

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Avapritinib (Gastrointestinale Stromatumoren)

Vom 15. April 2021

### Inhalt

1.	Rechtsgrundlage .....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels .....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Avapritinib (Ayvakyt) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise.....	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung.....	8
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	9
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	9
2.4	Therapiekosten.....	9
3.	Bürokratiekosten .....	11
4.	Verfahrensablauf .....	11

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der 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 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 unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise 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). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Avapritinib ist der 1. November 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 13. Oktober 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Avapritinib zur Behandlung gastrointestinaler Stromatumoren ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Februar 2021 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G20-26) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Avapritinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

### **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

#### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Avapritinib (Ayvakyt) gemäß Fachinformation**

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.

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

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## 2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Avapritinib wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Avapritinib legte der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der noch laufenden pivotalen Studie NAVIGATOR (BLU-285-1101) vor. Diese werden der Nutzenbewertung zugrunde gelegt.

*Studie NAVIGATOR*

Bei der NAVIGATOR handelt es sich um eine einarmige, multizentrische, internationale Phase-I/II-Studie, die Avapritinib bei 237 Patienten mit GIST und anderen rezidivierten oder refraktären soliden Tumoren untersucht. Die Studie gliedert sich in eine Dosisescalationsphase (Teil I) und eine Erweiterungsphase (Teil II).

Sechsfünftzig der 237 Patienten wiesen einen inoperablen oder metastasierten GIST mit einer PDGFRA-D842V-Mutation auf, wobei nur 28 dieser 56 Patienten entsprechend der Fachinformation von Avapritinib mit einer Anfangsdosis von 300 mg/Tag behandelt wurden. Diese 28 Patienten der Studie NAVIGATOR bilden die Teilpopulation, deren Daten für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind.

Dreizehn der 28 Patienten (46,3 %) befanden sich zum Zeitpunkt des Studienscreenings im TNM-Stadium IV. Die Anzahl der vorherigen Behandlungen mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) betrug zu Baseline im Median 1, wobei minimal 0 und maximal 5 vorherige Behandlung mit TKI stattfanden. Entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet kann die Anwendung von Avapritinib unabhängig von der Therapielinie erfolgen. Laut den Stellungnahmen der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren sprechen Patienten mit einer PDGFRA-D842V-Mutation auf keine der weiteren für die Behandlung von Patienten mit GIST zugelassenen TKI an. Es wird daher davon ausgegangen, dass Avapritinib in der Primärbehandlung von Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, eingesetzt wird.

Die Gesamtansprechrate ist der primäre Endpunkt der Erweiterungsphase (Teil II) der Studie NAVIGATOR. Daneben wurden u. a. das Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Dossier für die Nutzenbewertung Ergebnisse zu zwei Datenschnitten vorgelegt (16. November 2018, 9. März 2020). Die Nutzenbewertung basiert auf dem von der Zulassungsbehörde geforderten Datenschnitt vom 9. März 2020. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde vom pharmazeutischen Unternehmer zudem Auswertungen für den Endpunkt Gesamtüberleben zum finalen Datenschnitt vom 29. Januar 2021 vorgelegt, welche für die vorliegende Bewertung ergänzend dargestellt werden.

Neben der Studie NAVIGATOR wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung zudem die Studie VOYAGER (BLU-285-1303) und ein Propensity Score (PS)-adjustierter indirekten Vergleich zwischen der NAVIGATOR-Studie und der retrospektiven Beobachtungsstudie BLU-285-1002 vorgelegt. Sowohl die Ergebnisse der Studie VOYAGER als auch der indirekte Vergleich werden nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen:

## Studie VOYAGER

Die Studie VOYAGER ist eine randomisierte Phase-III-Studie, die eine 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, untersuchen. Es wurden 13 Personen entsprechend des bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebietes von Avapritinib mit inoperablen oder metastasierten GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation eingeschlossen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten deskriptiven Auswertungen der Studienergebnisse zum Datenschnitt vom 9. März 2020 waren laut Amendment 3 bis 3.2 des SAP nicht a priori geplant. Zudem geht aus den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier und den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Informationen nicht hervor, dass der Datenschnitt der Studie VOYAGER durch die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) gefordert wurde.

Die vorgelegten Auswertungen der Studie VOYAGER werden daher als nicht präspezifiziert bewertet, womit eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden kann. Die Studie VOYAGER wird im Ergebnis nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

### *Propensity Score (PS)-adjustierter indirekten Vergleich zwischen der NAVIGATOR-Studie und der retrospektiven Beobachtungsstudie BLU-285-1002*

