro Tag reduziert wurde. Insgesamt erhielten in der Expansionsphase (Teil II) n = 148 Patientinnen und Patienten die Startdosis von 300 mg Avapritinib pro Tag, was einer fachinformationskonformen Therapie mit Avapritinib entspricht [1].</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Im Rahmen der NAVIGATOR-Studie wurden folgende Teilpopulationen festgelegt, für die separate Auswertungen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Avapritinib erfolgen sollten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die zuvor mindestens mit drei Linien einer TKI-Therapie behandelt wurden (4L+-Population) • erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRa-Exon-18-Mutation einschließlich der PDGFRa-D842V-Mutation aufweisen, unabhängig von der vorherigen Therapie. <p>In der Nutzenbewertung werden ausschließlich die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten dargestellt, die vom Anwendungsgebiet umfasst sind (PDGFRa-D842V-Mutation) und fachinformationskonform behandelt wurden. Dies trifft auf 28 von 237 Patientinnen und Patienten zu, die somit die Teilpopulation der Studie NAVIGATOR bilden, deren Daten für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind.</p> <p>Mit dem Dossier zu Avapritinib wurden Ergebnisse aus zwei Datenschnitten eingereicht: 16. November 2018 und 9. März 2020. Die Studie dauert weiterhin an, die Rekrutierung ist jedoch abgeschlossen.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter \geq 18 Jahre • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) von 0–2 <p>Dosiseskalationsphase (Teil I)</p> <ul style="list-style-type: none"> • histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines inoperablen GIST oder eines anderen fortgeschrittenen soliden Tumors • Betroffene mit inoperablen GIST und einem Progress nach Imatinib und Behandlung mit mindestens einer der folgenden Substanzen: Sunitinib, Regorafenib, Sorafenib, Dasatinib, Pazopanib oder einem experimentellen Kinaseinhibitor ODER Betroffene mit D842-Mutation im PDGFRa-Gen • Patientinnen und Patienten mit einem anderen fortgeschrittenen soliden Tumor müssen eine rezidierte oder refraktäre Erkrankung ohne verfügbare wirksame Therapie haben. <p>Erweiterungsphase (Teil II)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe 1: <ul style="list-style-type: none"> ○ Diagnose eines inoperablen GIST, der nach Behandlung mit Imatinib und mindestens einem der folgenden Arzneimittel: Sunitinib, Regorafenib, Sorafenib, Dasatinib, Pazopanib oder eines anderen experimentellen Kinase-Inhibitors voranschreitet (Progress) ○ keine D842V-Mutation im PDGFRa-Gen • Gruppe 2: <ul style="list-style-type: none"> ○ bestätigte Diagnose eines inoperablen GIST mit einer D842V-Mutation im PDGFRa-Gen ○ Die PDGFRa-Mutation wurde durch eine lokale oder zentrale Bewertung in einer archivierten Gewebeprobe oder einer neuen Tumorbiopsie identifiziert, die vor der Behandlung mit Avapritinib entnommen wurde. • Gruppe 3: <ul style="list-style-type: none"> ○ bestätigte Diagnose eines inoperablen GIST, der voranschreitet (Progress) und/oder ○ Intoleranz gegenüber Imatinib und keine weitere Behandlung mit einem zusätzlichen Kinase-Inhibitor ○ keine D842V-Mutation im PDGFRa-Gen

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Gruppe 1, 2 und 3: <ul style="list-style-type: none"> ○ mindestens eine messbare Läsion gemäß Kriterien „modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“ (mRECIST) V1.1 • Gruppe 1 und 2: <ul style="list-style-type: none"> ○ Eine Tumorprobe (archiviertes Gewebe oder eine neue Tumorbiopsie) wurde für Mutationstests eingereicht. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Auftreten folgender Befunde innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis Avapritinib: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) > 3-fach über der Obergrenze des Normalwerts („Upper Limit of Normal“, ULN) ohne Vorliegen von Lebermetastasen; > 5-fach über ULN bei Vorhandensein von Lebermetastasen ○ Gesamtbilirubin ist > 1,5-fach über ULN; > 3-fach über ULN gemeinsam mit direktem Bilirubin > 1,5-fach über ULN bei dem Vorhandensein eines Gilbert-Syndroms ○ eine geschätzte (Cockcroft-Gault-Formel) oder eine gemessene Kreatinin-Clearance < 40 ml/min ○ Thrombozytenzahl < 90 × 10⁹/l ○ absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten („Absolute Neutrophil Count“, ANC) < 1,0 × 10⁹/l ○ Hämoglobin < 9 g/dl. Transfusionen und Erythropoetin können verwendet werden, um einen Hämoglobinwert von mindestens 9 g/dl zu erreichen, müssen jedoch mindestens 2 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments verabreicht worden sein. • Einnahme früherer antineoplastischer Therapien mit weniger als 5 Halbwertszeiten oder 14 Tage (je nachdem, welcher Zeitraum kürzer ist) vor der ersten Dosis des Studienmedikaments • Erhalt neutrophiler Wachstumsfaktoren innerhalb von 14 Tagen nach der ersten Dosis des Studienmedikaments • Gruppe 3: Patientinnen und Patienten mit KIT-Wildtyp • Behandlung mit einem Begleitmedikament, das ein starker Inhibitor oder Induktor von Cytochrom P450 3A4 ist • größerer chirurgischer Eingriff innerhalb von 14 Tagen nach der ersten Dosis des Studienmedikaments (kleinere chirurgische Eingriffe wie die Platzierung eines zentralen Venenkatheters, eine Tumornadelbiopsie und die Platzierung einer Ernährungssonde werden nicht als größere chirurgische Eingriffe angesehen) • andere onkologische Erkrankung, deren Diagnose innerhalb eines Jahres vor der ersten Dosis des Studienmedikaments gestellt wurde oder für die eine Therapie erforderlich war. Mit der Ausnahme von vollständig resezierten Basalzell- und Plattenepithelkarzinomen (Hautkrebs), kurativ behandeltem lokalisiertem Prostatakrebs und vollständig resezierten Karzinomen in situ (unabhängig von dem Ort des Karzinoms). • QT-Intervall, das mit der Friderica-Formel (QTcF) auf > 450 Millisekunden korrigiert wurde • Anamnese einer Anfallserkrankung (z. B. Epilepsie) oder Notwendigkeit einer Medikation gegen Anfälle • zerebrovaskuläre Insuffizienz oder TIA (transitorische ischämische Attacke) innerhalb eines Jahres vor der ersten Dosis der Studienmedikation

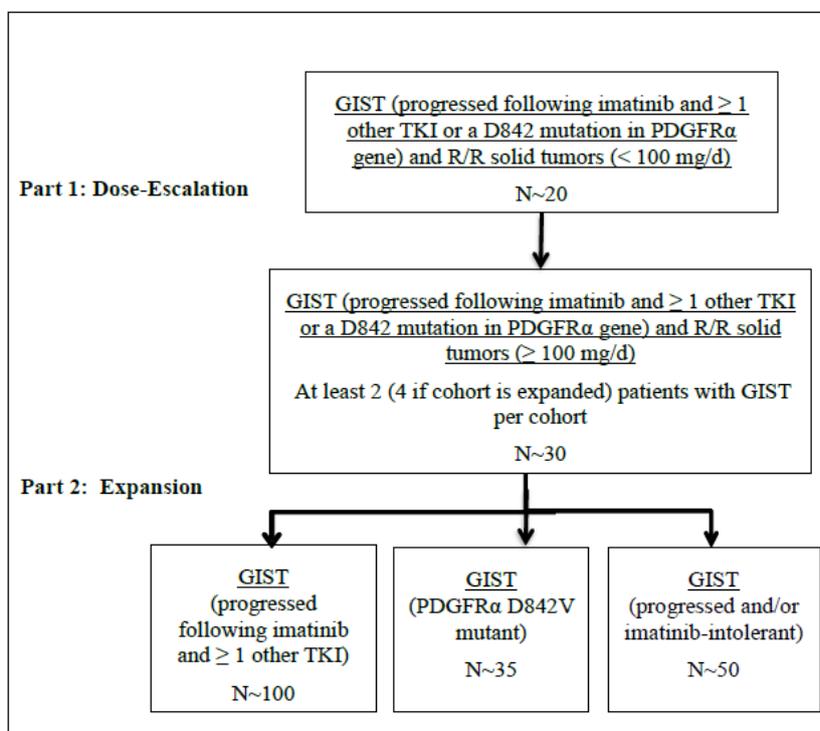
Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • bekanntes Risiko für intrakranielle Blutungen, wie z. B. ein Gehirnaneurysma oder eine Subdural- oder Subarachnoidalblutung in der Anamnese • primäre Hirntumorerkrankung oder Metastasen im Gehirn • klinisch signifikante, unkontrollierte Herz-Kreislauf-Erkrankung, einschließlich einer Herzinsuffizienz der Klasse II, III oder IV gemäß der New-York-Heart-Association-Klassifikation, einem Myokardinfarkt oder einer instabilen Angina pectoris innerhalb der letzten 6 Monate oder eine schlecht kontrollierbare Hypertonie • bekannte HIV-Infektion (Humanes Immundefizienz-Virus) oder eine bekannte aktive Virushepatitis (Virustests sind nicht erforderlich) • vorherige oder anhaltende klinisch signifikante Krankheit, ein medizinischer Zustand, eine Operationsanamnese, ein körperlicher Befund oder eine Laboranomalie, die nach Ansicht des ärztlichen Personals die Sicherheit der Patientin oder des Patienten, die Resorption, Verteilung, den Metabolismus oder die Ausscheidung des Studienmedikamentes verändern oder die Beurteilung der Studienergebnisse beeinträchtigen könnte.
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Screening: n = 256¹⁾ Eingeschlossen in die Studie: n = 237 Behandlung mit Avapritinib: n = 237 Studienteilnehmende mit Mutation in PDGFRa-Exon-18: n = 62 Studienteilnehmende mit PDGFRa-D842V-Mutation: n = 56 Studienteilnehmende mit PDGFRa-D842V-Mutation und fachinformationskonformer Dosierung: n = 28</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort der Durchführung</p> <p><u>Gesamtpopulation</u> 17 Studienzentren in den Vereinigten Staaten, Europa und Asien. Folgende Zentren waren vertreten (N = 237 Studienteilnehmende):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Belgien (1 Zentrum): 15 Studienteilnehmende (6,3 %) • Frankreich (2 Zentren): 23 Studienteilnehmende (9,7 %) • Deutschland (1 Zentrum): 18 Studienteilnehmende (7,6 %) • Niederlande (1 Zentrum): 12 Studienteilnehmende (5,1 %) • Polen (1 Zentrum): 8 Studienteilnehmende (3,4 %) • Südkorea (1 Zentrum): 17 Studienteilnehmende (7,2 %) • Spanien (1 Zentrum): 11 Studienteilnehmende (4,6 %) • Vereinigtes Königreich (1 Zentrum): 25 Studienteilnehmende (10,5 %) • USA (8 Zentren): 108 Studienteilnehmende (45,6 %) <p><u>Teilpopulation mit PDGFRa-D842V-Mutation</u> 12 Studienzentren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • USA: 5 Zentren • Europa: 6 Zentren • Korea: 1 Zentrum <p>Studiendauer Geplante Studiendauer: keine Festlegung im Protokoll</p> <p><u>Gesamtpopulation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss erste(r) Patientin bzw. Patient: 7. Oktober 2015 • Einschluss letzte(r) Patientin bzw. Patient: keine Angabe • Erste Dosis erste(r) Patientin bzw. Patient: 12. Oktober 2015

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><u>Teilpopulation mit PDGFRA-D842V-Mutation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss erste(r) Patientin bzw. Patient: keine Angabe • Einschluss letzte(r) Patientin bzw. Patient: keine Angabe • Erste Dosis erste(r) Patientin bzw. Patient: keine Angabe <p>Patientinnen und Patienten sollen mindestens einen Therapiezyklus in der Studie verbleiben. Das Studienende der Patientinnen und Patienten ist definiert als das Auscheiden aus der Studie aufgrund von Toxizität, Nichteinhalten von Studienbestimmungen, Widerruf der Einverständniserklärung, Entscheidung des ärztlichen Personals, Voranschreiten der Erkrankung, Tod oder Beendigung der Studie durch den pU.</p> <p>Datenschnitt: 16. November 2018 Datenschnitt: 9. März 2020</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primäre Endpunkte</p> <p><u>Dosiseskalationsphase (Teil I)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Maximum tolerated dose (MTD) und Recommended Phase-II-Dose (RP2D) von Avapritinib • Sicherheitsprofil von Avapritinib, beurteilt anhand der Art, Häufigkeit, Schwere, des Zeitpunkts und des Zusammenhangs mit dem Studienmedikament der Nebenwirkungen, schwerwiegenden Nebenwirkungen (SUE) und Änderungen der Vitalparameter, Elektrokardiographie (EKG) und Sicherheitslabortests <p><u>Erweiterungsphase (Teil II)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrate („Overall Response Rate“, ORR) definiert als die bestätigte Rate des vollständigen Ansprechens („Complete Response“, CR) oder partiellen Ansprechens („Partial Response“, PR) gemäß der mRECIST-V1.1-Kriterien • Sicherheitsprofil von Avapritinib, beurteilt anhand der Art, Häufigkeit, Schwere, des Zeitpunkts und des Zusammenhangs mit dem Studienmedikament der Nebenwirkungen, SUE und Änderungen der Vitalparameter, EKG und Sicherheitslabortests <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetik-Parameter von Avapritinib: Maximale Plasma-Wirkstoffkonzentration (C_{max}), Zeit bis zur maximalen Plasma-Wirkstoffkonzentration (T_{max}), Zeit der letzten quantifizierbaren Plasma-Wirkstoffkonzentration (T_{last}), Fläche unter der Plasmakonzentration versus der Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0 bis 24 Stunden nach der Verabreichung (AUC₀₋₂₄), Plasma-Wirkstoffkonzentration 24 Stunden nach der Verabreichung (C₂₄), scheinbares Verteilungsvolumen („apparent volume of distribution“, V_z/F), terminale Eliminationshalbwertszeit („terminal elimination half-life“, t_{1/2}), scheinbare orale Clearance („apparent oral clearance“, CL/F), Akkumulationsverhältnis (R) und Korrelationen zwischen PK-Parametern und relevanten Sicherheitsergebnissen, einschließlich EKG-Intervallen • Dauer des Ansprechens („duration of response“, DOR), progressionsfreies Überleben („progression free survival“, PFS) und die Rate des klinischen Nutzens („clinical benefit rate“, CBR) gemäß der mRECIST-V1.1-Kriterien • Ansprechen nach den Choi-Kriterien • PFS unter der letzten Krebstherapie • KIT, PDGFRA und Mutationen in anderen krebsrelevanten Genen im Tumorgewebe zu Studienbeginn und am Ende der Behandlung (EOT) • Veränderung zu Baseline in den Werten für KIT, PDGFRA und anderen krebsrelevanten mutierten Allelfractionen im peripheren Blut

Charakteristikum	Beschreibung
	Explorative Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Korrelation der Baseline-Werte von KIT, PDGFRα und anderen krebsrelevanten Mutationen mit antineoplastischer Aktivität • Korrelation von KIT, PDGFRα und anderen krebsrelevanten Allelfractionen in der „circulating tumor DNA“ (ctDNA) mit antineoplastischer Aktivität • Identifikation potentieller neuer Blut- und Tumormarker in Bezug auf Pharmakodynamik, antineoplastische Aktivität und Sicherheit von Avapritinib
Subgruppenanalysen gemäß SAP vom 26. Oktober 2018	Für die Endpunkte ORR, DOR, PFS (ermittelt über Radiologie) und Gesamtüberleben sind für die Sicherheitspopulation der Teilpopulationen PDGFR α -Exon-18 und 4L+ mit einer Anfangsdosis von 300/400 mg die folgenden Subgruppenanalysen geplant: <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 65 Jahre, \geq 65 Jahre) • Geschlecht • Region (USA, Europa, Asien) • Herkunft (weiß, nicht weiß) • Größte Zielläsion (\leq 10 cm, > 10 cm).

¹⁾ Angabe stammt aus Modul 4 des Herstellerdossiers und konnte nicht in den Originalunterlagen der Studie NAVIGATOR identifiziert werden. Laut EPAR wurden 257 Patientinnen und Patienten für den Einschluss in die Studie NAVIGATOR gescreent.

Abkürzungen: DOR: Dauer des Ansprechens; EOT: End of treatment; GIST: Gastrointestinale(r) Stromatumor(e); mRECIST: modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ORR: Gesamtansprechrate; PDGFR α : Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha, PFS: Progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: unerwünschte/s Ereignis/se



Abbreviations: GIST = gastrointestinal stromal tumor; PDGFR α = platelet-derived growth factor receptor alpha; R/R = relapsed/refractory; TKI = tyrosine kinase inhibitor.

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Studie NAVIGATOR und ihres geplanten Stichprobenumfangs [8]

Das Originalprotokoll der NAVIGATOR-Studie wurde am 28. Mai 2015 finalisiert. Bis zum Datenschnitt am 9. März 2020 erfolgten 9 Amendments des Studienprotokolls. Amendment 1 bis 4 erfolgten, bevor Patientinnen und Patienten in die Studie NAVIGATOR aufgenommen wurden. Änderungen des Studienprotokolls, die nach Einschluss (7. Oktober 2015) von Testpersonen erfolgten, sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Übersicht der Protokollamendments der Studie NAVIGATOR, Datenschnitt 9. März 2020

Amendment	Anzahl eingeschlossener/therapierter Personen	Relevante Änderungen
Amendment 5 (06.07.2016)	Keine Angabe	<ul style="list-style-type: none"> • Aufhebung Höchstdosis Avapritinib • Anpassungen der Dosierungen • Spezifikation: KIT gerichtet Therapie • Anpassung Einschlusskriterium: Einverständniserklärung • Spezifikationen zur Dosisescalation (Teil I der Studie) • Spezifikation „Beendigung der Studie“: wenn eine Testperson die Studie abschließt oder vorzeitig abbricht. • Sentinel-Dosierung (siehe Amendment 2) • Ergänzung von Sicherheitshinweisen • Erweiterung der untersagten Begleittherapie
Amendment 6 (14.02.2017)	Keine Angabe	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung des Stichprobenumfangs • ORR als primärer Endpunkt • Definition weiterer sekundärer Endpunkte zur Untersuchung von weiteren mit Krebs assoziierten genetischen Veränderungen • Erweiterung auf Kanada und Streichung von Asien als Orte für die Studiendurchführung • Anpassung DLT • Anpassung erlaubte Begleitmedikation • Anpassungen der Visitenfrequenz in Teil II der Studie • Gesamtüberleben wird über Abbruch der Studienmedikation hinaus bis Rückzug des Einverständnisses, Tod oder Studienende beobachtet • Spezifikationen zum Umgang mit Studienmedikation und Bioproben
Amendment 7 (01.09.2017)	Keine Angabe	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung des Stichprobenumfangs • Erweiterung auf Asien und Streichung von Kanada als Orte für die Studiendurchführung • Anpassung der Fallzahlplanungen
Amendment 8 (28.02.2018)	Keine Angabe	<ul style="list-style-type: none"> • Einschluss von weniger Patientinnen und Patienten mit PDGFRa D842V als geplant, da Mutation sehr selten • Entfernung spezifizierter Zeitpunkte der Datenanalyse, um größtmögliche Flexibilität der Datenschnitte zu gewähren • Aktualisierung der Dosismodifikationen • Anpassungen des SAP
Amendment 9, länderspezifisch für Deutschland (29.06.2018)	Keine Angabe	<ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Dosismodifikationen

Abkürzungen: DLT: Dosisbegrenzende Toxizität (Dose Limiting Toxicity); ORR: Overall response rate (Gesamtansprechrage); PDGFRa: Platelet-derived growth factor receptor alpha (Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha); SAP: Statistischer Analyseplan

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention¹⁾ in der Studie NAVIGATOR

Intervention
<p>Avapritinib</p> <ul style="list-style-type: none"> • Startdosis 300 mg, täglich • Einnahme oral, als Kapsel, nüchtern zur gleichen Uhrzeit (morgens) • Therapiezyklus: Tag 1 bis Tag 28 • Einnahme erfolgt ohne Ruhephasen zwischen den Behandlungszyklen • Temporäre Unterbrechung (bis zu 2 Wochen) ist erlaubt (beispielsweise für operative Eingriffe)
<p>Dosisanpassungen</p> <p><u>Erhöhung</u></p> <p>Wenn die behandelnde Person der Ansicht ist, dass es im besten medizinischen Interesse der Testperson ist, kann die Dosis unter folgenden Umständen auf 400 mg qd erhöht werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Testperson hat 2 oder mehr Zyklen Avapritinib erhalten ohne Auftreten behandlungsbedingter UE \geq Grad 3 (es sei denn, das UE hat sich auf Grad 1 oder weniger zurückgebildet) und ohne UE zu kognitiven oder psychischen Beschwerden oder intrakraniellen Blutungen mit einem Schweregrad \geq Grad 2 (unabhängig von dessen Rückgang) und bei Hinweisen auf eine Tumorvergrößerung • Testperson hat 4 oder mehr Zyklen Avapritinib erhalten ohne behandlungsbedingte UE \geq Grad 3 (es sei denn, das UE hat sich auf Grad 1 oder weniger zurückgebildet) und ohne UE zu kognitiven oder psychischen Beschwerden oder intrakraniellen Blutungen mit einem Schweregrad \geq Grad 2 (unabhängig von dessen Rückgang) und die Testperson hat weder partielles noch komplettes Ansprechen erreicht. <p><u>Reduktion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Auftreten von mit Avapritinib assoziierten Toxizitäten wurden vom pU Dosisreduktionen festgelegt. Dosisunterbrechungen, -reduktionen und Therapieabbruch sollten auf klinischen Umständen/Gründen beruhen. • Maximal 3 Dosisreduktionen sind erlaubt; Dosisreduktionen unter die Tagesdosis von 100 mg sind nicht erlaubt.
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medikamente, die starke CYP3A4-Inhibitoren oder starke CYP3A4-Induktoren darstellen • jegliche andere Prüfintervention außer Avapritinib • jegliche anderen antineoplastischen Agenzien • neutrophile Wachstumsfaktoren sind innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis Avapritinib und während der gesamten Dauer des 1. Therapiezyklus verboten, es sei denn, die Testperson erleidet eine Neutropenie klassifiziert als DLT (dose limiting toxicity) <p>Begleitmedikation, die unter Vorsicht angewendet werden kann</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arzneimittel, bei denen der CYP2C8-, CYP2C9- oder CYP3A-vermittelte Metabolismus den primären Mechanismus der Clearance darstellt • Medikamente, die CYP2C9-, CYP3A4- oder BCRP-Substrate mit einem engen therapeutischen Index sind • Meidung von Protonenpumpeninhibitoren und H₂-Rezeptor-Antagonisten • Antazide sollten 3 bis 4 Stunden vor und nach Einnahme von Avapritinib nicht eingenommen werden. <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antiemetische Behandlungen • Medikamente gegen Durchfall <p>Weitere Vorsichtsmaßnahmen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufgrund einer möglichen Phototoxizität sollte direkte Sonnenexposition gemieden werden bzw. entsprechende Schutzmaßnahmen (Kleidung, UV-Schutz) getroffen werden.

¹⁾ Beschreibung der Intervention, die für die Nutzenbewertung von Avapritinib relevant ist. Daneben erfolgten in der Studie NAVIGATOR Untersuchungen von Dosierungen von Avapritinib, die nicht fachinformationskonform sind und somit in der Nutzenbewertung nicht dargestellt werden.

Abkürzungen: pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung

Endpunkt	Kategorie	NAVIGATOR	
		Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja
PFS	Morbidität	Ja	Nein
Ansprechen			
ORR ¹⁾ (CR und PR)		Ja	Nein
DOR ²⁾ (Dauer CR, PR)		Ja	Nein
Zeit bis zum ORR ³⁾		Ja	Nein
Rate des klinischen Nutzens ⁴⁾		Ja	Nein
Rate der Krankheitskontrolle ⁵⁾		Ja	Nein
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ ORR ist definiert als die Rate der Patientinnen und Patienten, die ein Ansprechen (CR/PR) gemäß mRECIST V1.1 erreichen.

²⁾ DOR ist definiert als die Zeit ab Erreichen des Ansprechens (CR/PR) gemäß mRECIST V1.1 bis zum Datum der Krankheitsprogression oder bis zum Tod.

³⁾ Zeit bis zum ORR ist definiert als die Zeit ab Beginn der Behandlung mit Avapritinib bis zum Datum eines Ansprechens (CR/PR) gemäß mRECIST V1.1.

⁴⁾ Rate des klinischen Nutzens ist definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die ein bestätigtes Ansprechen (CR/PR) oder einen stabilen Tumorstatus (stable disease) für eine Dauer von mindestens 4 Therapiezyklen (16 Wochen) ab Beginn der Behandlung mit Avapritinib erreichten.

⁵⁾ Rate der Krankheitskontrolle ist definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die ein Ansprechen (CR/PR) gemäß mRECIST V1.1 erreichten oder einen stabilen Tumorstatus (stable disease) aufwiesen.

Abkürzungen: CR: complete response (komplettes Ansprechen); DOR: duration of response (Dauer des Ansprechens); PR: partial response (partielltes Ansprechen); ORR: overall response rate (Gesamtansprechen); PFS: progression free survival (progressionsfreies Überleben); pU: pharmazeutischer Unternehmer

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt Gesamtüberleben wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Gesamtüberleben ist in der NAVIGATOR-Studie definiert als die Zeit ab Beginn der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt des Versterbens. Patientinnen und Patienten, die vor dem Datenschnitt versterben, werden als Ereignis gewertet. Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben sind, werden zum Datum der letzten Erhebung des Vitalstatus zensiert.

- Erhebungszeitpunkte Gesamtüberleben:
 - Behandlungsphase: jede Studiervisite
 - Nachbeobachtung Sicherheit: 30 Tage nach letzter Dosis Studienmedikation
 - Langzeitnachbeobachtung: alle 3 Monate nach Nachbeobachtung Sicherheit bis Tod, Entzug der Teilnahmeeinwilligung oder Studienende
- Auswertung:

Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, die eine PDGFRa-D842V-Mutation aufweist und mit der fachinformationskonformen Startdosis von 300 mg/Tag behandelt wurde. Der Datenschnitt der für die Nutzenbewertung relevanten Analysen ist der 9. März 2020.

Bewertung

Die Operationalisierung ist mit geringen Einschränkungen nachvollziehbar. Es ist unklar, wie (telefonisch, postalisch, persönlich) die Erhebung des Vitalstatus in der Nachbeobachtungsphase erfolgte.

Patientenrelevanz:

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität:

Die Erhebung und Analyse des Gesamtüberlebens wird zum Datenschnitt 9. März 2020 als valide bewertet. Die Berücksichtigung der Überlebenszeit ab Einschluss in die Studie, statt ab Beginn der Studienmedikation, wäre für den Endpunkt Gesamtüberleben methodisch adäquat. Da jedoch alle Patientinnen und Patienten, die in die Studie NAVIGATOR aufgenommen wurden, auch mit Avapritinib behandelt wurden, sind alle relevanten Patientinnen und Patienten in der Analyse berücksichtigt worden.

2.3.2 Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Der Endpunkt PFS wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

PFS wurde in der NAVIGATOR-Studie definiert als die Zeit ab Beginn der Behandlung mit Avapritinib bis zum Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod durch jeglichen Grund, je nachdem, welches Ereignis zuerst auftritt. Der Zeitpunkt der Progression basiert auf der Beurteilung durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST-V1.1-Kriterien (modifizierten RECIST-V1.1-Kriterien) [21]. Erfolgt nicht alle bildgebenden Untersuchungen am selben Tag, wurde das Datum der ersten bildgebenden Untersuchung verwendet. Wies eine Testperson kein Ereignis bis zum Datenschnitt auf, so wurde diese Person zum Zeitpunkt der

letzten gültigen Bewertung des PFS zensiert. Für die Hauptanalyse wurden die Zensierungsregeln der EMA und für die Sensitivitätsanalyse die Zensierungsregeln der FDA verwendet.

Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgte unter Anwendung der RECIST-V1.1-Kriterien [22], welche für das Erkrankungsbild GIST modifiziert wurden [21] (siehe Tabelle 6). Die RECIST-Kriterien zielen auf die Auswahl und Bewertung von Zielläsionen der GIST ab, anhand derer das Ansprechen der Erkrankung durch Fachpersonal beurteilt werden kann. Dabei beschränkt sich die Verlaufsbeurteilung der Zielläsionen ausschließlich auf die Größe der Zielläsionen bzw. auf die Rückbildung oder das Neuauftreten von (Ziel)Läsionen [22]:

- Komplettes Ansprechen (CR): Rückbildung aller Zielläsionen. Alle pathologischen Lymphknoten (ob Ziel- oder Nicht-Ziel-Lymphknoten) müssen eine Reduktion der kurzen Achse auf < 10 mm aufweisen.
- Partielles Ansprechen (PR): Mindestens eine 30%ige Abnahme der Summe des Durchmessers der Zielläsionen, wobei als Referenz der Baseline-Summendurchmesser herangezogen wird.
- Progression: Mindestens eine 20%ige Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen, wobei als Referenz die kleinste Summe in der Studie gilt (dies schließt die Summe zu Baseline ein, wenn diese die kleinste in der Studie ist). Zusätzlich zur relativen Zunahme der Läsionsgröße von 20 % muss die Summe auch eine absolute Zunahme von mindestens 5 mm aufweisen. (Anmerkung: Das Auftreten von einer oder mehreren neuen Läsionen gilt auch als Progression).
- Stabile Erkrankung: Weder ausreichende Rückbildung, um ein PR zu erreichen, noch eine ausreichende Zunahme, um sich für Krankheitsprogression zu qualifizieren. Als Referenz wird der kleinste Summendurchmesser während der Studie herangezogen.

Tabelle 6: Abweichungen der Evaluationskriterien des Ansprechens für solide Tumoren (Version 1.1 (mRECIST-V1.1-Kriterien) für Patientinnen und Patienten mit GIST angewendet in der Studie NAVIGATOR (erstellt in Anlehnung an Tabellen 4–8) [15]

	Abweichung
1	Es dürfen keine Lymphknoten als Target-Läsion ausgewählt werden. Vergrößerte Lymphknoten sind als Nicht-Target-Läsionen nachzuverfolgen.
2	Es dürfen keine Knochenläsionen als Target-Läsion gewählt werden.
3	18-Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie (18-FDG-PET) ist für die radiologische Beurteilung nicht akzeptabel.
4	Ein fortschreitender wachsender neuer Tumorknoten innerhalb einer vorher existierenden Tumormasse muss die folgenden Kriterien erfüllen, um als eindeutiger Hinweis auf eine fortschreitende Erkrankung gemäß der oben genannten GIST-spezifischen Modifikationen von RECIST 1.1 zu gelten: a) Die Läsion muss ≥ 2 cm groß sein und definitiv eine neue aktive GIST-Läsion sein (z. B. durch Kontrast oder andere Kriterien verstärkt, um Artefakte auszuschließen) ODER b) die Läsion muss sich bei mindestens zwei aufeinanderfolgenden Bildgebungsstudien ausgedehnt haben.

Abkürzungen: GIST: Gastrointestinale(r) Stromatumor(e)

Die Erfassung der für Patientinnen und Patienten spürbaren Symptomatik ist von der Beurteilung gemäß mRECIST nicht umfasst. In der Studie NAVIGATOR kamen CT und MRT als bildgebende

Verfahren zur Beurteilung des Ansprechens bzw. der Krankheitsprogression zum Einsatz. Die gewonnenen Bilder wurden zentral ohne Kenntnis weiterer Patientendaten beurteilt.

- Erhebungszeitpunkte:
 - Screening
 - Behandlungsphase: alle zwei Zyklen an Tag 1, beginnend ab Zyklus 3 bis Zyklus 13
 - Behandlungsende
 - Langzeitnachbeobachtung: alle 3 Monate, Teilnahme an bildgebender Diagnostik nicht notwendig, wenn Folgetherapie begonnen wurde oder Krankheitsprogression vorlag.
- Auswertung:

Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, die eine PDGFRa-D842V-Mutation aufwies und mit der fachinformationskonformen Startdosis von 300 mg/Tag behandelt wurde. Die Analysen beziehen sich auf den Datenschnitt vom 9. März 2020.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben.

Patientenrelevanz:

PFS ist ein kombinierter Endpunkt aus Überleben (Mortalität) und Krankheitsprogression (Morbidität). Die Komponente Überleben wird im Endpunkt Gesamtüberleben in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Die Komponente Krankheitsprogression (Morbidität) basiert auf der Beurteilung radiologischer bildgebender Befunde durch medizinisches Fachpersonal. Es besteht kein Bezug zur Symptomatik der betreffenden Patientinnen und Patienten. Krankheitsprogression ist in dieser Operationalisierung nicht unmittelbar patientenrelevant. In der Gesamtschau wird der Endpunkt deshalb als nicht patientenrelevant bewertet.

Validität:

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Ansprechen: Ansprechrate (ORR), Dauer des Ansprechens (DOR), Zeit bis zum Ansprechen, Rate des klinischen Nutzens, Rate der Krankheitskontrolle

Die Endpunkte Ansprechrate (ORR), Dauer des Ansprechens (DOR), Zeit bis zum Ansprechen, Rate des klinischen Ansprechens und Rate der Krankheitskontrolle werden in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Die Ansprechrate (ORR) ist definiert als die Rate der Patientinnen und Patienten, die ein Ansprechen (CR/PR) gemäß mRECIST V1.1 erreichen.

Die Dauer des Ansprechens (DOR) ist in der Studie NAVIGATOR definiert als die Zeit ab Erreichen des Ansprechens (CR/PR) gemäß mRECIST V1.1 bis zum Datum der Krankheitsprogression oder bis zum Tod. Der Endpunkt beschränkt sich auf jene Patientinnen und Patienten, die ein Ansprechen nach Gabe von Avapritinib erreichten. Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Ereignis aufwiesen, werden zum Datum der letzten Beurteilung des Tumorstatus zensiert.

Die Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als die Zeit ab Beginn der Behandlung mit Avapritinib bis zum Datum eines Ansprechens (CR/PR) gemäß mRECIST V1.1. Patientinnen und Patienten, die kein Ansprechen nach Behandlungsbeginn mit Avapritinib zeigten, wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Die Rate des klinischen Nutzens ist definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die ein bestätigtes Ansprechen (CR/PR) oder einen stabilen Tumorstatus (stable disease) für eine Dauer von mindestens 4 Therapiezyklen (16 Wochen) ab Beginn der Behandlung mit Avapritinib erreichten.

Die Rate der Krankheitskontrolle ist definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die ein Ansprechen (CR/PR) gemäß mRECIST V1.1 erreichten oder einen stabilen Tumorstatus (stable disease) aufwiesen.

Für die Hauptanalyse wurde der Tumorstatus bzw. das Ansprechen mittels mRECIST V1.1 (siehe oben, Endpunkt PFS) erhoben. Daneben legt der pU eine Sensitivitätsanalyse vor, in der das Ansprechen gemäß Choi-Kriterien [20] bewertet wurde. Diese Kriterien fußen auf der Evaluation der Tumordichte gemessen in HU (Hounsfield Unit). Das Ansprechen gemäß Choi-Kriterien wird nach folgenden Kriterien bewertet:

- Komplettansprechen: Rückbildung aller Läsionen und keine Neubildung von Läsionen
- Partielles Ansprechen: Verminderung der Größe (gemäß RECIST) um $\geq 10\%$ oder eine Verminderung der Tumordichte (in HU) um $\geq 15\%$ gemessen mittels Computertomographie
- Progression: Zunahme der Tumorgöße (gemäß RECIST) um $\geq 10\%$ bei Nichterfüllung der Kriterien des partiellen Ansprechens durch Bewertung der Tumordichte; Auftreten neuer Läsionen, neue intratumorale Knoten oder Größenzunahme der vorhandenen intratumoralen Knoten
- Stabile Erkrankung: Kriterien des kompletten und partiellen Ansprechens bzw. der Progression werden nicht erfüllt, keine symptomatische Verschlechterung, die auf eine Tumorprogression zurückzuführen ist.

Die Erfassung der für Patientinnen und Patienten spürbaren Symptomatik ist bei der Beurteilung gemäß Choi-Kriterien nicht umfasst bzw. für die Beurteilung der stabilen Erkrankung nicht in der Publikation [20] oder im Studienprotokoll näher definiert.

- Erhebungszeitpunkte:
 - Screening
 - Behandlungsphase: alle 2 Zyklen an Tag 1, beginnend ab Zyklus 3 bis Zyklus 13
 - Behandlungsende
 - Nachbeobachtung PFS: alle 3 Monate, Teilnahme an bildgebender Diagnostik nicht notwendig, wenn Folgetherapie begonnen wurde oder Krankheitsprogression vorliegt.
- Auswertung:

Die Auswertung erfolgte für die Endpunkte ORR, Rate des klinischen Nutzens und Rate der Krankheitskontrolle auf Basis der Sicherheitspopulation, die eine PDGFRa-D842V-Mutation aufweist und mit der fachinformationskonformen Startdosis von 300 mg/Tag behandelt wurde. Für die Endpunkte DOR und Zeit bis zum Ansprechen wurde die Population auf jene Patientinnen und Patienten begrenzt, die ein Ansprechen erreichten. Die Analysen beziehen sich auf den Datenschnitt am 9. März 2020.

Bewertung

Die Operationalisierung ist größtenteils nachvollziehbar beschrieben. Aus den Beschreibungen der Endpunkte ORR, Rate der Krankheitskontrolle und Zeit bis zum Ansprechen ist unklar, auf welchen Zeitraum sich die Nachbeobachtung bezieht, in der ein Ansprechen erreicht werden konnte bzw. in der ein stabiler Tumorstatus vorliegen musste. Es wird davon ausgegangen, dass für diese Endpunkte der Tumorstatus nur während der Behandlungsphase mit Avapritinib relevant war.

Zudem sind die Kriterien, die zur Bewertung des Ansprechens herangezogen wurden (mRECIST V1.1 und Choi-Kriterien), nicht explizit im Studienprotokoll aufgeführt. Es findet sich lediglich ein Verweis auf die hier zitierte Literatur.

Patientenrelevanz:

Das Ansprechen in den unterschiedlichen Operationalisierungen basiert auf der Beurteilung bildgebender Befunde ohne Symptombefug. In dieser Operationalisierung sind die Endpunkte nicht unmittelbar patientenrelevant.

Validität:

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

2.3.3 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

In der Studie NAVIGATOR wurde jedes unerwünschte medizinische Ereignis als UE gewertet, unabhängig davon, ob das Ereignis medikamentenbedingt auftrat oder nicht. Ein UE wurde definiert als jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen, Symptom oder jede Krankheit, das oder die zeitlich im Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels steht, ohne dass eine Beurteilung der Kausalität erfolgte.

Ein auffälliger Laborbefund wurde nicht als UE bewertet, es sei denn, dieser Befund führte zum Abbruch oder zur Verzögerung der Behandlung, zu Dosisänderungen, zu therapeutischen Interventionen oder wurde vom ärztlichen Prüfpersonal als klinisch signifikant angesehen.

Das Auftreten von UE wurde durch offene Befragung der Patientinnen und Patienten während der Visite erhoben. Darüber hinaus flossen Informationen aus Beobachtungen des Studienpersonals, aus körperlichen Untersuchungen, diagnostischen Prozeduren und spontanen Berichten der Betroffenen ein. Informationen zum Auftreten von UE wurden im elektronischen Fallberichtsbogen festgehalten. Wenn möglich, sollten Anzeichen und Symptome einer gemeinsamen pathologischen Ursache als ein übergreifendes Ereignis dokumentiert werden.

SUE waren definiert als Ereignisse, die folgende Kriterien erfüllen:

- Tod
- Lebensbedrohliche Ereignisse
- Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts (davon ausgenommen waren geplante elektive Eingriffe oder Routineprozeduren in einer Klinik)
- Anhaltende oder erhebliche Behinderung
- Angeborene Anomalie/Geburtsfehler bei Nachkommen einer Testperson, die mit Avapritinib behandelt wurde

Wichtige medizinische Ereignisse, die möglicherweise nicht zum Tod führen, lebensbedrohlich sind oder einen Krankenhausaufenthalt erfordern, konnten als SUE betrachtet werden, wenn sie nach Einschätzung des medizinischen Fachpersonals die Testperson gefährden und einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erfordern, um eines der in dieser Definition aufgeführten Ergebnisse zu verhindern.

Der Schweregrad der UE wurde gemäß NCI-CTCAE (National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events), Version 4.03 beurteilt.

- Grad 1 – Mild: das Ereignis ist für die Person wahrnehmbar, stört aber nicht die Routinetätigkeit.
- Grad 2 – Mäßig: das Ereignis stört die Routinetätigkeit, spricht aber auf symptomatische Therapie oder Ruhe an.
- Grad 3 – Schwer: das Ereignis schränkt die Fähigkeit der Person, Routinetätigkeiten auszuüben, trotz symptomatischer Therapie erheblich ein.
- Grad 4 – Lebensbedrohlich: ein Ereignis, bei dem die Person zum Zeitpunkt des Auftretens in Lebensgefahr war.
- Grad 5 – Tod: ein Ereignis, das den Tod der Person zur Folge hat.

Krankheitsprogression wurde in der Studie NAVIGATOR nicht als UE oder SUE oder Todesursache angegeben. Stattdessen wurden die als Komplikationen des Krankheitsverlaufs betrachteten UE oder SUE berichtet. Wenn jedoch keine spezifischen Komplikationen des Krankheitsverlaufs identifiziert werden konnten, die die klinischen Beobachtungen erklären, konnte „Krankheitsprogression“ als UE, SUE oder Todesursache angegeben werden.

UE von besonderem Interesse wurden im SAP (Finalisierung 26. Oktober 2018) präspezifiziert. Folgende Ereignisse wurden als UE von besonderem Interesse aufgeführt:

- Kognitive Effekte bestehend aus den Preferred Terms (PT): kognitive Störungen, Beeinträchtigung des Erinnerungsvermögens, Verwirrheitszustand
- Intrakranielle Blutungen bestehend aus den PT: intrakranielle Blutungen, Hirnblutung, subdurales Hämatom

Im Studienbericht mit dem Datenschnitt 16. November 2018 und im Modul 4 des Herstellerdossiers [15] wurde neben den 3 präspezifizierten PT in der Gruppe der kognitiven Effekte ein weiterer PT, Enzephalopathie, aufgeführt.

- Erhebungszeitpunkte Unerwünschte Ereignisse:
 - Studieneinschluss bis Behandlung: kontinuierliche Erhebung SUE und schwere UE
 - Behandlungsphase: kontinuierlich ab Beginn der Behandlung

- Nachbeobachtung Sicherheit: alle UE bis Tag 30 nach letzter Gabe der Studienmedikation; SUE, die möglicherweise im Zusammenhang mit Avapritinib stehen, wurden länger als 30 Tage nach letzter Gabe von Avapritinib erhoben.
- Auswertung:
Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, die eine PDGFRa-D842V-Mutation aufweist und mit der fachinformationskonformen Startdosis von 300 mg/Tag behandelt wurde. Der Datenschnitt der für die Nutzenbewertung relevanten Analysen ist der 9. März 2020.

Bewertung

Die Operationalisierung der Erhebung der Sicherheitsereignisse ist nachvollziehbar beschrieben. Jedoch gibt es Abweichungen in der Definition der UE von besonderem Interesse zwischen SAP und dem Studienbericht bzw. Modul 4 des Herstellerdossiers. In die Gruppe „Kognitive Effekte“ wurde in den Auswertungen der PT „Enzephalopathie“ hinzugezählt, was jedoch im SAP so nicht präspezifiziert war.

Patientenrelevanz:

Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität:

Der Endpunkt wird als valide zur Abbildung der Sicherheit ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach Behandlungsende mit Avapritinib bewertet.

2.3.4 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 7.

Tabelle 7: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie NAVIGATOR

Studienvisite (Tag) Endpunkt	Scree ning	Behandlungsphase				EOT	Fup ²⁾ Sicher heit	Langzeit- Fup ³⁾
		PK ¹⁾	Zyklus 1: T1, 2, 8, 15, 22	Zyklus 2: T1, 15	≥ Zyklus 3: T1			
Gesamtüberleben	x	x	x	x	x	x	x	x
Sicherheit		kontinuierlich						

¹⁾ PK Lead-in erfolgte nur im Teil I (Dosisescalationsphase) der Studie NAVIGATOR.

²⁾ Die Erhebung aller UE erfolgt bis Tag 30 nach Gabe der letzten Studienmedikation.

³⁾ Die Erhebung des PFS erfolgt alle 3 Monate nach letzter Erhebung zur Sicherheit bis Tod, Entzug der Teilnahme Einwilligung oder Studienende.

Abkürzungen: EOT: End of treatment (Behandlungsende); Fup: Follow up (Nachbehandlung); PK: Pharmakokinetik; T: Tag

2.4 Statistische Methoden

Der statistische Analyseplan liegt in der Version 1.0 vor und wurde am 26. Oktober 2018 finalisiert. Es erfolgten keine Amendments des SAP der Studie NAVIGATOR.

Analysepopulationen

Folgende Population wurde in der Studie NAVIGATOR definiert, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist:

- Sicherheitspopulation: Die Sicherheitspopulation umfasst alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Die Sicherheitspopulation ist die primäre Population für die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse, sofern nicht anders angegeben. Die Patientinnen und Patienten werden auf Basis der Dosis analysiert, die sie an Tag 1 der Studie erhalten haben.
- Subpopulationen der Sicherheitspopulation: Die relevante Subpopulation der Sicherheitspopulation der Studie NAVIGATOR ist die D842V-Population. Diese umfasst Patientinnen und Patienten mit der PDGFRA-D842V-Mutation.

Statistische Modelle

Es liegen keine Festlegungen zum Signifikanzniveau der geplanten statistischen Analysen vor.

Gesamtüberleben:

Der Endpunkt Gesamtüberleben wird mittels Ereigniszeitanalysen ausgewertet. Das mediane Überleben inkl. 95%-KI, die Überlebensrate zu definierten Zeitpunkten und die Darstellung der Überlebenskurven werden mithilfe der Kaplan-Meier-Methode bestimmt.

Zensierungsregeln sind für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht näher spezifiziert.

Letztes als lebend bekanntes Datum ist definiert als das letzte nicht imputierte Datum der Testperson vor oder am Tag des Datenschnitts. Das Datum der ersten Dosis von Avapritinib (oder Tag 1) ist definiert als der Tag der ersten Verabreichung des Studienmedikaments in der Studie, d. h. nach der Aufnahme in die Studie.

Sicherheit:

Die Auswertungen zur Sicherheit wurden nach Startdosis durchgeführt. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Startdosis von 300 mg/Tag relevant. Die Sicherheitsanalyse erfolgt sowohl in den zusammengefassten Kategorien (z. B. UE jeglichen Schweregrades, SUE, schwere UE) als auch auf Ebene der PT und SOC.

Analysezeitpunkt

Laut SAP waren keine Interimsanalysen geplant.

Fehlende Werte

Es wurden keine Imputationen für vollständig fehlende Werte vorgenommen. Imputationen konnten bei unvollständigen Werten (Datumsangaben) oder bei implausiblen Werten vorgenommen werden.

Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen wurden im SAP für ORR, DOR, PFS und auf Ebene der PT und SOC für UE jeglichen Schweregrades, SUE sowie schwere UE geplant (siehe Tabelle 2).

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei der Studie NAVIGATOR um eine unkontrollierte Studie handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

Der pU legt mit dem Dossier einen indirekten Vergleich zu einer externen Kontrollpopulation (BLU-285-1002) vor. In der statistischen Analyse des indirekten Vergleichs wurde der Beginn der Nachbeobachtung bezogen auf die Therapielinie der externen Vergleichspopulation nicht passend zur Therapielinie der Population der Studie NAVIGATOR gewählt. Darüber hinaus finden sich weitere zusätzliche Einschränkungen, weshalb der indirekte Vergleich in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wurde (siehe 4.2).

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

In Tabelle 8 ist der Studienverlauf der Studie NAVIGATOR in der Sicherheitspopulation abgebildet. Von den 28 Patientinnen und Patienten werden zum Datenschnitt am 9. März 2020 noch mehr als die Hälfte weiterhin mit Avapritinib behandelt. Die Behandlung mit der Studienmedikation wurde von 12 (42,9 %) und die Studie NAVIGATOR von 10 (35,7 %) Patientinnen und Patienten abgebrochen. Der Hauptgrund für den Abbruch der Therapie war das Auftreten von UE. Der hauptsächliche Grund für den Abbruch der Studie war der Tod der Studienteilnehmenden. Die Behandlungsdauer mit Avapritinib betrug im Median ca. 100 Wochen mit einer Spanne von 7 bis 170 Wochen. Die Beobachtungsdauer (hier bzgl. Gesamtüberleben) beläuft sich im Median auf 25 Monate und entspricht damit in etwa der medianen Behandlungsdauer. Es liegen keine Angaben zur Spannweite oder zu anderen Streuungsparametern für die Beobachtungsdauer vor.

Tabelle 8: Allgemeine Angaben der Studie NAVIGATOR, Sicherheitspopulation¹⁾, Datenschnitt 9. März 2020

Studie NAVIGATOR	Avapritinib 28 (100 %)
Weiterhin unter Behandlung	16 (57,1)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	12 (42,9)
Krankheitsprogression, n (%)	2 (7,1)
aufgrund von UE, n (%)	9 (32,1)
Tod, n (%)	0
Lost to Follow-up, n (%)	0
Protokollverletzung, n (%)	0
Entzug der Einverständniserklärung, n (%)	0
Schwangerschaft, n (%)	0
Entscheidung des ärztlichen Personals, n (%)	1 (3,6)
Organisatorische und andere Gründe, n (%)	0
Entscheidung des pU, n (%)	0
Abbruch der Studie, n (%)	10 (35,7)
Krankheitsprogression, n (%)	0
aufgrund von UE, n (%)	1 (3,6)
Tod, n (%)	8 (28,6)
Lost to Follow-up, n (%)	1 (3,6)
Protokollverletzung, n (%)	0
Entzug der Einverständniserklärung, n (%)	0
Schwangerschaft, n (%)	0
Entscheidung des ärztlichen Personals, n (%)	0
Organisatorische und andere Gründe, n (%)	0
Entscheidung des pU, n (%)	0
Mediane Behandlungsdauer Wochen (min; max)	100,7 (7,0; 170,1)
Mediane Beobachtungsdauer ²⁾ Monate (min; max)	25,5

¹⁾ Die Sicherheitspopulation bezieht sich auf alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben. Darüber hinaus werden für die Nutzenbewertung nur Patientinnen und Patienten mit einer PDGFRa-D842V-Mutation berücksichtigt, die mit der fachinformationskonformen Startdosis von 300 mg/Tag behandelt wurden.

²⁾ Die Angabe bezieht sich auf die mediane Beobachtungsdauer bzgl. des Gesamtüberlebens, da davon ausgegangen wird, dass diese die längste Beobachtungsdauer in der Studie NAVIGATOR darstellt.

Abkürzungen: pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: unerwünschtes Ereignis

Die Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline ist in Tabelle 9 dargestellt. Im Median waren die Patientinnen und Patienten bei Studienbeginn 63 Jahre alt. Es wurden etwas mehr Frauen als Männer in die Studie eingeschlossen, die größtenteils in Studienzentren in Europa und den USA behandelt wurden. Mehr als 90 % der Studienpopulation wies zu Baseline einen ECOG-Status von 0 oder 1 auf. Alle Patientinnen und Patienten trugen die D842V-Mutation im PDGFRa-Exon-18. Zum Zeitpunkt der Diagnose des GIST war die primäre Tumorlokalisierung bei 3 von 4 Patientinnen und Patienten der Magen gefolgt vom Peritoneum bei ca. 10 % der Studienteilnehmenden. Mit Ausnahme von einer Testperson befanden sich alle Patientinnen und Patienten im metastasierten Krankheitsstadium und 25 der 28 Testpersonen wiesen eine vorherige Resektion des GIST auf. Die Anzahl der Vorbehandlungen mit TKI variiert in der Studienpopulation zwischen keiner und 5 Vorbehandlungen mit TKI. Demzufolge ist auch die Dauer der Therapie mit TKI sehr heterogen und beträgt im Median 0,8 Jahre mit einer Spanne von 0,1 bis 7,3 Jahren. Die Zeit seit Beendigung der letzten vorangegangenen antineoplastischen Therapie variiert ebenfalls stark mit einer medianen Dauer von 6,6 Wochen und einer Spanne von 0,4 bis 292,9 Wochen.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation NAVIGATOR zu Baseline, Sicherheitspopulation¹⁾

Studie NAVIGATOR	Avapritinib N = 28
<i>Alter (Jahre)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	61,5 (12,90) 63,0 (29; 90)
<i>Geschlecht, n (%)</i> Männlich Weiblich	10 (35,7) 18 (64,3)
<i>Gewicht (kg)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	74,6 (21,6) 72,8 (47,0; 156,3)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> Weiß Asiatisch Schwarz/Afroamerikanisch Andere Unbekannt	17 (60,7) 6 (21,4) 3 (10,7) 1 (3,6) 1 (3,6)
<i>Region, n (%)</i> USA Europa Asien	8 (28,6) 15 (53,6) 5 (17,9)
<i>ECOG-Performance-Status, n (%)</i> 0 1 2	9 (32,1) 17 (60,7) 2 (7,1)
<i>GIST-Mutationstyp, n (%)</i> KIT-Mutation ²⁾ PDGFRa-Exon-18-Mutation ³⁾ D842V-Mutation Nicht D842V-Mutation PDGFRa-Exon-14-mutant (Alle N659K)	0 28 (100) 28 (100) 0 0

Studie NAVIGATOR	Avapritinib N = 28
<i>Primäre Tumorlokalisation zum Zeitpunkt der GIST-Diagnose, n (%)</i>	
Magen	21 (75,0)
Jejunum oder Ileum	1 (3,6)
Rektum	1 (3,6)
Omentum	1 (3,6)
Kolon	1 (3,6)
Peritoneum	3 (10,7)
<i>TNM-Stadium zu Screening, n (%)</i>	
Stadium I	0
Stadium II	0
Stadium III	1 (3,6)
Stadium IV	13 (46,4)
Unbekannt	14 (50,0)
<i>Patientinnen und Patienten mit metastasiertem GIST, n (%)</i>	
Ja	27 (96,4)
Nein	1 (3,6)
<i>Lokalisation der Metastasen, n (%)</i>	
Abdomen/Viszera	1 (3,6)
Nebennieren	1 (3,6)
Knochen	1 (3,6)
Leber	13 (46,4)
Lymphknoten	1 (3,6)
Pankreas	1 (3,6)
Peritoneum	17 (60,7)
Andere	5 (17,9)
<i>Größte Zielläsion (zentrale Beurteilung), n (%)</i>	
≤ 5 cm	13 (46,4)
> 5 bis ≤ 10 cm	9 (32,1)
> 10 cm	6 (21,4)
<i>Vorherige Resektion, n (%)</i>	
Ja	25 (89,3)
Nein	3 (10,7)
<i>Vorherige antineoplastische Therapie, n (%)</i>	
Ja	4 (14,3)
Nein	24 (85,7)
<i>Art der vorherigen antineoplastischen Therapie, n (%)</i>	
Imatinib	22 (78,6)
Sunitinib	8 (28,6)
Regorafenib	4 (14,3)
Dasatinib	3 (10,7)
Crenolanib	4 (14,3)
Sorafenib	2 (7,1)
Paclitaxel	1 (3,6)
<i>Anzahl vorheriger Behandlungen mit TKI^{d)}</i>	
Mittelwert (SD)	1,7 (1,42)
Median (min; max)	1 (0; 5)

Studie NAVIGATOR	Avapritinib N = 28
<i>Anzahl vorheriger Behandlungen mit TKI⁴⁾, n (%)</i>	
0	4 (14,3)
1	13 (46,4)
2	5 (17,9)
3	2 (7,1)
4+	4 (14,3)
<i>Anzahl vorheriger Behandlungen mit unterschiedlichen TKI⁵⁾</i>	
Mittelwert (SD)	1,5 (1,17)
Median (min; max)	1 (0; 4)
<i>Anzahl vorheriger Behandlungen mit unterschiedlichen TKI⁵⁾, n (%)</i>	
0	4 (14,3)
1	13 (46,4)
2	6 (21,4)
3	2 (7,1)
4+	3 (10,7)
<i>Gesamtdauer der Therapie mit TKI⁶⁾⁷⁾(Jahre)</i>	
Mittelwert (SD)	1,56 (1,9)
Median (min; max)	0,79 (0,1; 7,3)
<i>Bestes Ansprechen auf letzte vorangegangene antineoplastische Therapie, n (%)</i>	
Komplettes Ansprechen	0
Partielles Ansprechen	0
Stabile Erkrankung	7 (25,0)
Progression	10 (35,7)
Symptomatische Verbesserung	0
Nicht auswertbar	6 (21,4)
Missing	5 (17,9)
<i>Zeit zwischen Ende der letzten vorangegangenen antineoplastischen Therapie und 1. Dosis Avapritinib⁶⁾ (Wochen)</i>	
Mittelwert (SD)	32,7 (69,8)
Median (min; max)	6,6 (0,4; 292,9)

¹⁾ Die Sicherheitspopulation bezieht sich auf alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben. Darüber hinaus werden für die Nutzenbewertung nur Patientinnen und Patienten mit einer PDGFRa-D842V-Mutation berücksichtigt, die mit der fachinformationskonformen Startdosis von 300 mg/Tag behandelt wurden.

²⁾ Alle KIT-Mutationen berichtet über elektronisches Fallberichtsformular und zentrale Datenbank.

³⁾ Alle PDGFRa-Exon-18-Mutationen.

⁴⁾ Die Anzahl vorheriger Behandlungen mit TKI ist definiert als die Anzahl vorheriger Behandlungsschemata, die aus mind. einem TKI bestehen.

⁵⁾ Unterschiedliche TKI-Therapien werden definiert als sich unterscheidende TKI-Therapien, unabhängig davon, ob sie als Einzelmittel oder in Kombination mit einer anderen TKI eingesetzt werden.

⁶⁾ Angaben beziehen sich auf n = 24 Patientinnen und Patienten.

⁷⁾ Wenn ein berechnetes/imputiertes Anfangsdatum vor dem Datum der Erstdiagnose liegt, wird es auf das Datum der Erstdiagnose gesetzt. Wenn es mehrere frühere Therapielinien gibt und es Überschneidungen aufgrund der Imputation von Daten gibt, wird das Enddatum früherer Therapien auf das Datum der ersten Dosis der nachfolgenden Therapielinie -1 gesetzt. Wenn das Endjahr für eine frühere Therapie mit dem Anfangsjahr der nächsten früheren Therapie übereinstimmt und nur das Jahr vorhanden ist, werden das Enddatum und das Anfangsdatum auf den 30. Juni bzw. den 1. Juli dieses Jahres gesetzt. Wenn das Enddatum der letzten vorherigen Therapie ein unvollständiges Datum ist und das berechnete Datum auf oder nach dem Datum der ersten Dosis von Avapritinib liegt, wird das Enddatum auf das Datum der ersten Dosis Avapritinib -15 gesetzt.

Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GIST: Gastrointestinale(r) Stromatumor(e); PDGFRa: Platelet-derived growth factor receptor alpha (Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha); SD: Standardabweichung; TNM: Tumor, Nodes, Metastasis (Tumor, Nodus, Metastasen), TKI: Tyrosinkinasehemmer

Die Exposition gegenüber der Studienmedikation ist in Tabelle 10 abgebildet. Die Dauer der Avapritinibtherapie bis zum Datenschnitt beträgt im Median 100 Wochen mit einer Spanne zwischen 7 und 170 Wochen. Dosisanpassungen, insbesondere Unterbrechungen und/oder Reduktion der Avapritinibdosis aufgrund von UE wurden bei fast allen Patientinnen und Patienten vorgenommen. Die mittlere Dosis beläuft sich daher, bezogen auf den dargestellten Behandlungszeitraum, auf ca. 200 mg pro Tag.

Exposition mit der Studienmedikation

Tabelle 10: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Studie NAVIGATOR; Sicherheitspopulation¹⁾, Datenschnitt 9. März 2020

Studie NAVIGATOR	Avapritinib N = 28
Dauer der Exposition in Wochen ²⁾ MW (SD) Median (min; max)	94,8 (40,3) 100,7 (7,0; 170,1)
Dosisanpassungen Unterbrechung aufgrund von UE, n (%) Erhöhung, n (%) Reduktion aufgrund von UE, n (%)	26 (93) 3 (11) 22 (79)
Durchschnittliche Dosis ³⁾ (mg/Tag) MW (SD) Median (min; max)	207,6 (61,5) 206,5 (119; 300)

¹⁾ Die Sicherheitspopulation bezieht sich auf alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben. Darüber hinaus werden für die Nutzenbewertung nur Patientinnen und Patienten mit einer PDGFRa-D842V-Mutation berücksichtigt, die mit der fachinformationskonformen Startdosis von 300 mg/Tag behandelt wurden.

²⁾ Behandlungsdauer ist definiert als (Datum des Behandlungsendes – Datum des Behandlungsbeginns + 1) / 7.

³⁾ Durchschnittliche Dosis (mg): Kumulative Dosis / Anzahl der Tage, an denen Avapritinib verabreicht wurde.

Abkürzungen: SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Begleitmedikation

Mit dem Dossier wurden keine Angaben zur Begleitmedikation zum Datenschnitt 9. März 2020 in der Studie NAVIGATOR vorgelegt. Im Studienbericht zum Datenschnitt am 16. November 2018 sind Informationen zur Begleitmedikation aufgeführt und aus dem Studienprotokoll ist ersichtlich, dass Begleitmedikation kontinuierlich während der Therapie mit Avapritinib (mit Beginn der ersten Dosis bis 30 Tage nach der letzten Dosis) erhoben werden sollte.

Folgetherapien

Angaben, ob nach der Avapritinibtherapie Folgetherapien verabreicht wurden bzw. welche Wirkstoffe zum Einsatz kamen, liegen für den Datenschnitt 9. März 2020 nicht vor. Auch im Studienbericht zum Datenschnitt am 16. November 2018 wurden keine Informationen zu Folgetherapien identifiziert.

Protokollverletzungen

Informationen zu Protokollverletzungen wurden mit dem Dossier für den Datenschnitt zum 9. März 2020 nicht vorgelegt. Im Studienbericht zum Datenschnitt am 16. November 2018 ist eine Übersicht zu Protokollverletzungen dargestellt, jedoch bezieht sich diese nicht auf die von der

Zulassung umfassten Population, sondern auf alle Patientinnen und Patienten, die mit einer Anfangsdosis von 300 mg/Tag behandelt wurden.

3.2 Mortalität

In der Studie NAVIGATOR verstarb bis zum Datenschnitt am 9. März 2020 mehr als ein Viertel ($n = 8$) der untersuchten Patientinnen und Patienten (siehe Tabelle 11 und Abbildung 2). Die restlichen Patientinnen und Patienten wurden zensiert. Zensierungsgründe wurden mit dem Dossier nicht eingereicht. Die mediane Beobachtungszeit für Gesamtüberleben betrug 25 Monate. Das mediane Überleben wurde in dieser Zeit nicht erreicht. Das Gesamtüberleben betrug zu Studienmonat 24 69 % [95%-KI: 50,9; 87,0].

Tabelle 11: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie NAVIGATOR zum Datenschnitt 9. März 2020, Sicherheitspopulation¹⁾

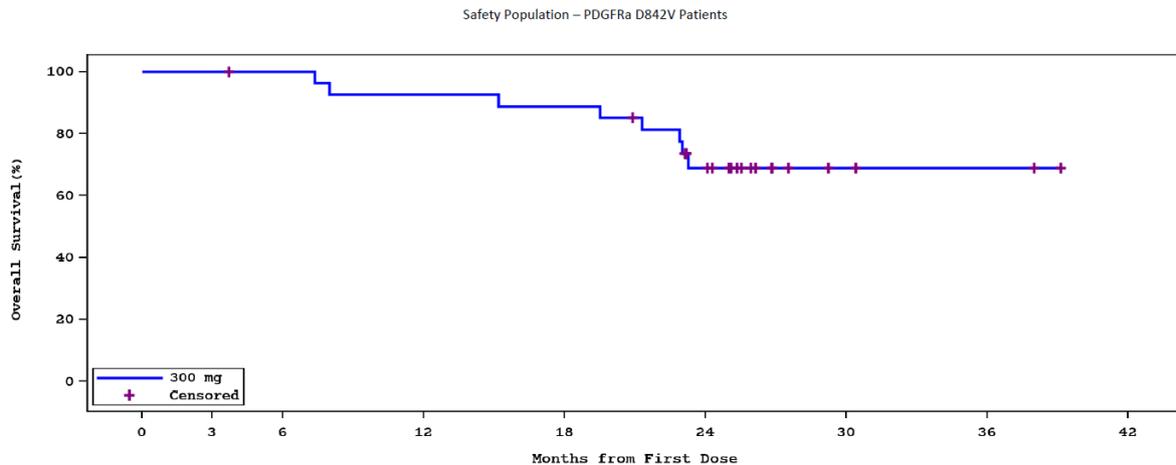
Studie NAVIGATOR	Avapritinib N = 28 (100 %)
Tod, n (%)	8 (28,6)
Zensierungen, n (%) Zensierungsgrund	20 (71,4) k. A.
Beobachtungszeit (in Monaten), Median	25,5
Überlebensdauer (in Monaten), Median [95%-KI] ²⁾³⁾	n. e. [n. b.; n. b.]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 3, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾³⁾	100 [100; 100]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 6, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾³⁾	100 [100; 100]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 9, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾³⁾	92,6 [82,7; 100]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 12, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾³⁾	92,6 [82,7; 100]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 18, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾³⁾	88,9 [77,0; 100]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 24, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾³⁾	69,0 [50,9; 87,0]

¹⁾ Die Sicherheitspopulation bezieht sich auf alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben. Darüber hinaus werden für die Nutzenbewertung nur Patientinnen und Patienten mit einer PDGFRa-D842V-Mutation berücksichtigt, die mit der fachinformationskonformen Startdosis von 300 mg/Tag behandelt wurden.

²⁾ Kaplan-Meier-Schätzungen mit Zensierungen zum Datenschnitt bzw. zum letzten Datum + 1 Tag, an dem der Vitalstatus als „lebend“ erfasst wurde, in Abhängigkeit, welcher Zensierungsgrund früher auftrat.

³⁾ Konfidenzintervalle wurden mittels linearer Transformation berechnet.

Abkürzungen: n. e.: nicht erreicht; n. b.: nicht berechenbar; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier



Number at risk

300 mg	28	28	27	25	24	15	3	2	0
--------	----	----	----	----	----	----	---	---	---

Notes: Over Survival (OS) is defined as the time in months from first dose to the date death due to any cause. Patients who are still alive at time of data cutoff will be censored at their last known alive date. Product-limit method used to obtain

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben der Sicherheitspopulation in der Studie NAVIGATOR zum Datenschnitt 9. März 2020 [2]

Die Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben ist in Abbildung 2 dargestellt. Über den gesamten Zeitraum bis Monat 24 traten Ereignisse auf. Ab Studienmonat 24 erfolgten in kurzen Zeitabständen viele Zensierungen, sodass die Kaplan-Meier-Kurve über den Studienmonat 24 hinaus keine verlässlichen Aussagen zum Gesamtüberleben zulässt.

3.3 Morbidität

In der Studie NAVIGATOR wurden keine patientenrelevanten Endpunkte der Kategorie Morbidität erfasst.

3.4 Lebensqualität

In der Studie NAVIGATOR wurden keine patientenrelevanten Endpunkte der Kategorie Lebensqualität erfasst.

3.5 Sicherheit

Die Behandlungsdauer der von der Zulassung umfassten Patientenpopulation beträgt bis zum Datenschnitt im Median 100 Wochen mit einer Spanne von 7 bis 170 Wochen (siehe Tabelle 10). Die Nachbeobachtung zum Auftreten von Sicherheitsereignissen erfolgte kontinuierlich während der Therapie mit Avapritinib bis zu 30 Tage nach Abbruch oder Beendigung der Therapie. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für das Auftreten von Sicherheitsereignissen sind den eingereichten Studienunterlagen nicht zu entnehmen.

Es ist anzumerken, dass einige der im Folgenden dargestellten SOC und PT Symptome der Grunderkrankung GIST umfassen. Es ist daher insbesondere in den SOC „Erkrankungen des

Blutes und des Lymphsystems“ und „Gastrointestinale Erkrankungen“ nicht auszuschließen, dass Symptome aus der Endpunktkategorie Morbidität enthalten sind. Hierzu hat der pU keine gesonderten Angaben vorgelegt.

Die zusammenfassende Darstellung der UE in der Studie NAVIGATOR ist in Tabelle 12 dargestellt. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Patientinnen und Patienten berichteten das Auftreten von UE jeglichen Schweregrades. Schwere UE traten bei 27 der 28 Studienteilnehmenden bis zum Datenschnitt auf. Schwerwiegende UE wurden von 75 % der Studienteilnehmenden berichtet. Die Therapie mit Avapritinib wurde bis zum Datenschnitt am 9. März 2020 von 10 Patientinnen und Patienten aufgrund von UE abgebrochen.

Tabelle 12: Zusammenfassung der UE in der Studie NAVIGATOR, Sicherheitspopulation¹⁾, Datenschnitt 9. März 2020

Personen mit mindestens einem ..., n (%)	Avapritinib N = 28
UE	28 (100)
UE des NCI-CTCAE-Grades ≥ 3	27 (96,4)
SUE	21 (75,0)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	10 (35,7)

¹⁾ Die Sicherheitspopulation bezieht sich auf alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben. Darüber hinaus werden für die Nutzenbewertung nur Patientinnen und Patienten mit einer PDGFRa-D842V-Mutation berücksichtigt, die mit der fachinformationskonformen Startdosis von 300 mg/Tag behandelt wurden.

Abkürzungen: NCI-CTCAE: National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se

Unerwünschte Ereignisse (UE)

UE jeglichen Schweregrades mit einer Häufigkeit von mind. 15 % in der Studie NAVIGATOR sind in Tabelle 13 abgebildet. Am häufigsten, nämlich bei über 90 % der Patientinnen und Patienten, traten UE in den SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ auf. UE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Augenerkrankungen“ und „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ traten bei mehr als 80 % der Testpersonen auf. Ca. 75 % der Studienpopulation berichteten UE in den SOC „Untersuchungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. UE in den verbleibenden SOC wurden von nicht mehr als der Hälfte der Patientinnen und Patienten berichtet.

Tabelle 13: Personen mit UE mit Inzidenz ≥ 15 % in der Studie NAVIGATOR, Sicherheitspopulation¹⁾, Datenschnitt 9. März 2020

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term Anzahl Patientinnen und Patienten mit ..., n (%) ²⁾	Avapritinib N = 28
Gastrointestinale Erkrankungen	27 (96,4)
Nausea	20 (71,4)
Diarrhö	19 (67,9)
Emesis	7 (25,0)
Abdominalschmerz	9 (32,1)
Dyspepsie	8 (28,6)

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term Anzahl Patientinnen und Patienten mit ..., n (%)²⁾	Avapritinib N = 28
Obstipation	6 (21,4)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	5 (17,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	24 (85,7)
Fatigue	13 (46,4)
Ödeme peripher	9 (32,1)
Gesichtsödem	10 (35,7)
Pyrexie	7 (25,0)
Erkrankungen des Nervensystems	26 (92,9)
Beeinträchtigung des Gedächtnisses	14 (50,0)
Schwindelgefühl	7 (25,0)
Dysgeusie	7 (25,0)
Kopfschmerz	8 (28,6)
Kognitive Störung	5 (17,9)
Augenerkrankungen	24 (85,7)
Periorbitale Ödeme	12 (42,9)
Tränenfluss erhöht	7 (25,0)
Augenlid-Ödem	6 (21,4)
Untersuchungen	22 (78,6)
Bilirubin im Blut erhöht	8 (28,6)
Gewichtsverlust	7 (25,0)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	6 (21,4)
Neutrophilenzahl vermindert	5 (17,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	21 (75,0)
Appetit vermindert	12 (42,9)
Hypokaliämie	9 (32,1)
Hypomagnesiämie	8 (28,6)
Hypophosphatämie	5 (17,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	23 (82,1)
Anämie	22 (78,6)
Neutropenie	10 (35,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20 (71,4)
Infektionen des oberen Gastrointestinaltrakts	5 (17,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	15 (53,6)
Veränderung der Haarfarbe	7 (25,0)
Pruritus	5 (17,9)

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term Anzahl Patientinnen und Patienten mit ..., n (%) ²⁾	Avapritinib N = 28
Alopezie	5 (17,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (46,4)
Psychiatrische Erkrankungen	15 (53,6)
Insomnie	6 (21,4)
Verwirrter Zustand	6 (21,4)
Erkrankungen der Muskeln, des Skeletts und Bindegewebes	15 (53,6)
Rückenschmerz	5 (17,9)
Myalgie	5 (17,9)
Nieren- und Harnwegserkrankungen	5 (17,9)
Hepatobiliäre Erkrankungen	5 (17,9)
Hyperbilirubinämie	5 (17,9)
Herzerkrankungen	5 (17,9)

¹⁾ Die Sicherheitspopulation bezieht sich auf alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben. Darüber hinaus werden für die Nutzenbewertung nur Patientinnen und Patienten mit einer PDGFRA-D842V-Mutation berücksichtigt, die mit der fachinformationskonformen Startdosis von 300 mg/Tag behandelt wurden.

²⁾ Unerwünschte Ereignisse werden mit MedDRA 18.1 kodiert. SUE beziehen sich auf behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE), die definiert sind als ein SUE, das während oder nach der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftritt, jedes Ereignis, das als studienmedikamentenbezogen angesehen wird, unabhängig vom Datum des Beginns des Ereignisses, oder jedes Ereignis, das bei Studienbeginn vorhanden ist, sich aber in seiner Intensität verschlechtert oder später vom Prüfpersonal als studienmedikamentenbezogen angesehen wird. Alle TEAE, einschließlich behandlungsbedingter schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, werden in die zusammenfassende Statistik aufgenommen. Wenn bei einer Testperson ein UE mehrfach auftritt, wird die Person nur einmal in der jeweiligen Patientenzählung aufgeführt.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se

Schwere UE

Schwere UE gemäß NCI-CTCAE-Grad ≥ 3 sind in Tabelle 14 dargestellt. Am häufigsten, nämlich von ca. der Hälfte der Patientinnen und Patienten, wurden schwere UE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ berichtet (57,1 %). Bei ca. einem Drittel der Studienpopulation traten UE der SOC „Untersuchungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ und „Gastrointestinale Erkrankungen“ auf. UE in den verbleibenden SOC wurden von 4 (14,3 %) oder weniger Patientinnen und Patienten berichtet.

Tabelle 14: Personen mit UE NCI-CTCAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz ≥ 5 % in der Studie NAVIGATOR, Sicherheitspopulation¹⁾, Datenschnitt 9. März 2020

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term Anzahl Patientinnen und Patienten mit ..., n (%) ²⁾	Avapritinib N = 28
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	16 (57,1)
Anämie	13 (46,4)
Neutropenie	3 (10,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10 (35,7)
Hypokaliämie	4 (14,3)
Hypophosphatämie	2 (7,1)

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term Anzahl Patientinnen und Patienten mit ..., n (%)²⁾	Avapritinib N = 28
Hyponatriämie	2 (7,1)
Gastrointestinale Erkrankungen	8 (28,6)
Diarrhö	3 (10,7)
Untersuchungen	11 (39,3)
Neutrophilenzahl	5 (17,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (14,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (14,3)
Pleuraerguss	2 (7,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (14,3)
Krankheitsprogression	2 (7,1)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (14,3)
Intrakranielle Blutung	2 (7,1)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (7,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (7,1)

¹⁾ Die Sicherheitspopulation bezieht sich auf alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben. Darüber hinaus werden für die Nutzenbewertung nur Patientinnen und Patienten mit einer PDGFRa-D842V-Mutation berücksichtigt, die mit der fachinformationskonformen Startdosis von 300 mg/Tag behandelt wurden.

²⁾ Unerwünschte Ereignisse werden mit MedDRA 18.1 kodiert. SUE beziehen sich auf behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE), die definiert sind als ein SUE, das während oder nach der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftritt, jedes Ereignis, das als studienmedikamentenbezogen angesehen wird, unabhängig vom Datum des Beginns des Ereignisses, oder jedes Ereignis, das bei Studienbeginn vorhanden ist, sich aber in seiner Intensität verschlechtert oder später vom Prüfpersonal als studienmedikamentenbezogen angesehen wird. Alle TEAE, einschließlich behandlungsbedingter schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, werden in die zusammenfassende Statistik aufgenommen. Wenn bei einer Testperson ein UE mehrfach auftritt, wird die Person nur einmal in der jeweiligen Patientenzählung aufgeführt.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE: National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

SUE sind in der Tabelle 15 dargestellt. SUE einer SOC traten bei nicht mehr als 25 % der Studienteilnehmenden auf. Am häufigsten wurden SUE der SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ berichtet (jeweils 25,0 %). SUE in den verbleibenden SOC wurden von 4 (14,3 %) oder weniger Patientinnen und Patienten berichtet.

Tabelle 15: Personen mit SUE mit Inzidenz ≥ 5 % in der Studie NAVIGATOR, Sicherheitspopulation¹⁾, Datenschnitt 9. März 2020

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term Anzahl Patientinnen und Patienten mit ..., n (%)²⁾	Avapritinib N = 28
Gastrointestinale Erkrankungen	7 (25,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (25,0)
Infektion der oberen Atemwege	2 (7,1)
Infektion der Harnwege	2 (7,1)

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term Anzahl Patientinnen und Patienten mit ..., n (%) ²⁾	Avapritinib N = 28
Erkrankungen des Nervensystems	4 (14,3)
Intrakranielle Blutung	2 (7,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (14,3)
Anämie	4 (14,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (14,3)
Krankheitsprogression	2 (7,1)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (7,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (10,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (7,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (7,1)

¹⁾ Die Sicherheitspopulation bezieht sich auf alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben. Darüber hinaus werden für die Nutzenbewertung nur Patientinnen und Patienten mit einer PDGFRA-D842V-Mutation berücksichtigt, die mit der fachinformationskonformen Startdosis von 300 mg/Tag behandelt wurden.

²⁾ Unerwünschte Ereignisse werden mit MedDRA 18.1 kodiert. SUE beziehen sich auf behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE), die definiert sind als ein SUE, das während oder nach der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftritt, jedes Ereignis, das als studienmedikamentenbezogen angesehen wird, unabhängig vom Datum des Beginns des Ereignisses, oder jedes Ereignis, das bei Studienbeginn vorhanden ist, sich aber in seiner Intensität verschlechtert oder später vom Prüfpersonal als studienmedikamentenbezogen angesehen wird. Alle TEAE, einschließlich behandlungsbedingter schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, werden in die zusammenfassende Statistik aufgenommen. Wenn bei einer Testperson ein UE mehrfach auftritt, wird die Person nur einmal in der jeweiligen Patientenzählung aufgeführt.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se

UE von besonderem Interesse

In Tabelle 16 sind die Ergebnisse zum Auftreten von UE von besonderem Interesse dargestellt. UE in der Kategorie „Kognitive Effekte“ traten bei ca. zwei Drittel der Patientinnen und Patienten auf. Am häufigsten wurden UE im PT „Kognitive Störungen“ beobachtet. UE in den PT „Beeinträchtigung des Erinnerungsvermögens“ und „Verwirrheitszustand“ traten deutlich seltener auf. Im Modul 4 des Herstellerdossiers und in den vorgelegten Ergebnisdarstellungen wurde auch das PT „Enzephalopathie“ als UE von besonderem Interesse in der Kategorie „Kognitive Effekte“ aufgeführt (siehe 2.3.3). Es traten keine Ereignisse im PT „Enzephalopathie“ auf.

Intrakranielle Blutungen wurden von 2 Patientinnen und Patienten berichtet.

Tabelle 16: Personen mit UE von besonderem Interesse in der Studie NAVIGATOR, Sicherheitspopulation¹⁾, Datenschnitt 9. März 2020

Kategorie, Preferred Term, n (%) ²⁾	Avapritinib N = 28
Kognitive Effekte³⁾	19 (67,9)
Kognitive Störungen	14 (50,0)
Beeinträchtigung des Erinnerungsvermögens	6 (21,4)
Verwirrheitszustand	5 (17,9)
Intrakranielle Blutungen	2 (7,1)
Intrakranielle Blutungen	2 (7,1)

Kategorie, Preferred Term, n (%) ²⁾	Avapritinib N = 28
Hirnblutung	0
Subdurales Hämatom	0

¹⁾ Die Sicherheitspopulation bezieht sich auf alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben. Darüber hinaus werden für die Nutzenbewertung nur Patientinnen und Patienten mit einer PDGFRa-D842V-Mutation berücksichtigt, die mit der fachinformationskonformen Startdosis von 300 mg/Tag behandelt wurden.

²⁾ Unerwünschte Ereignisse werden mit MedDRA 18.1 kodiert. Wenn eine Testperson mehrere UE von besonderem Interesse innerhalb eines PT oder einer Kategorie erlitten hat, wird die Person nur einmal in der jeweiligen Patientenzählung unter Verwendung des PT mit dem höchsten Toxizitätsgrad dargestellt.

³⁾ Zur Kategorie „Kognitive Effekte“ zählen gemäß SAP (Finalisierung 26. Oktober 2018) die PT „Kognitive Störungen“, „Beeinträchtigung des Erinnerungsvermögens“ und „Verwirrheitszustand“. Bei der Auswertung wurde zudem das PT „Enzephalopathie“ berücksichtigt. Es traten bis zum Datenschnitt keine Ereignisse im PT „Enzephalopathie“ auf.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term(s); SAP: Statistischer Analyseplan; UE: unerwünschte/s Ereignis/se

Alle UE von besonderem Interesse der Kategorie „Kognitive Effekte“ wurden als nicht schwere UE gemäß NCI-CTCAE-Skala (Schweregrad < 3) eingestuft. Jeweils eine Person wies einen Schweregrad von 3 und von 4 bzgl. des PT „Intrakranielle Blutungen“ auf. Beide Personen brachen aufgrund der aufgetretenen UE die Therapie mit Avapritinib ab. Die UE der Kategorie „Kognitive Effekte“ führten nicht zum Abbruch der Studienmedikation.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Avapritinib

Gemäß Fachinformation ist Avapritinib als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha-(PDGFRa)-D842V-Mutation aufweisen.

Die Fachinformation sieht eine orale Gabe auf nüchternen Magen mit einer empfohlenen Anfangsdosis von 300 mg täglich vor [1].

Für die Nutzenbewertung von Avapritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet legte der pU die Studien BLU-285-1101 (NAVIGATOR), BLU-285-1303 (VOYAGER) und BLU-285-1105 zum Wirkstoff Avapritinib und die Studie BLU-285-1002 als externe Kontrollstudie vor. Für die Nutzenbewertung wurde die pivotale Zulassungsstudie NAVIGATOR als bewertungsrelevant erachtet. Die anderen im Dossier als ergänzend dargestellten Studien wurden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe 2.1 und 4.2). Die Studie NAVIGATOR ist eine unkontrollierte, multizentrische, internationale Phase-I/II-Studie mit dem Ziel der Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und präliminären Wirksamkeit von Avapritinib bei Patientinnen und Patienten mit GIST und anderen rezidivierten oder refraktären soliden Tumoren. Die in der Studie NAVIGATOR untersuchte Population von 237 Patientinnen und Patienten entsprach nur zu einem Bruchteil der von der Zulassung umfassten Patientenpopulation. Lediglich 56 der 237 eingeschlossenen Testpersonen wiesen die PDGFRa-D842V-Mutation auf und nur 28 dieser 56 Patientinnen und Patienten wurden entsprechend der in der Fachinformation festgelegten Dosis therapiert. Die Zulassung umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten, die einen inoperablen oder metastasierten GIST mit einer PDGFRa-D842V-Mutation aufweisen. Diese Eigenschaften wurden von den 28 in der Nutzenbewertung betrachteten Patientinnen und Patienten erfüllt.

In der Studie NAVIGATOR wurden 23 der 28 Patientinnen und Patienten (82 %) in europäischen oder US-amerikanischen Studienzentren behandelt. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext erscheint demnach möglich.

Avapritinib erhielt eine bedingte Zulassung für das vorliegende in der Nutzenbewertung adressierte Anwendungsgebiet. Der pU ist gemäß Auflagen der EMA u. a. dazu verpflichtet, bis Juni 2021 Ergebnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit basierend auf der Studie VOYAGER (BLU-285-1303) und bis Dezember 2021 auf der Studie NAVIGATOR vorzulegen.

4.2 Design und Methodik der Studien

NAVIGATOR

Die Studie NAVIGATOR ist eine unkontrollierte, multizentrische, internationale Phase-I/II-Studie. In der Phase I wurden die maximal verträgliche Dosis und die empfohlene Dosis für die Phase-II-Studie bestimmt. Die Phase II diente der Gewinnung von weiteren Informationen zu Sicherheit, Verträglichkeit und klinischer Wirksamkeit von Avapritinib bezüglich der in Phase I festgelegten Startdosis. Die Studie NAVIGATOR gliedert sich in Screening-, Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase. Es gibt keine Festlegungen zur Behandlungs- und Studiendauer. Nach

Beendigung der Intervention mit Avapritinib schließt sich eine Nachbeobachtungsphase bzgl. progressionsfreiem Überleben bis zur Beendigung der Studie, zum Entzug der Teilnahme Einwilligung oder Tod an.

Die von der Zulassung umfassten und für die Nutzenbewertung relevanten Patientinnen und Patienten stammen sowohl aus dem Phase-I- als auch aus dem Phase-II-Teil der Studie NAVIGATOR.

Zwei der in der Studie NAVIGATOR und für die Nutzenbewertung formulierten Ausschlusskriterien für die relevante Studienpopulation werfen Fragen auf. So sollten Patientinnen und Patienten von der Studie ausgeschlossen werden, wenn sie innerhalb von 14 Tagen nach Beginn der Therapie mit Avapritinib neutrophile Wachstumsfaktoren erhielten oder Abweichungen in Laborparametern, z. B. Thrombozytenzahl, Hämoglobin oder Gesamtbilirubin, aufwiesen. Es ist unüblich, Ausschlussgründe zu formulieren, die nach Beginn der Studienmedikation zur Anwendung kommen sollen. Aus der Beschreibung der Studie geht nicht hervor, wie diese Patientinnen und Patienten in der Auswertung berücksichtigt werden sollen. Diese Personen hatten Avapritinib im Falle eines Ausschlusses aus der Studie bereits eingenommen und sollten demnach auch zur Sicherheitspopulation gehören. Aus der Studiendokumentation ist nicht ersichtlich, ob diese Ausschlussgründe tatsächlich für Personen zutrafen. Der Patientenfluss der Studie ist nachvollziehbar und die Gründe für einen Abbruch von Avapritinib waren entweder Krankheitsprogression, Auftreten von UE oder Entscheidung des ärztlichen Personals. Es wird deshalb davon ausgegangen, dass die o. g. Ausschlussgründe in der Studie NAVIGATOR nicht zum Ausschluss von Patientinnen und Patienten angewendet wurden.

Mit dem Dossier legt der pU Ergebnisse aus zwei Datenschnitten vor (16.11.2018 und 09.03.2020). Für die Nutzenbewertung wurde der Datenschnitt vom 09.03.2020 herangezogen, da der pU im Modul 4 des Herstellerdossiers angibt, dass dieser Datenschnitt durch die Zulassungsbehörde gefordert worden sei. Für diesen Datenschnitt liegen für relevante Endpunkte Auswertungen vor. Aus der Dokumentation der Zulassung (120-Tage-Bericht der EMA) [4,5,6] geht hervor, dass neben den Ergebnissen aus dem Datenschnitt vom 16.11.2018, weitere Ergebnisse eines jüngeren Datenschnitts zur Zulassung gefordert wurden. Das explizite Datum eines Datenschnitts zum 09.03.2020 geht aus der Forderung der EMA jedoch nicht hervor. Für die Zulassung von Avapritinib wurde im EPAR auf Analysen in der PDGFRa-D842V-Population therapiert mit 300 und 400 mg Startdosis (n = 38) zu anderen Datenschnitten, z. B. 17.01.2020 für PFS und 17.04.2020 für ORR und Gesamtüberleben, zurückgegriffen. Diese Datenschnitte liegen zeitlich sehr nah an dem für die Nutzenbewertung vorgelegten Datenschnitt. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zwischen dem Datenschnitt am 17.04.2020 im EPAR [23] (medianes Überleben nicht erreicht, Überlebensrate Monat 24: 70,6 % [95%-KI: 55,2; 86,0]) weichen nicht gravierend von den Ergebnissen des Datenschnitts für die Nutzenbewertung ab (medianes Überleben nicht erreicht, Überlebensrate Monat 24: 69,0 % [95%- KI: 50,9; 87,0]). Für Sicherheitsereignisse kann keine abschließende Einschätzung zu möglichen Unterschieden getroffen werden, da im Gegensatz zur Nutzenbewertung für die Zulassung von Avapritinib eine breitere Patientenpopulation der Studie NAVIGATOR betrachtet wurde. Grundsätzlich kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Auswahl des Datenschnitts für das Herstellerdossier ausgegangen werden. Es bleibt jedoch offen, warum zeitlich sehr dicht beieinanderliegende Datenschnitte durchgeführt wurden und anhand welcher Kriterien die Wahl des Datenschnitts zur Erstellung des Herstellerdossiers getroffen wurde.

Mit dem Herstellerdossier zu Avapritinib wurden für den Datenschnitt am 09.03.2020 keine deskriptiven Darstellungen zu Begleitmedikation und Protokollverletzungen für die

nutzenbewertungsrelevante Population vorgelegt. Angaben, ob Folgetherapien in dieser Studienpopulation verabreicht wurden und zur Art der Anschlusstherapien fehlen ebenfalls. Somit ist die allgemeine Beschreibung der Studie und deren Durchführung für den Datenschnitt zum 09.03.2020 lückenhaft.

Positiv hervorzuheben ist, dass die Behandlungs- und Beobachtungsphase der Studie lang ist. Im Median beträgt die Behandlungsdauer 100 Wochen und die Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben über 25 Monate. Die untersuchte Patientenpopulation ist zwar limitiert, deckt aber eine relativ breite Altersspanne von 29 bis 90 Jahren ab. Die primäre Lokalisation des GIST ist bei den meisten Patientinnen und Patienten der Magen, gefolgt vom Peritoneum. Die Anzahl der Vorbehandlungen mit TKI unterscheidet sich, sodass sowohl TKI-naive als auch umfangreich mit TKI vorbehandelte Patientinnen und Patienten in der Studie untersucht wurden.

Die Studie NAVIGATOR ist eine unkontrollierte Studie. Eine vergleichende Einschätzung zur Mortalität und Sicherheit ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Vor diesem Hintergrund wird das Verzerrungspotential der Studie als hoch bewertet. Aufgrund des limitierten Stichprobenumfangs können keine präzisen Ergebnisse generiert werden.

BLU-285-1002 (externe Kontrollstudie, indirekter Vergleich)

Mit dem Dossier legt der pU unterstützend einen Propensity Score (PS)-adjustierten indirekten Vergleich für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS zwischen der NAVIGATOR-Studie und der retrospektiven Beobachtungsstudie BLU-285-1002 vor. Dieser indirekte Vergleich wurde für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Der maßgebliche Grund ist hierbei die Wahl des Startpunkts der Beobachtungszeit für die Ereigniszeitanalyse in der externen Kontrollgruppe. In der Studienpopulation der NAVIGATOR-Studie sind gemäß Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten mit unterschiedlicher Anzahl an Vorbehandlungen mit TKI eingeschlossen. Die Anzahl der Vortherapien weist unter den betrachteten 28 Testpersonen eine Spanne zwischen 0 und > 4 Vorbehandlungen mit TKI auf. Dies bedeutet, dass die Patientinnen und Patienten der NAVIGATOR-Studie sich in unterschiedlichen Therapielinien des GIST befinden. In der externen Kontrollpopulation durchliefen die Patientinnen und Patienten ebenfalls eine unterschiedliche Anzahl an Therapielinien mit TKI, die aus den Krankenakten der Betroffenen extrahiert werden konnte. Für die statistische Analyse wurde für die Kontrollpopulation jedoch die Nachbeobachtung bezüglich Gesamtüberleben ab Beginn der ersten Therapie mit TKI festgelegt. Dies bedeutet, dass sich alle Patientinnen und Patienten der Kontrollpopulation in der ersten Therapielinie befinden. Im Gegensatz dazu befinden sich die Patientinnen und Patienten der Studie NAVIGATOR in unterschiedlichen Therapielinien, was aus der Spanne der Vorbehandlungen mit TKI hervorgeht. Der Beginn der Beobachtungszeit für das Gesamtüberleben ist in der Vergleichsgruppe somit nicht entsprechend der Therapielinien der Studienpopulation der NAVIGATOR-Studie gewählt worden. Damit ist der Vergleich in Form einer Ereigniszeitanalyse nicht adäquat. Eine Sensitivitätsanalyse mit Beginn der Beobachtungszeit zu unterschiedlichen Therapielinien, passend zur Verteilung der Therapielinien in der NAVIGATOR-Studie, liegt nicht vor. Die Nachbeobachtungszeit hätte bei mehreren Personen der externen Kontrollgruppe auch zu einer späteren Therapielinie beginnen können. Es geht aus der Beschreibung der externen Kontrollpopulation hervor, dass mindestens 16 der 19 Personen mindestens 2 TKI-Behandlungen verabreicht wurden.

Es liegen darüber hinaus weitere Einschränkungen bezüglich der externen Kontrollgruppe vor. So geht aus den Beschreibungen zur Studie BLU-285-1002 nicht hervor, wie die Zielpopulation definiert war und wie die Studienpopulation rekrutiert bzw. ausgewählt wurde (z. B. Auswahl der

Klinik, Auswahl der Patientinnen und Patienten in den Kliniken). Die Patientinnen und Patienten in der Studie BLU-285-1002 decken sich nicht vollständig mit denen der Studie NAVIGATOR. So wurden in die externe Kontrollgruppe Patientinnen und Patienten aufgenommen, die mit TKI zur Therapie für lokal fortgeschrittene, metastasierte oder rezidierte GIST bestimmt waren. In die Studie NAVIGATOR hingegen wurden Patientinnen und Patienten mit inoperablem und metastasiertem GIST eingeschlossen. Das Kriterium zum Vorliegen eines metastasierten oder inoperablen GIST ist im Anwendungsgebiet explizit spezifiziert und gilt demnach als elementar zur Definition der für die Nutzenbewertung relevanten Population. Der pU unternahm den Versuch, die externe Kontrollgruppe hinsichtlich Inoperabilität und Metastasierung zu definieren, indem festgelegt wurde, dass ab der ersten TKI-Behandlung von einer Inoperabilität bzw. von einem metastasierten Stadium des GIST ausgegangen wird [15]. Dies ist jedoch nicht über die Erhebung zum Krankheitsstatus der Patientinnen und Patienten belegbar. Neben Informationen zum Tumorstatus fehlen ebenfalls beschreibende Informationen zu Vorbehandlungen, insbesondere zu vorherigen Resektionen, ECOG-Performance-Status sowie zur Dauer der Behandlung. Dies macht deutlich, dass wichtige Charakteristika zur Definition der Studienpopulation und zur Bewertung der hinreichenden Vergleichbarkeit der betrachteten Patientinnen und Patienten in den Studien NAVIGATOR und BLU-285-1002 fehlen. Daneben wurde aus dem Studienbericht der Studie BLU-285-1002 [12] ersichtlich, dass Erhebungen zu den Endpunkten Gesamtüberleben, PFS und ORR erfolgten. Im Dossier [15] und im Bericht zum indirekten Vergleich [10] werden jedoch nur Auswertungen zu 2 (Gesamtüberleben, PFS) der 3 möglichen Endpunkte (Gesamtüberleben, PFS, ORR) vorgelegt. Es handelt sich dabei um Version 8 des Reports zum indirekten Vergleich. Die Vorversionen bzw. die Analysen zu den anderen Endpunkten wurden nicht vorgelegt. Der Inhalt und die Ergebnisse der anderen Versionen des Reports sind nicht bekannt. Eine selektive Präsentation der Ergebnisse des indirekten Vergleichs im Herstellerdossier kann somit nicht ausgeschlossen werden.

Positiv hervorzuheben ist, dass für die Studie BLU-285-1002 ein detailliertes Studienprotokoll [13] zur Art der Datenerhebung und zum Qualitätsmanagement vorliegt. Ein SAP zur Studie BLU-285-1002 [11] liegt vor, jedoch wurde kein SAP zur Durchführung des indirekten Vergleichs zwischen den Studien NAVIGATOR und BLU-285-1002 identifiziert.

In der Gesamtschau liegt ein naiver (ohne Brückenkomparator) indirekter Vergleich vor, der in der Wahl des Beginns der Beobachtungszeit und in weiteren Aspekten der Beschreibung der Auswahl der Studienpopulation und der Endpunkte sowie der Definition der Ein- und Ausschlusskriterien unzureichend ist, um für die Nutzenbewertung von Avapritinib verlässliche Aussagen abzuleiten.

VOYAGER

Mit dem Herstellerdossier wurden Ergebnisse der Studie VOYAGER vorgelegt. Die Studie VOYAGER ist eine offene, randomisierte Phase-III-Studie. Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Avapritinib im Vergleich zu Regorafenib bei Personen mit lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten GIST, die zuvor Imatinib und ein oder zwei weitere TKI erhalten haben, zu untersuchen. Studienteilnehmende wurden, stratifiziert im Verhältnis 1:1, auf die Studienarme Avapritinib oder Regorafenib randomisiert. Die Stratifizierung fand nach Tyrosinkinaseinhibitor-(TKI)-Behandlung (Drittlinie vs. Viertlinie), geographischer Region (Asien vs. Welt) und Mutationsstatus (PDGFRa-D842V-Mutation vorhanden vs. Mutation nicht vorhanden) statt. Es wurden 13 Personen mit inoperablen oder metastasierten GIST und Vorliegen einer PDGFRa-D842V-Mutation eingeschlossen, von denen 7 Patientinnen und

Patienten mit Avapritinib und 6 mit Regorafenib behandelt wurden. Die Auswertungen der Studienergebnisse erfolgten deskriptiv zum Datenschnitt 09.03.2020. Dieser Datenschnitt war gemäß Amendment 3 bis 3.2 (30. Juni 2019 bis 25. November 2019) nicht a priori geplant. Es wurde zwar im Originalprotokoll ein ereignisgetriggelter Datenschnitt geplant, jedoch wurden diese Planungen zur Generierung reiferer Daten gestrichen. Trotz der Streichung der geplanten Interimsanalyse liegen Zwischenauswertungen der Studie VOYAGER vor [14]. Diese Analysen werden als nicht präspezifiziert bewertet und eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann demnach nicht ausgeschlossen werden. Im EPAR wird darauf verwiesen, dass finale Ergebnisse der Studie VOYAGER ab Juni 2021 zu erwarten sind. Es ist jedoch davon auszugehen, dass der Stichprobenumfang weiterhin sehr limitiert bleibt, da die Rekrutierung der Patientinnen und Patienten bereits abgeschlossen ist. Aus diesem Grund sind wahrscheinlich keine vergleichenden Analysen mit entsprechenden relativen Effektschätzern zu erwarten. Insbesondere für die Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität, für die keine Evidenz zu patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie NAVIGATOR verfügbar ist, sind auch von der Studie VOYAGER nicht mehr als deskriptive Ergebnisdarstellungen zu erwarten.

4.3 Mortalität

Bis zum in der Nutzenbewertung dargestellten Datenschnitt verstarb in der Studie NAVIGATOR ca. ein Viertel ($n = 8$) der untersuchten Patientinnen und Patienten. Das mediane Überleben wurde in dieser Zeit nicht erreicht. Über den gesamten Studienzeitraum bis Monat 24 traten die Ereignisse regelmäßig verteilt auf. Ab Studienmonat 24 erfolgten in kurzen Zeitabständen viele Zensierungen, sodass die Kaplan-Meier-Kurve über den Studienmonat 24 hinaus keine verlässlichen Aussagen zum Gesamtüberleben zulässt. Die Zensierungsgründe wurden nicht näher spezifiziert.

Die Ergebnisse zur Mortalität sind lediglich deskriptiv, da es sich um eine unkontrollierte Studie ohne adäquate Analysen zu einer externen Kontrollgruppe handelt. Darüber hinaus ist die untersuchte Patientenpopulation limitiert, sodass aufgrund des relativ geringen Stichprobenumfangs die Präzision der Ergebnisse beschränkt ist.

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Eine adäquate vergleichende Analyse zum Gesamtüberleben liegt nicht vor. Während der medianen Nachbeobachtungszeit von 25 Monaten verstarb ca. ein Viertel der Patientinnen und Patienten. Aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns und wegen des limitierten Stichprobenumfangs liegt ein hohes Verzerrungspotential und eine geringe Aussagesicherheit der Ergebnisse vor. Eine abschließende Bewertung des Effekts von Avapritinib auf die Mortalität ist nicht möglich.

4.4 Morbidität

In der Studie NAVIGATOR wurden keine Daten zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorie Morbidität erhoben, sodass hierzu keine Einschätzungen zum Zusatznutzen möglich sind.

4.5 Lebensqualität

In der Studie NAVIGATOR wurden keine Daten zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorie Lebensqualität erhoben, sodass hierzu keine Einschätzungen zum Zusatznutzen möglich sind.

4.6 Sicherheit

Bei allen Patientinnen und Patienten der Studie NAVIGATOR trat bis zum Datenschnitt am 9. März 2020 mindestens ein Sicherheitsereignis jeglichen Schweregrades auf. Bei 27 von 28 Patientinnen und Patienten war dies sogar ein schweres UE mit einem Schweregrad ≥ 3 gemäß NCI-CTCAE-Klassifizierung. Schwerwiegende UE erlitten 3 von 4 Patientinnen und Patienten und ca. ein Drittel der Studienpopulation brach die Behandlung mit Avapritinib aufgrund von UE ab.

In der für die Nutzenbewertung relevanten Studienpopulation traten bei einer medianen Behandlungsdauer von 100 Wochen am häufigsten ($> 90\%$ der Patientinnen und Patienten) UE jeglichen Schweregrades in den SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ auf. Schwere UE wurden bei mehr als der Hälfte der Studienpopulation in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ verzeichnet. SUE traten insgesamt seltener auf und waren mit 25% am häufigsten in den SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ vertreten.

UE von besonderem Interesse traten bei mehr als der Hälfte der Patientinnen und Patienten in der Kategorie „Kognitive Effekte“ auf. Diese UE wurden alle als nicht schwere UE mit einem Schweregrad < 3 gemäß NCI-CTCAE klassifiziert. „Intrakranielle Blutungen“ wurden bei 2 der 28 Patientinnen und Patienten verzeichnet mit einem Schweregrad von 3 bzw. 4. Beide betroffenen Personen brachen nach Auftreten der intrakraniellen Blutungen die Therapie mit Avapritinib ab.

Bis zum Datenschnitt liegen in der Studie NAVIGATOR Informationen zu Sicherheitsereignissen für eine lange Behandlungsdauer vor (im Median 100 Wochen). Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für das Auftreten von Sicherheitsereignissen konnten nicht identifiziert werden, es wird jedoch davon ausgegangen, dass die Erfassung von UE sich mindestens über die Therapiephase mit Avapritinib erstreckte.

Die erhobenen und in der Nutzenbewertung dargestellten UE umfassen möglicherweise Symptome der Grunderkrankung GIST. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass einige der Sicherheitsereignisse auch ohne die Gabe von Avapritinib aufgetreten wären. Ein entsprechender Vergleich zu einer Kontrollgruppe wurde nicht vorgelegt, weshalb der Anteil der Symptome der Grunderkrankung an den erfassten Sicherheitsereignissen nicht abgeschätzt werden kann. Grundsätzlich ist anzumerken, dass aufgrund der fehlenden Kontrollpopulation keine vergleichende Auswertung bezüglich des Auftretens der Sicherheitsereignisse möglich ist. Zudem erschwert der geringe Stichprobenumfang die präzise Einschätzung der Sicherheit von Avapritinib. Vor diesem Hintergrund ist von einem hohen Verzerrungspotential und einer geringen Aussagesicherheit der Ergebnisse zur Sicherheit auszugehen.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Bei allen Patientinnen und Patienten traten während der Therapiephase mit Avapritinib UE auf. Fast alle Personen erlitten schwere UE und bei der überwiegenden Mehrheit traten SUE auf. Aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns und des limitierten Stichprobenumfangs ist das Verzerrungspotential der Ergebnisse hoch und die Aussagesicherheit gering.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Avapritinib soll durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) erfahrene Fachärztinnen und -ärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Avapritinib ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha-(PDGFR α)-D842V-Mutation aufweisen. Die Nutzenbewertung von Avapritinib basiert auf der zulassungsbegründenden Studie NAVIGATOR (BLU-285-1101). Die Studie NAVIGATOR ist eine unkontrollierte, multizentrische, internationale Phase-I/II-Studie. In der Phase I wurde die maximal verträgliche Dosis und die empfohlene Dosis für die Phase-II-Studie bestimmt. Die Phase II diente der Gewinnung von weiteren Informationen zur Sicherheit, Verträglichkeit und klinischen Wirksamkeit von Avapritinib bezüglich der in Phase I festgelegten Startdosis. Die Studie NAVIGATOR gliedert sich in Screening-, Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase. Es gibt keine Festlegung zur Dauer der Behandlungs- und Studiendauer. Nach Beendigung der Intervention mit Avapritinib schließt sich eine Nachbeobachtungsphase bzgl. progressionsfreiem Überleben bis zur Beendigung der Studie, zum Entzug der Teilnahmeeinwilligung oder Tod an. Insgesamt wurden in der Studie 237 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, von denen lediglich 28 Personen vom Anwendungsgebiet umfasst sind und gemäß der Fachinformation behandelt wurden.

Die Ergebnisse der Studie NAVIGATOR werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Alle dargestellten Ergebnisse unterliegen aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns und der jeweiligen Einschränkungen des dargestellten Endpunkts einem hohen Verzerrungspotential.

Tabelle 17: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie NAVIGATOR (BLU-285-1101) zum Datenschnitt 9. März 2020

Endpunkt	NAVIGATOR N = 28
Mortalität	
Gesamtüberleben ¹⁾	
Todesfälle, n (%)	8 (28,6)
Überlebensdauer (Monate), Median [95%-KI]	n. e. [n. b.; n. b.]
Gesamtüberleben Studienmonat 3, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾³⁾	100 [100; 100]
Gesamtüberleben Studienmonat 6, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾³⁾	100 [100; 100]
Gesamtüberleben Studienmonat 9, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾³⁾	92,6 [82,7; 100]
Gesamtüberleben Studienmonat 12, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾³⁾	92,6 [82,7; 100]
Gesamtüberleben Studienmonat 18, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾³⁾	88,9 [77,0; 100]
Gesamtüberleben Studienmonat 24, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾³⁾	69,0 [50,9; 87,0]
Sicherheit	
UE des NCI-CTCAE-Grades ≥ 3 ¹⁾⁴⁾ , n (%)	27 (96,4)
SUE ¹⁾⁴⁾ , n (%)	21 (75,0)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ¹⁾ , n (%)	10 (35,7)
UE von besonderem Interesse ¹⁾⁵⁾ , n (%)	
Kognitive Effekte	19 (67,9)
Kognitive Störungen (PT)	14 (50,0)
Beeinträchtigung des Erinnerungsvermögens (PT)	6 (21,4)
Verwirrheitszustand (PT)	5 (17,9)
Intrakranielle Blutungen	2 (7,1)

Endpunkt	NAVIGATOR N = 28
Intrakranielle Blutungen (PT)	2 (7,1)
Hirnblutung (PT)	0
Subdurales Hämatom (PT)	0

¹⁾ Die Sicherheitspopulation bezieht sich auf alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben. Darüber hinaus werden für die Nutzenbewertung nur Patientinnen und Patienten mit einer PDGFRa-D842V-Mutation berücksichtigt, die mit der fachinformationskonformen Startdosis von 300 mg/Tag behandelt wurden.

²⁾ Kaplan-Meier-Schätzungen mit Zensierungen zum Datenschnitt bzw. zum letzten Datum + 1 Tag, an dem der Vitalstatus als „lebend“ erfasst wurde, in Abhängigkeit, welcher Zensierungsgrund früher auftrat.

³⁾ Konfidenzintervalle wurden mittels linearer Transformation berechnet.

⁴⁾ Unerwünschte Ereignisse werden mit MedDRA 18.1 kodiert. SUE beziehen sich auf behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE), die definiert sind als ein SUE, das während oder nach der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftritt, jedes Ereignis, das als studienmedikamentenbezogen angesehen wird, unabhängig vom Datum des Beginns des Ereignisses, oder jedes Ereignis, das bei Studienbeginn vorhanden ist, sich aber in seiner Intensität verschlechtert oder später vom Prüfpersonal als studienmedikamentenbezogen angesehen wird. Alle TEAE, einschließlich behandlungsbedingter schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, werden in die zusammenfassende Statistik aufgenommen. Wenn bei einer Testperson ein UE mehrfach auftritt, wird die Person nur einmal in der jeweiligen Patientenzählung aufgeführt.

⁵⁾ Unerwünschte Ereignisse werden mit MedDRA 18.1 kodiert. Wenn eine Testperson mehrere UE von besonderem Interesse innerhalb eines PT oder einer Kategorie erlitten hat, wird die Person nur einmal in der jeweiligen Patientenzählung unter Verwendung des PT mit dem höchsten Toxizitätsgrad dargestellt.

Abkürzungen: n. e.: nicht erreicht; n. b.: nicht berechenbar; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE: National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se

Referenzen

1. **Blueprint Medicines.** Ayvakyt 100 mg, 200 mg, 300 mg Filmtabletten [online]. 09.2020. Berlin. [Zugriff: 06.11.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. **Blueprint Medicines.** Berechnungen zum Datenschnitt der Studie NAVIGATOR BLU-285-1101 vom 9. März 2020 [unveröffentlicht]. 2020.
3. **Blueprint Medicines.** An international, multicenter, open-label, randomized, phase 3 study of BLU-285 vs regorafenib in patients with locally advanced unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST); Statistischer Analyseplan VOYAGER BLU-285-1303 [unveröffentlicht]. 2020.
4. **Blueprint Medicines.** An international, multicenter, open-label, randomized, phase 3 study of BLU-285 vs regorafenib in patients with locally advanced unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST); Studienprotokoll VOYAGER BLU-285-1303 (Bericht Tag 120) [unveröffentlicht]. 2019.
5. **Blueprint Medicines.** An international, multicenter, open-label, randomized, phase 3 study of BLU-285 vs regorafenib in patients with locally advanced unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST); Studienprotokoll VOYAGER BLU-285-1303 (Bericht Tag 150) [unveröffentlicht]. 2019.
6. **Blueprint Medicines.** An international, multicenter, open-label, randomized, phase 3 study of BLU-285 vs regorafenib in patients with locally advanced unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST); Studienprotokoll VOYAGER BLU-285-1303 (Bericht Tag 180) [unveröffentlicht]. 2019.
7. **Blueprint Medicines.** A phase 1 study of BLU-285 in patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST) and other relapsed and refractory solid tumors; Statistical analysis plan NAVIGATOR BLU-285-1101 [unveröffentlicht]. 2018.
8. **Blueprint Medicines.** A phase 1 study of BLU-285 in patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST) and other relapsed and refractory solid tumors; Studienbericht NAVIGATOR BLU-285-1101 [unveröffentlicht]. 2019.
9. **Blueprint Medicines.** A phase 1 study of BLU-285 in patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST) and other relapsed and refractory solid tumors; Studienprotokoll NAVIGATOR BLU-285-1101 [unveröffentlicht]. 2018.
10. **Blueprint Medicines.** Report of the analysis: Indirect comparison for avapritinib in the treatment of gastrointestinal stromal tumors (GIST) with PDGFR α D842V mutation [unveröffentlicht]. 2020.
11. **Blueprint Medicines.** A retrospective natural history study of patients with PDGFR α D842 mutant gastrointestinal stromal tumor (GIST) previously treated with a kinase inhibitor; Statistischer Analyseplan BLU-285-1002 [unveröffentlicht]. 2017.
12. **Blueprint Medicines.** A retrospective natural history study of patients with PDGFR α D842 mutant gastrointestinal stromal tumor (GIST) previously treated with a kinase inhibitor; Studienbericht BLU-285-1002 [unveröffentlicht]. 2018.

13. **Blueprint Medicines.** A retrospective natural history study of patients with PDGFR α D842 mutant gastrointestinal stromal tumor (GIST) previously treated with a kinase inhibitor; Studienprotokoll BLU-285-1002 [unveröffentlicht]. 2016.
14. **Blueprint Medicines.** Studienbericht zu VOYAGER BLU-285-1303; Interimsdatenschnitt vom 09. März 2020 [unveröffentlicht]. 2020.
15. **Blueprint Medicines (Deutschland).** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Avapritinib (Ayvakyt) ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen, indiziert; Modul 4A: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 12.10.2020.
16. **C. Stone Pharmaceuticals, Blueprint Medicines.** Interim-Studienbericht der Studie BLU-285-1105; Statistische Nachberechnungen [unveröffentlicht]. 2020.
17. **C. Stone Pharmaceuticals, Blueprint Medicines.** A phase I/II clinical study of avapritinib in chinese subjects with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST); Studienprotokoll CS3007-101/BLU-285-1105 [unveröffentlicht]. 2019.
18. **C. Stone Pharmaceuticals, Blueprint Medicines.** A phase I/II study of avapritinib in chinese subjects with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST); Studienbericht CS3007-101/BLU-285-1105 [unveröffentlicht]. 2020.
19. **C. Stone Pharmaceuticals, Blueprint Medicines.** A Phase I/II study on treatment of avapritinib in Chinese subjects with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST); Statistischer Analyseplan CS3007-101/BLU-285-1105 [unveröffentlicht]. 2020.
20. **Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al.** Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1753-1759.
21. **Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, et al.** Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381(9863):295-302.
22. **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228-247.
23. **European Medicines Agency (EMA).** Ayvakyt: European public assessment report EMEA/H/C/005208/0000 [online]. 23.07.2020. Amsterdam (NED): EMA; 2020. [Zugriff: 06.11.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ayvakyt-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Anhang

Tabelle 18: Personen mit UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ in der Studie NAVIGATOR, Sicherheitspopulation¹⁾, Datenschnitt 9. März 2020

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term Anzahl Patientinnen und Patienten mit ..., n (%) ²⁾	Avapritinib N = 28
Gastrointestinale Erkrankungen	27 (96,4)
Nausea	20 (71,4)
Diarrhö	19 (67,9)
Emesis	7 (25,0)
Abdominalschmerz	9 (32,1)
Dyspepsie	8 (28,6)
Obstipation	6 (21,4)
Mundtrockenheit	3 (10,7)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	5 (17,9)
Aszitis	3 (10,7)
Abdominale Distension	3 (10,7)
Speichel-Hypersekretion	3 (10,7)
Enteritis	3 (10,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	24 (85,7)
Fatigue	13 (46,4)
Ödeme peripher	9 (32,1)
Gesichtsödem	10 (35,7)
Pyrexie	7 (25,0)
Schüttelfrost	3 (10,7)
Asthenie	4 (14,3)
Erkrankungen des Nervensystems	26 (92,9)
Beeinträchtigung des Gedächtnisses	14 (50,0)
Schwindelgefühl	7 (25,0)
Dysgeusie	7 (25,0)
Kopfschmerz	8 (28,6)
Kognitive Störung	5 (17,9)
Parästhesie	3 (10,7)
Augenerkrankungen	24 (85,7)
Periorbitale Ödeme	12 (42,9)
Tränenfluss erhöht	7 (25,0)
Augenlid-Ödem	6 (21,4)
Unscharfer Visus	3 (10,7)

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term Anzahl Patientinnen und Patienten mit ..., n (%)²⁾	Avapritinib N = 28
Augentrockenheit	3 (10,7)
Untersuchungen	22 (78,6)
Bilirubin im Blut erhöht	8 (28,6)
Gewichtsverlust	7 (25,0)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	6 (21,4)
Neutrophilenzahl vermindert	5 (17,9)
Alanin-Aminotransferase erhöht	3 (10,7)
Thrombozytenzahl vermindert	4 (14,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	21 (75,0)
Appetit vermindert	12 (42,9)
Hypokaliämie	9 (32,1)
Hypomagnesiämie	8 (28,6)
Hypophosphatämie	5 (17,9)
Hypoalbuminämie	3 (10,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	23 (82,1)
Anämie	22 (78,6)
Neutropenie	10 (35,7)
Leukopenie	3 (10,7)
Lymphopenie	3 (10,7)
Thrombozytopenie	3 (10,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20 (71,4)
Infektionen des oberen Gastrointestinaltrakts	5 (17,9)
Infektion der Harnwege	3 (10,7)
Konjunktivitis	4 (14,3)
Nasopharyngitis	3 (10,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	15 (53,6)
Veränderung der Haarfarbe	7 (25,0)
Pruritus	5 (17,9)
Ausschlag	3 (10,7)
Alopezie	5 (17,9)
Trockene Haut	4 (14,3)
Erythema	3 (10,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (46,4)
Husten	4 (14,3)
Dyspnoe	3 (10,7)

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term Anzahl Patientinnen und Patienten mit ..., n (%)²⁾	Avapritinib N = 28
Pleuraerguss	4 (14,3)
Psychiatrische Erkrankungen	15 (53,6)
Insomnie	6 (21,4)
Verwirrter Zustand	6 (21,4)
Erkrankungen der Muskeln, des Skeletts und Bindegewebes	15 (53,6)
Rückenschmerz	5 (17,9)
Myalgie	5 (17,9)
Arthralgie	4 (14,3)
Muskelkrämpfe	3 (10,7)
Muskelschwäche	3 (10,7)
Nieren- und Harnwegserkrankungen	5 (17,9)
Hepatobiliäre Erkrankungen	5 (17,9)
Hyperbilirubinämie	5 (17,9)
Vaskuläre Störungen	3 (10,7)
Hypertonie	3 (10,7)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)	3 (10,7)
Herzerkrankungen	5 (17,9)

¹⁾ Die Sicherheitspopulation bezieht sich auf alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben. Darüber hinaus werden für die Nutzenbewertung nur Patientinnen und Patienten mit einer PDGFRa-D842V-Mutation berücksichtigt, die mit der fachinformationskonformen Startdosis von 300 mg/Tag behandelt wurden.

²⁾ Unerwünschte Ereignisse werden mit MedDRA 18.1 kodiert. SUE beziehen sich auf behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE), die definiert sind als ein SUE, das während oder nach der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftritt, jedes Ereignis, das als studienmedikamentenbezogen angesehen wird, unabhängig vom Datum des Beginns des Ereignisses, oder jedes Ereignis, das bei Studienbeginn vorhanden ist, sich aber in seiner Intensität verschlechtert oder später vom Prüfpersonal als studienmedikamentenbezogen angesehen wird. Alle TEAE, einschließlich behandlungsbedingter schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, werden in die zusammenfassende Statistik aufgenommen. Wenn bei einer Testperson ein UE mehrfach auftritt, wird die Person nur einmal in der jeweiligen Patientenzählung aufgeführt.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se