Der mit dem Dossier vorgelegte PS-adjustierte indirekte Vergleich zwischen der NAVIGATOR-Studie und der retrospektiven Beobachtungsstudie BLU-285-1002 wird insbesondere aufgrund der Wahl des Startpunktes der Beobachtungszeit für die Ereigniszeitanalyse in der externen Kontrollgruppe nicht für die vorliegende Bewertung berücksichtigt. Demnach sind in der NAVIGATOR-Studie – gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Avapritinib – Patienten mit unterschiedlicher Anzahl an Vorbehandlungen mit TKI eingeschlossen (0 bis > 4), womit sich die Patienten der NAVIGATOR-Studie in unterschiedlichen Therapielinien befinden. Auch in der externen Kontrollpopulation durchliefen die Patienten eine unterschiedliche Anzahl an Therapielinien mit TKI. Für die im Dossier vorgelegte statistische Analyse wurde für die Kontrollpopulation jedoch die Nachbeobachtung bezüglich des Gesamtüberlebens ab Beginn der ersten Therapie mit einem TKI festgelegt, womit sich alle Patienten der Kontrollpopulation in der ersten Therapielinie befinden. 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. Darüber hinaus liegen für den in Dossier vorgelegten indirekten Vergleich weitere Einschränkungen bezüglich der externen Kontrollgruppe in Hinblick auf die Beschreibung der Auswahl der Studienpopulation und der Endpunkte sowie der Definition der Ein- und Ausschlusskriterien vor.

Durch den pharmazeutischen Unternehmer wurden im Rahmen des mündlichen Stellungnahmeverfahrens zusätzliche weitere Datenanalysen bezüglich des indirekten Vergleichs in Aussicht gestellt, welche die im Rahmen der Nutzenbewertung aufgetretenen Kritikpunkte adressieren. Der pharmazeutische Unternehmer legte im Nachgang zur mündlichen Anhörung jedoch keine neuen Analysen zum indirekten Vergleich vor.

Insgesamt wird der indirekte Vergleich zwischen der NAVIGATOR-Studie und der retrospektiven Beobachtungsstudie BLU-285-1002 daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt. Maßgeblich hierfür ist insbesondere die nicht adäquate Wahl des Startpunktes der Beobachtungszeit für die Ereigniszeitanalyse in der externen Kontrollgruppe. Eine geeignete Auswertung legte der pharmazeutische Unternehmer nicht vor.

## Mortalität

### *Gesamtüberleben*

Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit ab Beginn der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt des Versterbens oder bis zur Zensierung des Patienten.

Zum Datenschnitt vom 9. März 2020 waren nach einer medianen Beobachtungsdauer von 25,5 Monaten 8 Patienten der relevanten Teilpopulation der Studie NAVIGATOR verstorben (29 %), womit das mediane Überlebenszeit noch nicht erreicht wurde.

Ergänzend liegen für den Endpunkt Gesamtüberleben zudem die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 29. Januar 2021 mit einer medianen Beobachtungsdauer von 33,1 Monaten vor. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 9 Patienten der relevanten Teilpopulation verstorben (32 %). Daten zu weiteren Endpunkten wurden für diesen Datenschnitt nicht berichtet. Zusätzlich sind die vorliegenden Angaben in Hinblick auf die Zensierung sowie Beschreibung bzw. Legenden der Kaplan-Meier-Kurven unvollständig. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Insgesamt lässt sich anhand der Ergebnisse der Studie NAVIGATOR zum Endpunkt Gesamtüberleben jedoch keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für die Endpunktkategorie Mortalität treffen, da keine vergleichenden Daten vorliegen.

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das PFS wurde als ein sekundärer Endpunkt in der Studie NAVIGATOR erhoben und 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. Die Krankheitsprogression wurde anhand der mRECIST-V1.1-Kriterien (modifizierten RECIST-V1.1-Kriterien) durch die zentrale Radiologie festgestellt.

Das mediane PFS betrug 24 Monate; vergleichende Daten liegen auf Basis der Studie NAVIGATOR nicht vor.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie NAVIGATOR über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben.

Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgte allein mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den mRECIST-V1.1-Kriterien). Somit erfolgt die Erhebung der Morbidität nicht primär anhand von Krankheitssymptomen, sondern allein auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

### *Gesamtansprechrates*

Die Gesamtansprechrates („Overall Response Rate“, ORR) ist ein primärer Endpunkt der Erweiterungsphase (Teil II) der Studie NAVIGATOR und definiert als die bestätigte Rate des vollständigen Ansprechens („Complete Response“, CR) oder partiellen Ansprechens („Partial Response“, PR).

Das Ansprechen wurde auf Basis der mRECIST-V1.1-Kriterien erhoben und durch die zentrale Radiologie bewertet. Die Erhebung der Morbidität erfolgte somit nicht primär anhand von Krankheitssymptomen, sondern allein auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.

Eine Validierung des Endpunktes als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte liegt nicht vor. Die Gesamtansprechrate wird in der vorliegenden Bewertung nur ergänzend im Beschluss dargestellt.

### Lebensqualität

Es liegen keine Daten für die Endpunktkategorie Lebensqualität vor.

### Nebenwirkungen

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

Bei allen Studienteilnehmern traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Schwerwiegende UE traten bei 75 % der Patienten auf. Zu den Häufigsten SUE zählten „Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“.

#### *Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ),*

Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ereigneten sich bei nahezu allen Patienten (96 %). Hierbei zählten UE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Untersuchungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ sowie „Gastrointestinale Erkrankungen“ zu den häufigsten schwere UE.

#### *Therapieabbrüche aufgrund von UE*

Mehr als ein Drittel der Patienten (36 %) brach die Avapritinib-Therapie aufgrund von UE ab.

#### *UE von besonderem Interesse*

Zu den UE von besonderem Interesse gehörten „Kognitive Effekte“ und „Intrakranielle Blutungen“. Kognitive Effekte traten bei 68 % der Patienten auf. Hierzu zählten „Kognitive Störungen“, „Beeinträchtigung des Erinnerungsvermögens“ und „Verwirrtheitszustand“. „Intrakranielle Blutungen“ ereigneten sich bei 7 % der Patienten.

Insgesamt lässt sich anhand der Ergebnisse der Studie NAVIGATOR zu den unerwünschten Ereignissen keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen treffen, da keine vergleichenden Daten vorliegen.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Avapritinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha („Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha“, PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen, wird die einarmige Studie NAVIGATOR (BLU-285-1101) zugrunde gelegt.

Aus der Studie NAVIGATOR liegen Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen vor.

Eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse ist aufgrund des einarmigen Designs der Studie NAVIGATOR jedoch nicht möglich.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung vorgelegten Ergebnisse der Studie VOYAGER (BLU-285-1303) werden nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, da die Auswertungen der Studie VOYAGER als nicht präspezifiziert bewertet werden.

Auch der Propensity Score (PS)-adjustierter indirekte Vergleich zwischen der NAVIGATOR-Studie und der retrospektiven Beobachtungsstudie BLU-285-1002 wird nicht für die

vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt. Maßgeblich hierfür ist insbesondere Wahl des Startpunktes der Beobachtungszeit für die Ereigniszeitanalyse in der externen Kontrollgruppe.

Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Avapritinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha-D842V-Mutation aufweisen, aufgrund der limitierten Datengrundlage auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35 a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

### Aussagekraft der Nachweise

Bei der Studie NAVIGATOR handelt es sich um eine einarmige Studie, so dass von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen ist. Es liegt kein adäquater Vergleich vor.

Die Aussagesicherheit wird mit einem Anhaltspunkt bewertet, weil nur eine einarmige Studie vorliegt und eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist.

In der Gesamtschau resultiert daraus bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Ayvakyt mit dem Wirkstoff Avapritinib.

Ayvakyt wurde als Orphan Drug und unter besonderen Bedingungen zugelassen.

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

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der noch laufenden, einarmigen Studie NAVIGATOR (BLU-285-1101) zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen vor. Eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse ist aufgrund des einarmigen Designs der Studie jedoch nicht möglich.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse der Studie VOYAGER (BLU-285-1303) werden nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, da die Auswertungen der Studie VOYAGER als nicht präspezifiziert bewertet werden.

Auch der indirekte Vergleich zwischen der NAVIGATOR-Studie und der retrospektiven Beobachtungsstudie BLU-285-1002 wird nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt. Ausschlaggebend hierfür ist insbesondere die Wahl des Startpunktes der Beobachtungszeit für die Ereigniszeitanalyse in der externen Kontrollgruppe.

Insgesamt liegen damit nur Daten aus einer einarmigen Studie vor, die keinen Vergleich ermöglichen. Die Daten sind somit nicht geeignet, eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens vornehmen zu können.

Die Aussagesicherheit wird mit einem Anhaltspunkt bewertet, weil nur eine einarmige Studie vorliegt und eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist.

In der Gesamtschau wird für Avapritinib ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.



## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die angegebene Spanne ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet.

Demnach ergeben sich unter anderem Unsicherheiten in Bezug auf die herangezogene Inzidenzrate von 0,31 bis 1,96 GIST-Fällen pro 100 000 Einwohner. Im Abgleich mit aktuellen Daten aus Deutschland mit einer altersstandardisierten Inzidenzrate für GIST von 1,12 pro 100.000 Frauen und 1,55 pro 100.000 Männer ist davon auszugehen, dass die Inzidenz eher im mittleren Bereich der vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Spanne liegt.

Ferner sind die Angaben zu den aus Studiendaten des pharmazeutischen Unternehmers berechneten Überlebensraten mit Unsicherheiten behaftet, da diese nicht publiziert sind.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information_de.pdf)

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

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

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

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Avapritinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Avapritinib	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	365	365 x 300 mg

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

## Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Avapritinib 300 mg	30 FTA	35.666,92 €	1,77 €	2.036,36 €	33.628,79 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Am 13. Oktober 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Avapritinib beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Februar 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Februar 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 9. März 2021 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten wurde am 25. März 2021 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten

Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. April 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. April 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	26. Januar 2021	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	2. März 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. März 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. März 2021 30. März 2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. April 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. April 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. April 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken