

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Avapritinib (AYVAKYT®)

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

Modul 3 A

*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.*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	43
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	45
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	46
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	49
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	57
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	57
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	60
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	64
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	67
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	69
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	70
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	71
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	72
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	72
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	80
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	80
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	81
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	84
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	84
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	85
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	86
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	90

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klinische Stadieneinteilung der GIST des Magens und des Dünndarms	20
Tabelle 3-2: Risikoklassifikation primärer GIST basierend auf der Mitosezahl, der Tumorgroße sowie der anatomischen Lokalisation	21
Tabelle 3-3: Eingeschlossene Studien zur Ermittlung der Inzidenz von GIST.....	30
Tabelle 3-4: Berechnung der Inzidenz von GIST in Deutschland für das Jahr 2019.....	31
Tabelle 3-5: Eingeschlossene Studien zur Ermittlung des Anteils von inoperablen oder metastasierten GIST zum Zeitpunkt der Diagnose	32
Tabelle 3-6: Berechnung der Inzidenz für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST zum Zeitpunkt der Diagnose für Deutschland im Jahr 2019.....	33
Tabelle 3-7: Berechnung der Inzidenz für Patienten mit GIST in Deutschland, die während einer Progression Metastasen entwickelt haben	34
Tabelle 3-8: Berechnung der Inzidenz für Patienten mit metastasierten oder inoperablen GIST zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und während einer Progression in Deutschland für das Jahr 2019	34
Tabelle 3-9: Eingeschlossene Studien zur Ermittlung des Anteils von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen	35
Tabelle 3-10: Berechnung der Inzidenz für Patienten mit metastasierten oder inoperablen GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, in Deutschland für das Jahr 2019	36
Tabelle 3-11: Berechnung der Inzidenz von metastasierten und inoperablen GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, in Deutschland für das Jahr 2019 – GKV-Versicherte	36
Tabelle 3-12: Inzidenz von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, für die Jahre 2015 bis 2025	38
Tabelle 3-13: Überlebensraten von Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, unter Behandlung mit TKIs.....	40
Tabelle 3-14: Geschätzte Entwicklung der Fünf-Jahres-Prävalenz von metastasierten und inoperablen GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen (obere Spanne), für die Jahre 2019-2025 ^a	40
Tabelle 3-15: Fünf-Jahresprognosen für die jährliche Inzidenz und die Fünf-Jahres-Prävalenz in Deutschland von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen.....	43
Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	43
Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	45
Tabelle 3-18: Eingeschlossene Studien zur Ermittlung der Inzidenz von GIST.....	47
Tabelle 3-19: Eingeschlossene Studien zur Ermittlung des Anteils von inoperablen oder metastasierten GIST zum Zeitpunkt der Diagnose oder während einer Progression.....	48

Tabelle 3-20: Eingeschlossene Studien zur Ermittlung des Anteils von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen	48
Tabelle 3-21: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-22: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-23: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-24: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
Tabelle 3-25: Berücksichtige gesetzlich vorgeschriebene Rabatte bei der Berechnung der GKV-Kosten von Avapritinib	63
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	65
Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	66
Tabelle 3-29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	67
Tabelle 3-30: Jährliche Arzneimittelkosten von Avapritinib pro Patient pro Jahr	68
Tabelle 3-31: EU-Risk-Management-Plan – vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung.....	82
Tabelle 3-32: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	86

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Durchschnittliche jährliche GIST Neuerkrankungen und altersspezifische Raten in Deutschland zwischen 2012 und 2014.....	16
Abbildung 3-2: Lokalisation GIST im Magen-Darm-Trakt.....	17
Abbildung 3-3: GIST Therapieschema	22
Abbildung 3-4: Schema zur Herleitung der jährlichen Inzidenz in Deutschland von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AIDS	erworbenes Immunschwächesyndrom („Acquired Immune Deficiency Syndrome“)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC _{0-inf}	Fläche unter der Kurve von Zeit = extrapoliert bis unendlich („Area Under the Curve from time 0 extrapolated to infinite time“)
BCRP	„Breast Cancer Resistance Protein“
BEV	Bevölkerungsvorausberechnung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BSEP	„Bile Salt Export Pump“
B. V.	Kapitalgesellschaft mit beschränkter Haftung
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CL _{cr}	Kreatinin-Clearance
cm	Zentimeter
C _{max}	maximale Konzentration („maximum concentration“)
CT	Computertomographie
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur („European Medicines Agency“)
EPAR	„European Public Assessment Report“
et al.	und Kollegen
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EURD	„European Union reference dates“
e. V.	eingetragener Verein
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
ggf.	gegebenenfalls
GIST	gastrointestinale Stromatumore
GkLkWk	Geburten, Lebenserwartung und Wanderungssaldo konstant
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Halbs.	Halbsatz
HIV	humanes Immundefizienz-Virus („Human Immunodeficiency Virus“)
HPF	Hauptgesichtsfeld („High-Power Field“)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme („International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems“)
ICD-O3	Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie 3. Edition („International Classification of Diseases for Oncology 3rd Edition“)
IU	Internationale Einheit („International Unit“)
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen („Marketing Authorisation Holder“)
MATE1	„Multidrug and toxin extrusion protein 1“
MATE2-K	„Multidrug and toxin extrusion protein 2-K“
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mm ²	Quadratmillimeter
mmol	Millimol
mRECIST	„modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“
MRT	Magnetresonanztomographie
MwSt.	Mehrwertsteuer
n. e.	nicht erreicht
ONG	obere Normgrenze

Abkürzung	Bedeutung
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
P-gp	„Permeability Glycoprotein“
PDGFRA	Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (‘‘Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha’’)
PET	Positronenemissionstomographie
PS	Propensity Score
PSUR	„Periodic Safety Update Report“
RMP	Risikomanagement-Plan (‘‘Risk Management Plan’’)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (‘‘Summary of Product Characteristics’’)
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für sekundäre Analysen (‘‘Standardized Reporting of Secondary Data Analyses’’)
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TNM	„Tumor-Node-Metastasis“
u. a.	unter anderem
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Avapritinib (AYVAKYT®) ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha („Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha“, PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen, indiziert (1).

Bei Avapritinib handelt es sich, entsprechend der Verordnung der europäischen Gemeinschaft (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Oktober 1999, um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens („Orphan Drug“) (2). Der Orphan Drug Status wurde am 29. Juli 2020 bestätigt (3).

Gemäß § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 10 Halbsatz (Halbs.) 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt der medizinische Zusatznutzen eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung aufgrund des Orphan Drug-Status des Arzneimittels als belegt, sodass Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nicht vorgelegt werden müssen (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzen dieser Arzneimittel basiert ausschließlich auf deren Zulassungsstudie (4). Eine zVT wird daher nicht benannt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Oktober 1999 (2). Der Orphan Drug Status wurde am 29. Juli 2020 bestätigt (3).

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung aufgrund des Orphan Drug-Status des Arzneimittels als belegt, sodass Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT nicht vorgelegt werden müssen (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V) (4). Daher wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Avapritinib keine zVT bestimmt.

Ein Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 25. Juni 2020 im Rahmen der Vorbereitungen des Nutzendossiers stattgefunden (Beratungsanforderung: 2020-B-012) (5).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet von Avapritinib wurde der Fachinformation des Arzneimittels entnommen (1).

Das Komitee für Orphan Drug Arzneimittel („Committee for Orphan Medicinal Products“) der Europäischen Arzneimittelagentur („European Medicines Agency“, EMA) hat Avapritinib am 17. Juli 2017 den Orphan Drug-Status zugesprochen (EU/3/17/1889) (2). Dies ist auch auf der Homepage der EMA dokumentiert und abrufbar (<https://www.ema.europa.eu/en>). Der Orphan Drug-Status von Avapritinib wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der EMA am 29. Juli 2020 erneut betätigt (3).

Informationen zum Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV mit dem G-BA beruhen auf der finalen Niederschrift der Beratungsanforderung mit der Vorgangsnummer 2020-B-012 (5).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Blueprint Medicines (Netherlands) B.V. Fachinformation Avapritinib (AYVAKYT®) [Stand: September 2020]. 2020.
2. European Medicines Agency (EMA). Public Summary of opinion on orphan designation, Avapritinib. 2017.
3. European Medicines Agency (EMA). Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of marketing authorisation of a designated orphan medicinal product. 2020.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 22. November 2019. 2020 [Zuletzt aktualisiert 30.07.2020; abgerufen am 17.08.2020]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2215/VerfO_2019-11-22_iK-2020-07-25.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2020-B-012 (Wirkstoff: Avapritinib). 2020.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Inoperable oder metastasierte gastrointestinale Stromatumore (GIST), die die Thrombozytenwachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen

Bei inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, handelt es sich um eine sehr seltene, lebensbedrohliche Krankheit, für die bisher keine effektiven Behandlungsoptionen verfügbar sind.

Gastrointestinale Stromatumore (GIST)

GIST sind maligne Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts, die von den interstitiellen Cajal-Zellen oder deren Vorläuferzellen ausgehen. Mit 0,1 – 3,0 % aller malignen Tumore des Magen-Darm-Trakts gehören GIST somit zu den seltenen malignen Tumoren (1, 2). GIST können in jedem Abschnitt des Magen-Darm-Traktes vorkommen. Mit 62 % treten sie am häufigsten im Magen und mit 26 % im Dünndarm auf – gefolgt von Kolon (2 %) und Rektum (2 %), Anus (< 1 %) und der Speiseröhre (< 1 %) (3). Das mediane Alter bei Diagnose der Erkrankung liegt bei 65 – 70 Jahren (3). Zum Zeitpunkt der Diagnose weisen bereits ca. 10 bis 30 % (4, 5) der Patienten mit GIST Metastasen und ca. 20 % (6) einen inoperablen Tumor auf.

Avapritinib ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, indiziert (7). Bei Avapritinib handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) (8, 9), was die geringe Anzahl an Patienten im Anwendungsgebiet sowie den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf widerspiegelt. Im Anwendungsgebiet sind neben Avapritinib keine anderen spezifischen Arzneimittel zugelassen. Tumore mit einer PDGFRA-D842V-Mutation sprechen auf keine der standardmäßig bei GIST eingesetzten Substanzen (Imatinib, Sunitinib, Regorafenib) an, weshalb diese Arzneimittel gemäß Leitlinien im Anwendungsgebiet von Avapritinib nicht für eine Therapie eingesetzt werden sollten (3, 10). Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, zeigen aufgrund der nicht vorhandenen Ansprechrate auf bisher im Anwendungsgebiet verfügbare Arzneimittel ein geringes progressionsfreies Überleben und eine hohe Sterblichkeit und weisen somit einen ungedeckten medizinischen Bedarf auf (11).

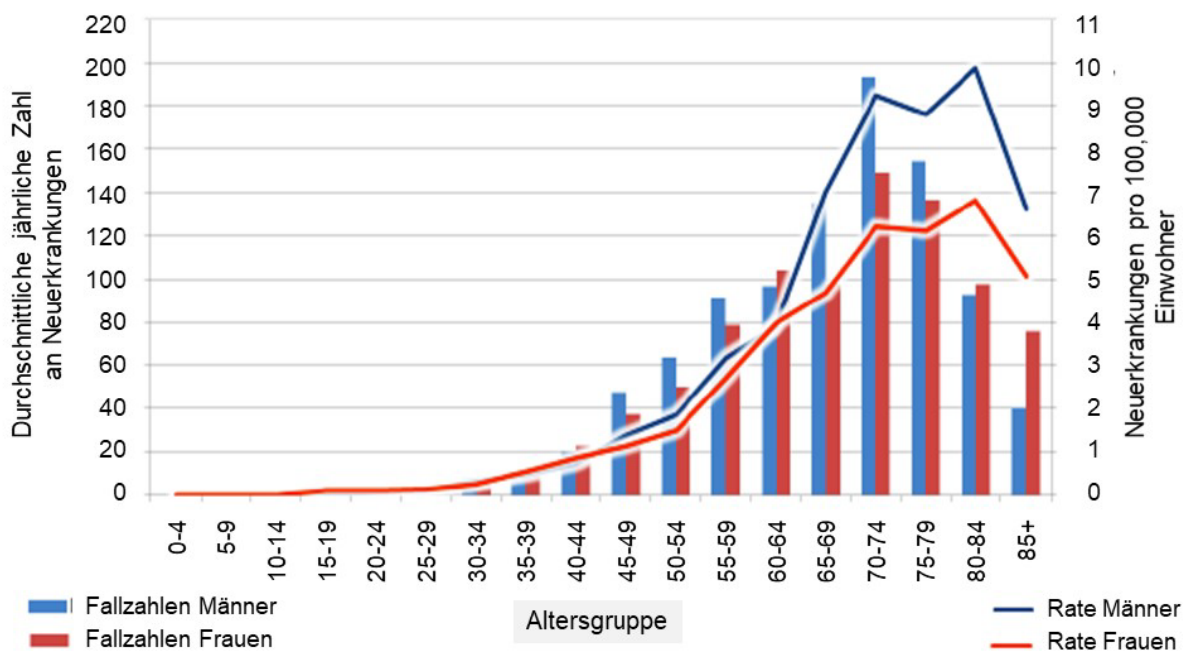
Ursachen und Pathogenese

Im Gesamtbild sind viele verschiedene genetische Veränderungen für die Entstehung der GIST verantwortlich. In 85 – 90 % der GIST sind jedoch somatische Mutationen im KIT- oder PDGFRA-Gen ursächlich (12, 13). Beide Gene kodieren für membrangebundene Typ-III-Rezeptor-Tyrosinkinasen (12). Aufgrund der funktionellen Homologie dieser Kinasen schließen sich Mutationen im KIT und PDGFRA-Gen bei der Entstehung von GIST gegenseitig aus (13, 14). Eine Besonderheit bei der durch PDGFRA-Mutationen ausgelösten GIST, ist ein überwiegend epithelialer Phänotyp der betroffenen Zellen (15-17). Dies kann auch zytologisch zur Abgrenzung zu den KIT-Mutationen genutzt werden, die fast ausschließlich einen spindelzellförmigen Phänotyp aufweisen (18, 19). Für ungefähr 10 – 15 % der GIST, die bisher unter dem Begriff ‚Wildtyp GIST‘ zusammengefasst wurden, sind die molekularen Ursachen teilweise noch nicht gänzlich erforscht (12, 20, 21). Avapritinib ist laut Fachinformation ausschließlich als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, indiziert (7).

Das PDGFRA-Gen kodiert für die Rezeptor-Tyrosinkinase „Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha“ und Mutationen in diesem Gen sind nur für ca. 10 % der GIST ursächlich (12, 13, 22). Bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST werden laut Literatur bei ca. 1 bis 6 % aller GIST eine Aminosäuresubstitution im PDGFRA-Gen an der Stelle D842V im Exon 18 nachgewiesen (23, 24). Bei Patienten mit lokalisierten Tumoren tritt die PDGFRA-D842V-Mutation, mit bis zu ca. 11 % aller GIST, fast doppelt so häufig wie bei fortgeschrittenen Tumoren auf (25, 26). Durch eine Punktmutation an der Stelle 842 auf Exon 18 wird die Aminosäure Asparaginsäure durch Valin ersetzt (27, 28). Diese sogenannte „gain of function“ Mutation verändert die normale Funktion des PDGFRA. Der Austausch der Aminosäure bewirkt eine Konformationsänderung der Aktivierungsschleife des PDGFRA was wiederum in einer unregulierten Bindung von Adenosintriphosphat und somit in einer kontinuierlichen Aktivierung der nachgeschalteten Signalwege resultiert (12, 14). Durch die konstitutive Aktivierung der Typ-III-Rezeptor-Tyrosinkinase und damit der nachgeschalteten Signalwege kommt es zu vermehrtem Zellwachstum bzw. Zellteilungen und durch eine verminderte Expression von Zellzyklusinhibitoren zu verminderten apoptotischen Effekten (12, 14). Eine detaillierte Beschreibung der Pathophysiologie von GIST, ausgelöst durch eine PDGFRA-D842V-Mutation ist Modul 2 zu entnehmen.

Für die Entstehung von GIST sind bisher keine spezifischen Risikofaktoren bekannt. Die somatischen Mutationen treten in 97 % der Fälle spontan auf (29). Neben diesen sogenannten Primärmutationen können jedoch auch sekundäre Mutationen unter einer chronischen Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) auftreten (12). 40 – 50 % der Patienten mit GIST weisen nach einer mehr als 24-monatigen Behandlung sekundäre Mutationen auf (30). Sekundäre Mutationen treten häufig bei Patienten auf, die eine Progression der Erkrankung nach einem anfänglichen Ansprechen auf eine Therapie erleiden. Sie treten fast ausschließlich in dem bereits primär mutierten Gen auf (12, 30). Die PDGFRA-D842V-Mutation tritt jedoch in der Regel als spontane Mutation und nicht als Reaktion auf eine chronische Therapie auf (31). Als ein weiterer Faktor für die Entstehung von GIST wurde eine seltene familiäre Häufung beschrieben, bei den KIT- und PDGFRA-Mutationen autosomal dominant vererbt werden (10). Darüber hinaus werden andere Erkrankungen wie die Carney-Trias, das Carney-Stratakis-Syndrom und Neurofibromatose Typ 1 mit der Entstehung von GIST in Verbindung gebracht (10, 13, 32).

Zwischen den Geschlechtern tritt GIST ungefähr ausgeglichen in Erscheinung; allerdings wird bei Männern eine etwas höhere Prävalenz und häufiger ein maligner Verlauf beobachtet (10). Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) beschreibt für den deutschen Versorgungskontext, basierend auf einer Sonderauswertung der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., ein medianes Erkrankungsalter bei Diagnose der Erkrankung von 65 – 70 Jahren. Hierbei ist zu beachten, dass sich die Auswertung auf alle Patienten mit GIST bezieht. Eine Auswertung ausschließlich für Patienten mit GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, liegen nicht vor. Das mediane Alter bei Diagnose von GIST liegt für Männer bei 70 Jahren und für Frauen bei 71 Jahren (3). Die meisten Erkrankungsfälle in beiden Geschlechtern treten zwischen dem 70. und 74. Lebensjahr auf (3). In den höheren Altersgruppen (ab 80 Jahre) verschiebt sich auf Grund des demographischen Wandels die Erkrankungshäufigkeit zu Ungunsten der Frauen (3) (Abbildung 3-1). Wenn eine vererbte Mutation ursächlich ist, tritt die Erkrankung in jüngeren Jahren auf – teilweise schon um das 18. Lebensjahr (10, 13, 33) und kann dann im Gegensatz zu den sporadischen Mutationen multiple Tumore auslösen (3, 34). Pädiatrische GIST sind hingegen sehr selten (< 1 %) und betreffen in 90 % der Fälle Mädchen (12, 32, 33).

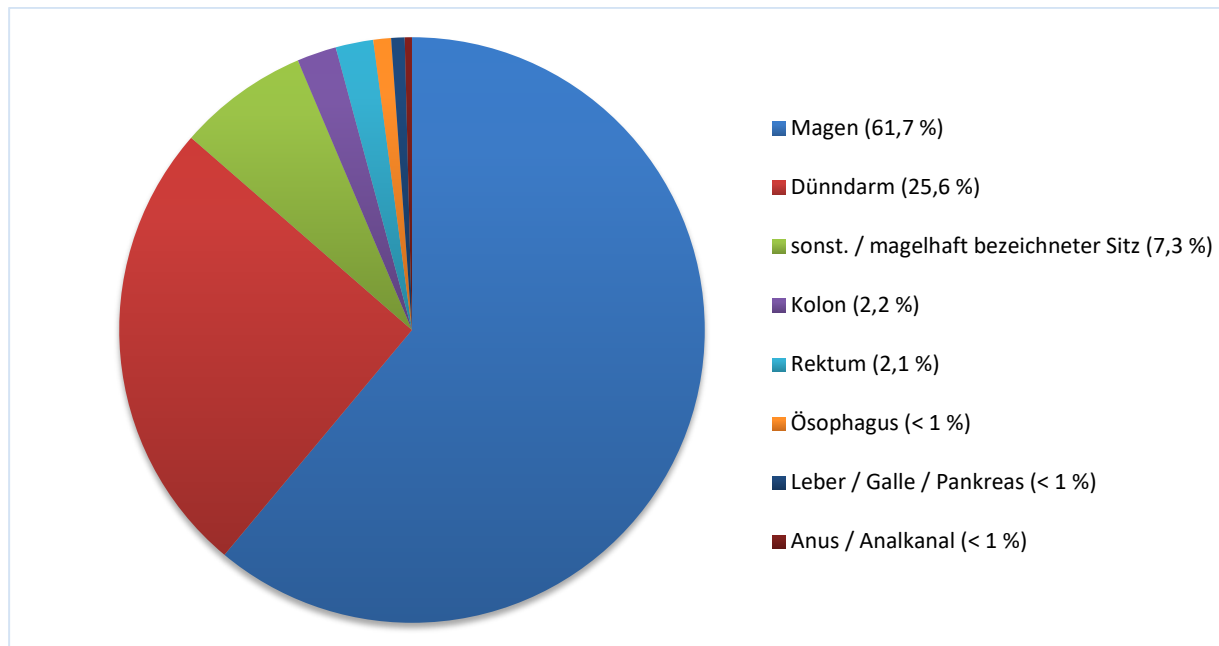


Quelle: Abbildung modifiziert nach der DGHO-Leitlinie (3)

Abbildung 3-1: Durchschnittliche jährliche GIST Neuerkrankungen und altersspezifische Raten in Deutschland zwischen 2012 und 2014

Klinische Symptome

Die Symptomatik der GIST ist im Allgemeinen sehr variabel und abhängig vom Fortschreiten der Erkrankung und der Lokalisation des Tumors. GIST kommen im gesamten Magen-Darm-Trakt, von der unteren Speiseröhre bis hin zum Anus, vor (35). Die in Abbildung 3-2 dargestellte prozentuale Verteilung der GIST innerhalb des Magen-Darm-Trakts basierend auf der Sonderauswertung der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. für die DGHO (3) und stimmt mit verschiedenen Literaturangaben überein (12, 13, 35, 36). Mit 61,7 % ist der Magen am Häufigsten betroffen, direkt gefolgt vom Dünndarm einschließlich des Zwölffingerdarms mit 25,6 % der Fälle. Andere Abschnitte weisen signifikant seltener GIST auf: Kolon (2,2 %), Rektum (2,1 %), Anus (< 1 %) oder Speiseröhre (< 1 %). Aber auch anliegende Organe wie das Gekröse, Omentum und Retroperitoneum können betroffen sein (32, 35). Tumore ausgelöst durch eine PDGFRA-D842V-Mutation werden überwiegend im Magen, Mesenterium und Omentum nachgewiesen (32).



Quelle: Abbildung modifiziert nach der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (3)

Abbildung 3-2: Lokalisation GIST im Magen-Darm-Trakt

Bei ca. 70 – 80 % der Patienten mit GIST treten Symptome auf (2, 37). Zu Beginn der Erkrankung sind die Symptome eher unspezifisch, wie zum Beispiel ein vages abdominelles Unbehagen (60 – 70 %) und gastrointestinale Blutungen (30 %) vor allem durch Ulzerationen der Schleimhäute (2, 3). Im Folgenden sind die Symptome je nach Lokalisation der GIST aufgeführt. GIST, die im Bereich des Magens vorkommen sind häufig mit Übelkeit und Erbrechen, Völlegefühl oder einem frühen Sättigungsgefühl und Magenschmerzen assoziiert (2, 35). GIST im Bereich des Dünndarms können Verstopfungen bis hin zum Ileus hervorrufen und Sickerblutungen in das Darmlumen können Teerstuhl verursachen (2, 35). Tumore im Dickdarm können zu Verstopfung oder aber auch zu Blutauflagerungen auf dem Stuhl führen. Bei den seltenen GIST im Bereich der Speiseröhre können vor allem Schluckbeschwerden auftreten und die Patienten haben große Schwierigkeiten Nahrung aufzunehmen. Weitere häufige Symptome sind Schmerzen, Diarrhö, Zunahme des Bauchumfangs, ein tastbarer Tumor, Gewichtsverlust, häufiges Wasserlassen, Müdigkeit und Abgeschlagenheit (2, 3, 13, 38). Diese vielen unspezifischen Symptome führen nicht zuletzt dazu, dass ungefähr 20 – 25 % der GIST zufällig und auch spät entdeckt werden (2, 13, 33). Im Verlauf der Erkrankung und bei größeren Tumoren können Blutungen in den Darm, die Bauchhöhle oder in den Tumor selbst akute oder chronische Anämien auslösen (3, 13), die mit allgemeiner Schwäche, Schwindel, Herzrasen und Müdigkeit einhergehen. Ein akuter Darmverschluss oder eine Tumorruptur können Notfalloperationen notwendig machen (13). Andere schwerwiegende Symptome treten meist auf, wenn die Tumore andere Organe beeinträchtigen oder zum Beispiel durch Lebermetastasen Stoffwechselveränderungen herbeigeführt werden.

Einfluss auf die Lebensqualität

Einschränkungen in der Lebensqualität korrelieren stark mit den Symptomen der Patienten, weshalb in späteren Stadien der Erkrankung die Lebensqualität meist stärker beeinflusst ist als zu Beginn. Die Auswirkungen der Erkrankung auf die verschiedenen Bereiche der Lebensqualität können dabei sehr individuell sein. Die unspezifischen und vagen Symptome im Bauchraum können dazu führen, dass das soziale Leben stark eingeschränkt ist. Probleme bei der Nahrungsaufnahme und der Verdauung können bewirken, dass die Patienten nicht mehr am sozialen Leben teilhaben können und das Haus für alltägliche Aktivitäten wie Spaziergänge oder zum Einkaufen nicht mehr verlassen können oder wollen. Die unspezifischen Symptome können zudem dazu führen, dass sich die Diagnosestellung schwierig gestaltet und die Patienten deshalb über einen längeren Zeitraum im Ungewissen darüber sind an welcher Erkrankung sie leiden.

Neben den physischen Symptomen können GIST auch psychische Auswirkungen haben. Dies schließt verschiedene Ängste ein, wie zum Beispiel Angst vor dem Ungewissen, wenn die Diagnosestellung sich schwierig darstellt, Scham die Diagnose Freunden und Familien zu berichten, Angst nicht mehr arbeiten zu können und finanzielle Einbußen zu haben, Angst vor Entstellungen durch Operationsnarben sowie Operationen, die einen künstlichen Darmausgang notwendig machen sowie schließlich Angst vor dem Tod. Die Veränderung des Körpers und der Leistungsfähigkeit unterstützt diese Ängste (39).

Die Reduktion der Tumorlast bewirkt meist eine Abnahme der Symptomatik und somit eine Erhöhung der Lebensqualität der Patienten. Tumore mit einer PDGFRA-D842V-Mutation sprechen jedoch auf keine der standardmäßig bei GIST eingesetzten Substanzen (Imatinib, Sunitinib, Regorafenib) an, weshalb die Lebensqualität der Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, aufgrund der fehlenden Therapieoptionen stark beeinträchtigt ist. Werden die Patienten entgegen der Empfehlung in Leitlinien mit Imatinib, Sunitinib oder Regorafenib behandelt, kommt es in den meisten Fällen zu einer Progression der Erkrankung. In einer Phase-III-Studie, in der die Lebensqualität (gemessen mittels European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level) von Patienten mit fortgeschrittenen GIST nach dem Versagen einer Therapie mit Imatinib und Sunitinib untersucht wurde, konnte gezeigt werden, dass die Lebensqualität der Patienten nach einer bestätigten Progression der Erkrankung im Vergleich zu Patienten mit einer progressionsfreien Zeit signifikant reduziert war (40).

Diagnose der Erkrankung

Auf Grund der vielen unspezifischen Symptome von GIST ist die Diagnosestellung schwierig und kann dazu führen, dass GIST häufig erst spät diagnostiziert werden (2). Nach einer körperlichen Untersuchung kommen im ersten Schritt der Diagnose hauptsächlich bildgebende Verfahren zum Einsatz. Die Computertomographie (CT) – mit und ohne Kontrastmittel – ist dabei die Methode der Wahl, um die Größe des Tumors (Tumormasse) und das Vorhandensein eventueller Metastasen (auch außerhalb des Bauchraums) zu untersuchen (2, 10, 13). Für einige GIST kann mit der Magnetresonanztomographie (MRT) eine bessere Einteilung nach Schweregraden erreicht werden (10). Positronenemissionstomographie (PET)-Untersuchungen können im Einzelfall hilfreich sein, um ein Ansprechen auf eine Therapie frühzeitig zu beurteilen oder zwischen benignen und malignen Veränderungen differenzieren zu können (3, 13). Endoskopien (Magenspiegelung, Darmspiegelung) und Endosonographien dienen häufig dazu Gewebeproben für mikroskopische (Histologie, Mitoserate) und molekularbiologische Untersuchungen (Mutationsstatus) zu entnehmen (2, 13, 34). Mittlerweile ist eine molekulargenetische Untersuchung zur Bestimmung des KIT- bzw. PDGFRA-Mutationsstatus bei Patienten mit GIST, bei denen eine medikamentöse Therapie angezeigt ist, obligater Bestandteil der Diagnostik (3, 10).

Bei Verlaufskontrollen und in der Nachsorge wird hauptsächlich das CT eingesetzt, wobei das Ansprechen auf eine Therapie in der Regel anhand der „modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“ (mRECIST)-Kriterien (41) und/oder nach den Choi-Kriterien bewertet wird (3, 13). Durch die PET kann zudem, wie bereits erwähnt, frühzeitig ein Ansprechen auf die medikamentöse Therapie beurteilt werden (3, 10, 13).

Klassifikation der GIST

Laut der aktuellen Tumor-Node-Metastasis (TNM)-Klassifikation werden GIST anhand ihrer Lokalisation in folgende Bezirke und Unterbezirke (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, ICD-10) eingeteilt (3):

- Ösophagus (C15)
- Magen (C16)
- Dünndarm (C17)
 - Duodenum (C17.0)
 - Jejunum (C17.1)
 - Ileum (C17.2)
- Kolon (C18)
- Rektum (C20)
- Omentum (C48.1)
- Mesenterium (C48.1)

Die Bewertung der GIST beruht auf der Mitosezahl (3):

- niedrige Mitosezahl: 5 oder weniger pro 5 mm²
- hohe Mitosezahl: über 5 pro 5 mm²

Stadien und Stadieneinteilung

GIST können anhand der TNM-Klassifikation eingeteilt werden. Hierbei wird der Tumor nach der Größe/Ausdehnung (Primärtumor, T), dem Befall der regionalen Lymphknoten (Regionale Lymphknoten, N) sowie der Metastasen (Fernmetastasen, M) in Stadien eingeteilt. Allerdings besteht bei GIST die Besonderheit, dass die Lymphknoten selten betroffen sind und insbesondere hohe Mitoseraten für eine schlechte Prognose sprechen (3). Die Mitoserate wurde daher in der aktuellen Klassifikation des Magens und des Dünndarms inkludiert (Tabelle 3-1) (3). Die in Tabelle 3-1 dargestellte Stadieneinteilung für Magen-GIST kann auf GIST des Omentum angewendet werden und die Stadieneinteilung des Dünndarm-GIST lässt sich auf GIST des Ösophagus, Kolons, Rektums und Mesenteriums übertragen (3).

Tabelle 3-1: Klinische Stadieneinteilung der GIST des Magens und des Dünndarms

Magen			Dünndarm		
Stadium	T; N; M	Mitoserate	Stadium	TNM	Mitoserate
I a	T 1 – T 2; N 0; M 0	niedrig	I	T 1 – T 2; N 0; M 0	niedrig
I b	T 3; N 0; M 0	niedrig			
II	T 1 – T 2; N 0; M 0	hoch	II	T 3; N 0; M 0	niedrig
	T 4; N 0; M 0	niedrig			
III a	T 3; N 0; M 0	hoch	III a	T 1; N 0; M 0	hoch
				T 4; N 0; M 0	niedrig
III b	T 4; N 0; M 0	hoch	III b	T 2 – T 4; N 0; M 0	hoch
IV	jedes T; N 1; M 0	jede	IV	jedes T; N 1; M 0	jede
	jedes T; jedes N; M 1	jede		jedes T; jedes N; M 1	jede

T (Primärtumor): T 1 = ≤ 2 cm in größter Ausdehnung; T 2 = 2 – 5 cm in größter Ausdehnung; T 3 = > 5 – ≤ 10 cm in größter Ausdehnung; T 4 > 10 cm in größter Ausdehnung;
N (Regionale Lymphknoten): Nx = Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden; N 0 = Keine regionären Lymphknotenmetastasen; N 1 = Regionäre Lymphknotenmetastasen
M (Fernmetastasen): M 0 = Keine Fernmetastasen; M 1 = Fernmetastasen
Quelle: Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (3), basierend auf der TNM-Klassifikation nach Wittekind (8. Auflage)

GIST werden darüber hinaus als operabel bzw. nicht-operabel eingeteilt. Diese Einteilung erfolgt häufig basieren auf der Lokalisation und der Größe des Tumors aber auch auf dem aktuellen Gesundheitszustand des Patienten und eventuellen Sekundärerkrankungen. Zum Zeitpunkt der Diagnose weisen bereits ca. 10 bis 30 % (4, 5) der Patienten Metastasen und ca. 20 % (6) einen inoperablen Tumor auf. In den fortgeschrittenen Stadien metastasieren GIST meist diffus ins Abdomen, in das Peritoneum, Omentum oder die Leber (2, 12). Selten (< 10 %) kommen Metastasen außerhalb des Abdomens vor, wie zum Beispiel in der Lunge, in den Knochen und im Gehirn (3, 42). Die Metastasen der GIST treten selten in den Lymphknoten auf (2) und spielen meist nur bei refraktären Verläufen oder in den pädiatrischen und syndromalen GIST (z. B. Neurofibromatose Typ 1) eine Rolle (3, 13).

Prognostische Faktoren

Zur Beurteilung der Prognose und einer eventuellen Metastasierungswahrscheinlichkeit werden die Patienten in Risikogruppen eingeteilt (3, 36). Dabei wird das Progressions- bzw. Rezidivrisiko anhand der Größe der Tumore, der Primärtumorlokalisation und der Mitoserate des Tumors klassifiziert. GIST, die sowohl hohe Mitoseraten von > 10 pro 50 Hauptgesichtsfeld („High-Power Field“, HPF) (unabhängig von der Tumorgöße) als auch einen großen Primärtumor von > 10 cm (unabhängig von der Mitoserate) besitzen, werden als Tumore mit einem hohen Risiko für eine Progression und mit einer schlechten Prognose bewertet (43). Eine Aufschlüsselung des Risikos je nach betroffenem Gewebe und Mitoserate sowie Tumorgöße ist in Tabelle 3-2 dargestellt. Dabei wird Magen-GIST eine generell bessere Prognose zugeschrieben als den GIST des Darms (10, 29, 36). Zusätzlich wird die Ruptur des Tumors als Risikofaktor beschrieben (10), da sich Tumorzellen verbreiten und zu Metastasen führen können (10, 29, 34).

Tabelle 3-2: Risikoklassifikation primärer GIST basierend auf der Mitosezahl, der Tumorgöße sowie der anatomischen Lokalisation

Mitosezahl	Größe (cm)	Progressions-/Rezidivrisiko							
		Magen	%	Duodenum	%	Dünndarm	%	Rektum	%
≤ 5 pro 50 HPF ^a	≤ 2	kein Risiko	0	kein Risiko	0	kein Risiko	0	kein Risiko	0
	> 2 ≤ 5	sehr gering	1,9	gering	8,3	gering	4,3	gering	8,5
	> 5 ≤ 10	gering	3,6	hoch	34	moderat	24	hoch	57
	> 10	moderat	12	hoch	hoch	52	hoch		
> 5 pro 50 HPF ^b	≤ 2	kein Risiko**	0**	k. A. (hoch)	k. A.	hoch	50	hoch	54
	> 2 ≤ 5	moderat	16	hoch	50	hoch	73	hoch	52
	> 5 ≤ 10	hoch	55	hoch	86	hoch	85	hoch	71
	> 10	hoch	86	hoch		hoch	90	hoch	

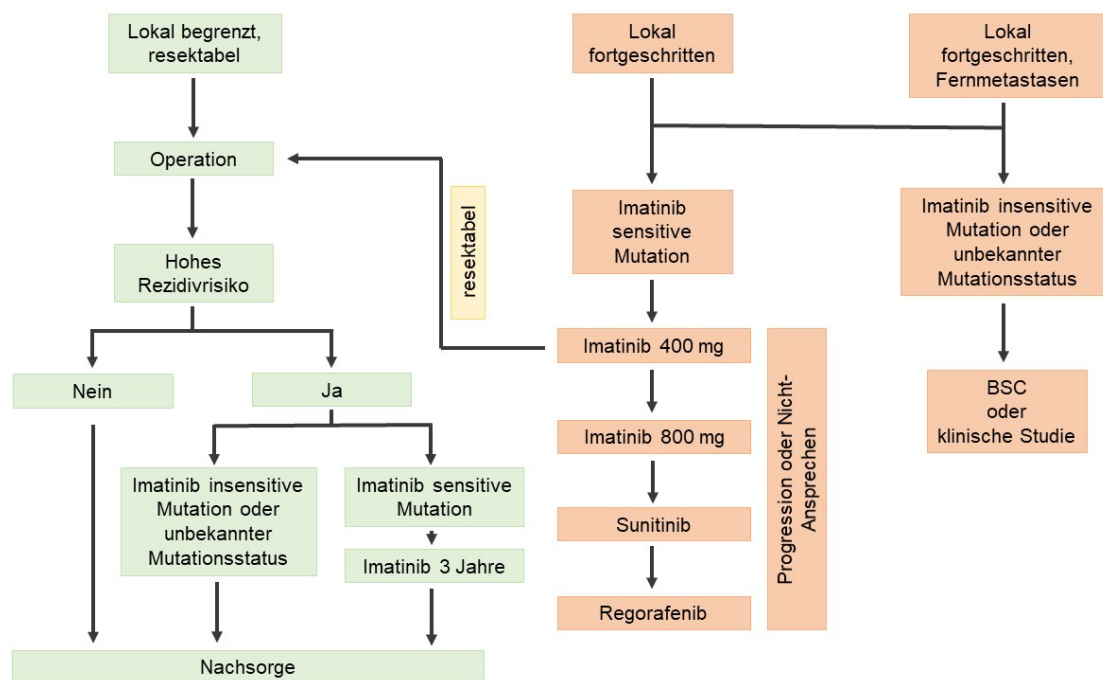
HPF (Gesichtsfeld bei 400-facher Vergrößerung im Mikroskop); k. A.: keine Angabe aufgrund weniger Daten
a: derzeit gängige Auszählung der Mitosen erfolgt in 5 mm (entspricht je nach Mikroskop etwa 18 – 20 HPF)
b: sehr kleine Fallzahlen

Quellen: Miettinen und Lasota 2006 (36); Corless et al. 2008 (32); Corless 2014 (12); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (3)

Der Einfluss der Mutation auf die Prognose der Patienten wurde in einer Reihe von retrospektiven Studien untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass KIT-Exon-11-Mutationen einen negativen prognostischen Faktor darstellen (32). Hingegen scheinen PDGFRA-Mutationen weniger aggressiv zu sein (32, 44, 45). In der Studie von Lasota et al. 2004 wurden 447 KIT-Exon-11-negative (Juxtamembrandomäne) GIST auf eine PDGFRA-Mutation untersucht. Bei 128 von 447 Studienteilnehmern (28,6 %) konnte eine PDGFRA Exon 18 Mutation nachgewiesen werden. Bei 96 % dieser Mutationen lag eine PDGFRA-D842V-Mutation vor. Die Mehrheit der Tumore mit einer PDGFRA-D842V-Mutation wiesen eine niedrige mitotische Aktivität auf, eine geringere Größe des Tumors und ein besseres Outcome im Vergleich zu Tumoren mit Deletionen auf (44). Allerdings stehen für Patienten mit PDGFRA-D842V-Mutation bisher keine Therapieoptionen zur Verfügung, was wiederum einen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat. Die fehlenden Therapieoptionen im Anwendungsgebiet von Avapritinib werden im nächsten Abschnitt im Detail beschrieben.

Therapie der Erkrankung

Die Therapie der GIST wird von dem Tumorstadium, der Prognose, der Mitoserate, der Lokalisation und von patientenindividuellen Faktoren bestimmt (3). In Abbildung 3-3 sind die verschiedenen Therapieoptionen für lokal begrenzte/operable, lokal fortgeschrittene Tumore und lokal fortgeschrittene Tumore mit Fernmetastasen dargestellt. Dem Anwendungsgebiet von Avapritinib entsprechend, erfolgt eine Beschreibung der aktuellen Therapieoptionen ausschließlich für inoperable oder metastasierte GIST.



Quelle: Abbildung modifiziert nach der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (3)

Abbildung 3-3: GIST Therapieschema

Bei metastasierten oder fortgeschrittenen GIST ist eine medikamentöse Therapie anzuwenden. Eine Mutationsanalyse (KIT-/PDGFRA-Mutation) ist mittlerweile ein entscheidender Bestandteil für die Therapieentscheidung bei Patienten mit fortgeschrittenen GIST. Der Mutationsstatus dient als prognostischer Faktor und ist entscheidend für die Wahl der Therapie, da einige Mutationen (einschließlich der PDGFRA-D842V-Mutation) nicht auf eine Therapie mit Imatinib ansprechen (3, 10). Für Imatinib sensitive GIST umfasst die Standardtherapie die Gabe von 400 mg Imatinib täglich. Wenn unter Imatinib eine Progression auftritt, wird Imatinib zunächst auf 800 mg täglich erhöht. Nach weiterer Progression steht in der Zweitlinie Sunitinib und in der Drittlinie Regorafenib zur Verfügung (3, 10). Regorafenib (Stivarga®) ist derzeit in Deutschland nicht verfügbar.

Die PDGFRA-D842V-Mutation ist resistent gegenüber den Standardtherapien Imatinib, Sunitinib und Regorafenib (11, 21, 27, 46-48). Dies konnte eindrücklich in einer retrospektiven europäischen Studie von Cassier et al. 2012 (11) mit 32 PDGFRA-D842V positiven Patienten gezeigt werden. Kein Patient zeigte ein Ansprechen auf die Therapie mit Imatinib. Das mittlere progressionsfreie Überleben betrug 2,8 Monate [95 %-Konfidenzintervall (KI): 2,6 – 3,2] und das mediane Gesamtüberleben betrug bei einem 46-monatigen Follow-up 14,7 Monate (11). Auch gegenüber Regorafenib wurde kein bzw. ein geringes Ansprechen bei Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation beobachtet (48). Regorafenib (Stivarga®) ist derzeit in Deutschland nicht verfügbar.

Die DGHO-Leitlinie empfiehlt bei einer PDGFRA-D842V-Mutation keine der derzeit verfügbaren Medikamente (Imatinib, Sunitinib, Regorafenib) einzusetzen und wenn möglich die Patienten in klinische Studien einzuschließen und/oder an einem Sarkomzentrum vorzustellen. Weiterhin verweist die Leitlinie auf das vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zugelassene Härtefallprogramm („Compassionate Use Program“) für Avapritinib (3).

Definition der Zielpopulation

Avapritinib (AYVAKYT®) ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, indiziert (7).

Beschaffenheit und Größe der Zielpopulation werden in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Limitationen der Behandlung von Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen

Avapritinib ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, indiziert (7). Bei Avapritinib handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) (8, 9), was die geringe Anzahl an Patienten im Anwendungsgebiet sowie den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf widerspiegelt.

Bei inoperablen oder metastasierten GIST ist eine medikamentöse Therapie die erste Wahl. In der Erstlinientherapie wird Imatinib empfohlen, gefolgt von der Zweitlinientherapie mit Sunitinib und der Drittlinientherapie mit Regorafenib (3). Regorafenib (Stivarga[®]) ist derzeit in Deutschland nicht verfügbar. Bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST werden laut Literatur bei ca. 1 bis 6 % aller GIST eine Aminosäuresubstitution im PDGFRA-Gen an der Stelle D842V im Exon 18 nachgewiesen (23, 24). Tumore mit dieser Mutation sprechen weder auf eine Therapie mit Imatinib, Sunitinib noch Regorafenib an (3). Die Leitlinie der DGHO empfiehlt bei einer PDGFRA-D842V-Mutation keine der verfügbaren Medikamente einzusetzen und wenn möglich die Patienten in klinische Studien einzuschließen und/oder an einem Sarkomzentrum vorzustellen. Zudem verweist die Leitlinie auf das vom BfArM zugelassene Härtefallprogramm („Compassionate Use Programm“) für Avapritinib (3). Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, zeigen aufgrund der nicht vorhandenen Ansprechrate auf bisher im Anwendungsgebiet verfügbare Arzneimittel ein geringes progressionsfreies Überleben und eine hohe Sterblichkeit und weisen somit einen ungedeckten medizinischen Bedarf auf (11).

GIST ist eine schwerwiegende Erkrankung, die vor allem im fortgeschrittenen Stadium mit großen Einschränkungen für die Patienten verbunden ist. Je nach Lokalisation des Tumors können beispielsweise Symptome wie Völlegefühl, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung, Sickerblutungen in das Darmlumen, Schmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit und Abgeschlagenheit auftreten (2, 3, 13, 38). Bei den seltenen GIST im Bereich der Speiseröhre werden vor allem Schluckbeschwerden beschrieben und die Patienten haben große Schwierigkeiten Nahrung aufzunehmen. Im Verlauf der Erkrankung und bei größeren Tumoren können Blutungen in den Darm, die Bauchhöhle oder in den Tumor selbst, akute oder chronische Anämien auslösen (3, 13). Ein akuter Darmverschluss oder eine Tumorruptur können zudem Notfalloperationen notwendig machen (13). Andere schwerwiegende Symptome treten meist auf, wenn die Tumore andere Organe beeinträchtigen oder zum Beispiel durch Lebermetastasen Stoffwechselveränderungen herbeigeführt werden. Die vielen frühen unspezifischen Symptome führen nicht zuletzt dazu, dass ungefähr 20 – 25 % der GIST zufällig und auch spät entdeckt werden (2, 13, 33). Das hat zur Folge, dass ca. 10 – 30 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Metastasen aufweisen (4, 5) und bei 21,8 % der Patienten die Tumore bereits inoperabel sind (6).

Die Symptome haben auch einen starken Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. Probleme bei der Nahrungsaufnahme sowie der Verdauung und Schmerzen können bewirken, dass die Patienten nicht mehr am sozialen Leben teilhaben können. Die psychischen Auswirkungen schließen verschiedene Ängste ein, wie zum Beispiel Angst vor dem ungewissen Ausgang der Erkrankung, Scham die Diagnose Freunden und Familien zu berichten, Angst nicht mehr arbeiten zu können, Angst vor Entstellungen durch Operationen, die Notwendigkeit eines künstlichen Darmausgangs sowie nicht zuletzt Angst vor dem Tod. Eine wirksame Therapie und damit eine Reduktion der Tumorgöße und einhergehend der Symptomatik haben einen starken Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten.

Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, zeigen aufgrund der fehlenden Behandlungsmöglichkeiten bzw. der Resistenz gegenüber standardmäßig eingesetzten Substanzen wie Imatinib ein geringes progressionsfreies Überleben und ein geringes Gesamtüberleben (11). Dies konnte eindrücklich in einer retrospektiven europäischen Studie von Cassier et al. 2012 (11) mit 32 PDGFRA-D842V positiven Patienten gezeigt werden. Kein Patient zeigte ein Ansprechen auf die Therapie mit Imatinib. Das mittlere progressionsfreie Überleben betrug 2,8 Monate [95 %-KI: 2,6 – 3,2] und das mediane Gesamtüberleben betrug bei einem 46-monatigen Follow-up 14,7 Monate (11).

Die Studienlage verdeutlicht eindrücklich, dass die derzeit verfügbaren Arzneimittel für eine Behandlung von Patienten mit einer PDGFRA-D842V-Mutation nicht geeignet sind. Zusätzlich wird beispielweise in der DGHO-Leitlinie empfohlen bei einer PDGFRA-D842V-Mutation keine der bisher verfügbaren Medikamente einzusetzen (3). Dennoch werden Patienten mit einer PDGFRA-D842V-Mutation, trotz der in der Literatur beschriebenen Resistenz, weiterhin mit Imatinib behandelt. Die Therapie mit einem unwirksamen Medikament setzt die Patienten einem unnötigen Risiko aus (49) und führt zudem zu unnötigen Kosten für das Gesundheitssystem.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es sich bei GIST im fortgeschrittenen Stadium um eine schwerwiegende Erkrankung handelt, die aufgrund der Symptome und dem Einfluss auf die Lebensqualität mit großen Einschränkungen für die Patienten verbunden ist. Eine Therapie mit standardmäßig bei GIST eingesetzten Substanzen wie Imatinib, Sunitinib und Regorafenib wird im Anwendungsgebiet nicht empfohlen. Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, zeigen aufgrund der fehlenden Behandlungsmöglichkeiten bzw. der Resistenz gegenüber standardmäßig eingesetzten Substanzen wie Imatinib ein geringes progressionsfreies Überleben und ein geringes Gesamtüberleben. Aus den genannten Punkten ergibt sich ein ungedeckter therapeutischer Bedarf an effektiven Therapieoptionen für Patienten im Anwendungsgebiet von Avapritinib.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Avapritinib

Eine neue Möglichkeit in der Therapie von Patienten mit metastasierten und inoperablen GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, bietet Avapritinib. Avapritinib ist ein niedermolekularer Typ-I-TKI. Avapritinib bindet selektiv an die Aktivierungsdomäne des Typ-III-Tyrosinkinase-Rezeptors, die durch die Mutation an der Stelle 842 nicht mehr ausreichend reguliert wird. Durch diese Bindung von Avapritinib entsteht eine kompetitive Hemmung des Typ-III-Tyrosinkinase-Rezeptors wodurch wiederum die, aufgrund der Mutation dauerhaft aktiven Signalkaskaden, inhibiert und die Proliferation des Tumors somit verlangsamt bzw. unterbunden wird (48). Die derzeit verfügbaren Typ-II-TKIs Imatinib und Regorafenib sowie der Typ-I-TKI Sunitinib können im Gegensatz zu Avapritinib nicht an die Aktivierungsdomäne des Typ-III-Tyrosinkinase-Rezeptor binden, wenn dieser sich in der aktiven Konformation befindet. Somit ist Avapritinib im Gegensatz zu den derzeitig verfügbaren Arzneimitteln für eine Behandlung von Patienten mit einer PDGFRA-D842V-Mutation in der Aktivierungsdomäne geeignet (48, 50).

In der NAVIGATOR-Studie, der Zulassungsstudie von Avapritinib, wurden insgesamt 56 Patienten mit einer PDGFRA-D842V-Mutation eingeschlossen. 28 Studienteilnehmer wurden mit der laut Fachinformation empfohlenen Anfangsdosis von 300 mg Avapritinib täglich behandelt. Ziel der Dosis-Eskalationsstudie ist es die Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und präliminäre Wirksamkeit von Avapritinib bei Studienteilnehmern mit GIST und anderen rezidierten oder refraktären soliden Tumoren zu untersuchen. Die Studie besteht aus zwei Teilen, der Dosis-Eskalationsphase (Teil 1) und der Expansionsphase (Teil 2). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 9. März 2020 betrug die mediane Nachverfolgung der Patienten 25,5 Monate. 27 von 28 Patienten (96,4 %, 95 %-KI: 81,7; 99,9) zeigten ein Gesamtansprechen auf die Therapie mit Avapritinib. Das mediane Gesamtüberleben wurde nicht erreicht und das mediane progressionsfreie Überleben betrug 24,0 Monate (95 %-KI: 16,0; n. e.) (51). Im Rahmen eines Propensity Score (PS)-adjustierten indirekten Vergleichs konnte zudem die Überlegenheit von Avapritinib gegenüber einer Behandlung mit unspezifischen TKIs (ohne Avapritinib) in Bezug auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben gezeigt werden (52).

Avapritinib bietet die erste zielgerichtete Therapie für Patienten mit inoperabler und metastasierter GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen – ein Anwendungsgebiet, für das bisher keine wirksamen Therapieoptionen zur Verfügung stehen und das durch eine hohe Mortalität charakterisiert ist. Unter Behandlung mit Avapritinib konnte zum ersten Mal ein Ansprechen auf eine Therapie sowie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens gezeigt werden.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Herleitung der Inzidenz

Epidemiologische Registerdaten zur Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung liegen für Deutschland nicht vor, da die Epidemiologie von GIST nicht zu den Standardauswertungen der Krebsregister gehört. GIST werden erst seit 2013, der Einführung der internationalen Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie 3. Edition (ICD-O3), mit einer eigenen Kodierung erfasst, wobei eine eindeutige Kodierung nach ICD-O3 aufgrund der potentiellen Manifestation von GIST über den gesamten Gastrointestinaltrakt schwierig ist (C15.9, C16.9, C17.9, C18.9, C26.9, D48.1, C49.9) (3, 53).

Aufgrund der limitierten Datenlage wurde am 20. Juli 2020 eine Freihandsuche in Medline (PubMed) durchgeführt. Ziel dieser Suche war es, möglichst aktuelle deutsche bzw. europäische Studien mit Angaben zur Inzidenz der Erkrankung zu identifizieren, um eine Übertragung der Daten auf den deutschen Versorgungskontext zu ermöglichen. Zudem wurde die identifizierte Literatur aus der Nutzenbewertung von Regorafenib (Handelsname: Stivarga®) vom 1. Dezember 2014 (Vorgangsnummer: 2014-09-01-D-134) – angewendet bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten GIST, die unter einer früheren Behandlung mit Imatinib und Sunitinib progredient waren oder dies nicht vertragen haben – herangezogen. Der G-BA hat in der Nutzenbewertung zu Regorafenib im genannten Anwendungsgebiet von Regorafenib aufgrund der limitierten Datenlage zur Epidemiologie von GIST eine Freihandsuche in Medline (Pubmed) zur Herleitung der Zielpopulation durchgeführt (54). Die Nutzenbewertung von Regorafenib ist, neben der Nutzenbewertung von Larotrectinib, zum derzeitigen Zeitpunkt, die bisher einzige Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz-Nutzenbewertung für eine medikamentöse Therapie von Patienten mit GIST in Deutschland.

Avapritinib ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, indiziert (7). Die Herleitung der jährlichen Inzidenz der Erkrankung erfolgte in mehreren Schritten, die in Abbildung 3-4 veranschaulicht sind. Grundsätzlich wurde auf Basis von identifizierten Publikationen zunächst die Inzidenz von GIST in Deutschland für das Jahr 2019 anhand der „rohen“ Inzidenzraten von GIST und den Angaben zur Bevölkerungszahl in Deutschland (Stand: 30. Dezember 2019) ermittelt. Anschließend wurde die Population auf Patienten mit metastasierten und inoperablen GIST zum Zeitpunkt der Diagnose bzw. auf Patienten, die während einer Progression Metastasen entwickelt haben, eingeschränkt. Schließlich wurde die Population weiter auf Patienten mit metastasierten oder inoperablen GIST eingeschränkt, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen (Zielpopulation von Avapritinib). Die Herleitung wird im Folgenden detailliert beschrieben.

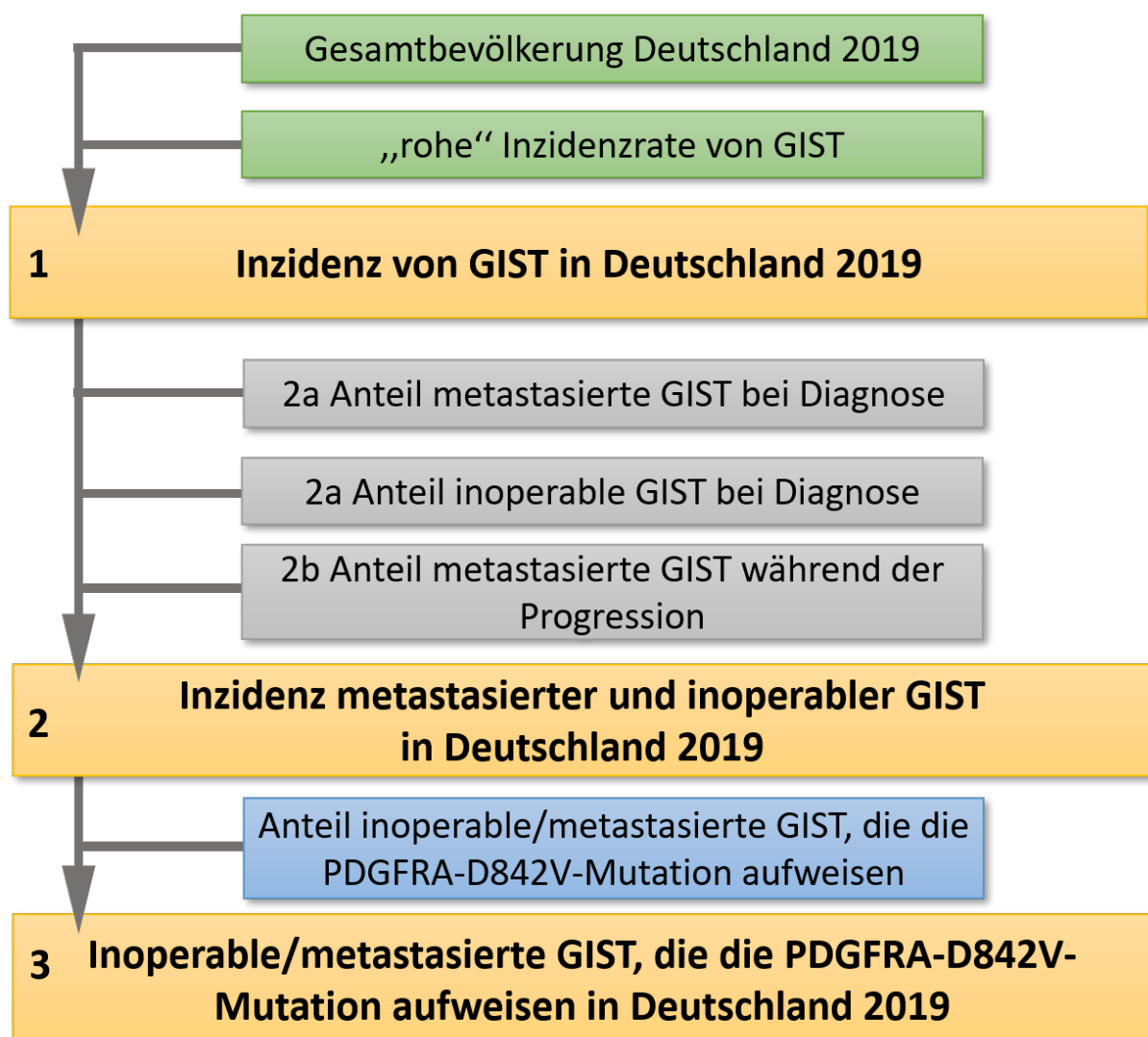


Abbildung 3-4: Schema zur Herleitung der jährlichen Inzidenz in Deutschland von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen

Schritt 1: Inzidenz von GIST in Deutschland für das Jahr 2019

Für den ersten Schritt – die Ermittlung der Inzidenz von GIST in Deutschland für das Jahr 2019 – wurden deutsche bzw. europäische Publikationen zur Inzidenz von GIST mithilfe einer Freihandsuche in Medline (PubMed) identifiziert. Zudem wurde die identifizierte Literatur aus der Regorafenib-Nutzenbewertung herangezogen. Die eingeschlossenen Publikationen sind in Tabelle 3-3 dargestellt.

Tabelle 3-3: Eingeschlossene Studien zur Ermittlung der Inzidenz von GIST

Publikationen	Inzidenzrate für GIST pro 100.000 Einwohner		Land
	„roh“	„altersstandardisiert“	
Goettsch et al. 2005 (55)	1,27	-	Niederlande
Nilsson et al. 2005 (1)	1,45	-	Schweden
Tryggvason et al. 2005 (56)	-	1,1	Island
Mucciariini et al. 2007 (6)	1,42	0,66	Italien
Rubio et al. 2007 (57)	1,09	0,90 ^b	Spanien
Mazzola et al. 2008 (58)	1,96	1,47 ^b	Schweiz
Brabec et al. 2009 (5)	0,31	-	Tschechische Republik und Slowakei
Cassier et al. 2010 (25)	1,12	-	Frankreich
Monges et al. 2010 (4)	0,85 – 1,0	-	Frankreich
Ducimetiere et al. 2011 (59)	1,1	0,9 ^b	Frankreich
Sandvik et al. 2011 (43)	1,25	0,7	Norwegen
Mastrangelo et al. 2012 (60)	1,36	-	Italien, Frankreich
Stiller et al. 2013 (61)	-	0,1	Vereinigtes Königreich, Italien, Spanien
Ressing et al. 2018 (62)	Männer: 2,1 Frauen: 1,7	Männer: 1,5 Frauen: 1,1	Deutschland
Verschoor et al. 2018 (63)	1,77	1,94 ^b	Niederlande
van der Graaf et al. 2018 (64)	0,86	-	Niederlande
Cuccaro et al. 2020 (65)	1,7	1,8	Italien
a: altersstandardisierte Inzidenzrate (Europa)			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Die niedrigste „rohe“ Inzidenzrate von GIST wurde mit 0,31 Fällen pro 100.000 Einwohnern und Jahr von Brabec und Kollegen (5) basierend auf Registerdaten aus der Tschechischen Republik und der Slowakei beschrieben und als untere Spanne festgelegt. Die höchste „rohe“ Inzidenzrate von GIST mit 1,96 Fällen pro 100.000 Einwohnern und Jahr (58) stammen aus Krebsregisterdaten aus der Schweiz und wurde als obere Spanne festgelegt. Im Rahmen der Nutzenbewertung von Regorafenib (Handelsname: Stivarga®) wurde durch eine Freihandsuche in Medline (PubMed) durch den G-BA ebenfalls eine „rohe“ Inzidenzrate von GIST von mindestens 0,31 und maximal 1,96 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr ermittelt (54).

In der einzigen deutschen Publikation wird für Männer eine „rohe“ Inzidenzrate von 2,1/100.000 Einwohner und für Frauen von 1,7/100.000 Einwohner beschrieben. Die altersstandardisierte Inzidenzrate beträgt laut dieser Publikation 1,1 Fälle pro 100.000 Einwohner für Frauen und 1,5 Fälle pro 100.000 Einwohner für Männer. Die Daten beruhen auf gepoolten Daten aus elf Krebsregistern in Deutschland (bereitgestellt durch das Zentrum für Krebsregisterdaten) (62).

Zur Berechnung der jährlichen Inzidenz von GIST bezogen auf Deutschland, wurden im nächsten Schritt die aktuellen Daten der deutschen Gesamtbevölkerung vom Statistischen Bundesamt (DESTATIS) mit dem Stand vom 31. Dezember 2019 entnommen (66) und die Angaben zur unteren und oberen Spanne der Inzidenzraten von GIST auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands bezogen. Daraus ergibt sich eine Inzidenz von GIST von 258 bis 1.630 Fällen für das Jahr 2019 in Deutschland (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Berechnung der Inzidenz von GIST in Deutschland für das Jahr 2019

	untere Spanne ^a	obere Spanne ^a
Bevölkerung Deutschland 2019 ^b	83.166.711	
Inzidenzrate pro 100.000/Jahr ^c	0,31	1,96
Inzidenz GIST in Deutschland 2019	$(83.166.711/100.000) \times 0,31$ ^c = <u>258</u>	$(83.166.711/100.000) \times 1,96$ ^c = <u>1.630</u>
<p>a: Die Daten zur Inzidenz wurden mit Excel anhand von ungerundeten Zahlen berechnet. In der Tabelle werden jedoch gerundete Zahlen dargestellt (67).</p> <p>b: Für die Berechnung wurde eine Einwohnerzahl in Deutschland von 83.166.711 (DESTATIS Stand 31. Dezember 2019) angenommen (66).</p> <p>c: Die Angaben zur Inzidenzrate der unteren Spanne sind Brabec et al. 2009 (5) und der oberen Spanne Mazzola et al. 2008 (58) entnommen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Die berechnete Spanne mit 258 bis 1.630 Neuerkrankungen für das Jahr 2019 stimmt ungefähr mit den identifizierten Angaben aus Internetquellen bzw. Leitlinien überein. Die deutsche Krebsgesellschaft geht von ca. 1.500 GIST-Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland (68) und das Deutsche Krebsforschungszentrum von ca. 800 bis 1.200 GIST-Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland aus (69). In der Leitlinie der „European Society for Medical Oncology“ werden unadjustierte Daten zur Inzidenz von GIST von 1 pro 100.000 Einwohner pro Jahr angegeben (10). Bezogen auf die Bevölkerungszahl Deutschlands entspräche das, bei aktuell 83.166.711 Einwohnern (Stand: 31. Dezember 2019) (66), ca. 832 inzidenter Patienten mit GIST im Jahr 2019. Laut der DGHO-Leitlinie beträgt die Inzidenz von GIST in Deutschland 1 – 1,5 pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Bezogen auf die deutsche Bevölkerung entspräche das, 832 bis 1.247 inzidenter Patienten.

Schritt 2a: Inzidenz von inoperablen oder metastasierten GIST zum Zeitpunkt der Diagnose in Deutschland für das Jahr 2019

Im nächsten Schritt wurde eine Einschränkung auf Patienten vorgenommen, die inoperable oder metastasierte GIST zum Zeitpunkt der Diagnose aufweisen. Dazu wurden die in einer Freihandsuche in Medline (PubMed) identifizierten Studien zur Inzidenz von GIST auf Angaben zu dem prozentualen Anteil an Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST untersucht. Zudem wurde die identifizierte Literatur aus der Regorafenib-Nutzenbewertung herangezogen. Die eingeschlossenen Publikationen sind in Tabelle 3-5 dargestellt.

Tabelle 3-5: Eingeschlossene Studien zur Ermittlung des Anteils von inoperablen oder metastasierten GIST zum Zeitpunkt der Diagnose

Publikationen	Anteil (%) inoperabler oder metastasierter GIST zum Zeitpunkt der Diagnose	Land
Nilsson et al. 2005 (1)	metastasiert: 23,0 %	Schweden
Tryggvason et al. 2005 (56)	metastasiert: 14,0 %	Island
Mucciarini et al. 2007 (6)	metastasiert: 23,0 % inoperabel: 21,8 %	Italien
Bertolini et al. 2008 (70)	metastasiert: 9,0 %	Italien
Mazzola et al. 2008 (58)	metastasiert: 9,0 %	Schweiz
Brabec et al. 2009 (5)	metastasiert: 30,9 %	Tschechische Republik und Slowakei
Cassier et al. 2010 (25)	metastasiert: 11,0 %	Frankreich
Monges et al. 2010 (4)	metastasiert: 8,4 %	Frankreich
Sandvik et al. 2011 (43)	metastasiert: 13,5 %	Norwegen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Der Anteil an Patienten mit GIST und Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose wird in der Literatur mit einer Spanne von 8,4 % (4) bis 30,9 % (5) beschrieben. Laut eines italienischen Krebsregisters weisen 21,8 % der Patienten inoperable GIST auf (6). Die Angaben entsprechen der Spanne, die auch in der Nutzenbewertung von Regorafenib identifiziert wurden (54).

Die Anteile von metastasierten GIST wurden jeweils auf die Inzidenz von GIST in Deutschland für das Jahr 2019 bezogen. Daraus ergibt sich bei einer Inzidenz von GIST in Deutschland von 258 Neuerkrankungen für das Jahr 2019 ein Anteil von 22 bis 80 Patienten mit metastasierten GIST und bei 1.630 Neuerkrankungen für das Jahr 2019 ein Anteil von 137 bis 504 Patienten mit metastasierten GIST. In Tabelle 3-6 werden ausschließlich die untere Spanne (22 Fälle für das Jahr 2019) sowie die obere Spanne (504 Fälle für das Jahr 2019) dargestellt und mit diesen Zahlen im Folgenden weiter gerechnet.

Für Patienten mit inoperablen GIST ergibt sich ein Anteil von 56 bis 355 Fällen für das Jahr 2019 (Tabelle 3-6). Es ist davon auszugehen, dass die Inoperabilität bei fortgeschrittenen GIST, neben der Größe des Tumors und der Mitoserate häufig durch Metastasen bedingt ist. In einer Studie von Mucciarini et al. 2007 wurden GIST von 124 Patienten klassifiziert. 97 Patienten (78,2 %) unterzogen sich einer Operation, während 21,8 % der Patienten aufgrund von Metastasen inoperabel waren (6). Es wird somit davon ausgegangen, dass beide Krankheitsbilder in den meisten Fällen parallel auftreten. Da der Anteil inoperabler GIST in der Spanne des Anteils von metastasierten GIST abgedeckt ist, wurde mit einer Spanne von 22 bis 504 Patienten mit metastasierten GIST weitergerechnet.

Tabelle 3-6: Berechnung der Inzidenz für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST zum Zeitpunkt der Diagnose für Deutschland im Jahr 2019

Inzidenz	untere Spanne ^a	obere Spanne ^a
GIST in Deutschland 2019	258	1.630
metastasierter GIST in Deutschland 2019	$258 \times 8,4 \% ^b = \underline{22}$	$1.630 \times 30,9 \% ^b = \underline{504}$
inoperabler GIST in Deutschland 2019	$258 \times 21,8 \% ^c = \underline{56}$	$1.630 \times 21,8 \% ^c = \underline{355}$

a: Die Daten zur Inzidenz wurden mit Excel anhand von ungerundeten Zahlen berechnet. In der Tabelle werden jedoch gerundete Zahlen dargestellt (67).
b: Anteil der Patienten mit metastasierten GIST zum Zeitpunkt der Diagnose. Als unterste Spanne wurde 8,4 % aus Monges et al. 2010 (4) und als obere Spanne wurde 30,9 % aus Brabec et al. 2009 (5) identifiziert.
c: Anteil der Patienten mit inoperablen GIST zum Zeitpunkt der Diagnose. Dieser Anteil beträgt laut Mucciarini et al. 2007 21,8 % (6). Da der Anteil inoperabler GIST in der Spanne des Anteils von metastasierten GIST abgedeckt ist, wurde mit einer Spanne von 22 bis 504 Patienten mit metastasierten GIST weitergerechnet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Schritt 2b: Inzidenz von inoperablen oder metastasierten GIST während einer Progression in Deutschland für das Jahr 2019

In einem weiteren Schritt wurden Patienten mit GIST inkludiert, die erst während einer Progression Metastasen entwickeln. Dazu wurden die in einer Freihandsuche in Medline (PubMed) identifizierten Studien zur Inzidenz von GIST auf Angaben zu dem prozentualen Anteil untersucht. Zudem wurde die identifizierte Literatur aus der Regorafenib-Nutzenbewertung herangezogen. In der Literatur werden prozentuale Anteile von 9 % in einer italienischen Veröffentlichung (70), 13,5 % in einer norwegischen Studie (43) und 14 % in einer isländischen Studie (56) berichtet. Somit ergibt sich eine Spanne von 9 % bis 14 %. Die Angaben entsprechen der Spanne, die auch in der Nutzenbewertung von Regorafenib identifiziert wurde (54).

Diese Anteile wurden jeweils auf die Patienten mit GIST bezogen, die zum Zeitpunkt der Diagnose keine Metastasen besaßen. Dafür wurde die Anzahl metastasierter GIST in Deutschland für das Jahr 2019 von der Inzidenz GIST in Deutschland für das Jahr 2019 subtrahiert (Tabelle 3-7) und von diesem Ergebnis wiederum ein Anteil von 9 % bzw. 14 % berechnet. Somit entwickeln laut Literaturangaben 21 bis 158 Patienten in Deutschland Metastasen während einer Progression (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Berechnung der Inzidenz für Patienten mit GIST in Deutschland, die während einer Progression Metastasen entwickelt haben

Inzidenz	untere Spanne ^a	obere Spanne ^a
GIST in Deutschland 2019	258	1.630
metastasierter GIST in Deutschland 2019	22^b	504^b
GIST ohne Metastasen in Deutschland 2019	$258 - 22^b = 236$	$1.630 - 504^b = 1.126$
metastasierter GIST während einer Progression in Deutschland 2019	$236 \times 9\% ^c = 21$	$1126 \times 14\% ^c = 158$
a: Die Daten zur Inzidenz wurden mit Excel anhand von ungerundeten Zahlen berechnet. In der Tabelle werden jedoch gerundete Zahlen dargestellt (67). b: Tabelle 3-6 ist zu entnehmen, dass 22 Patienten in der unteren Spanne bzw. 504 Patienten in der oberen Spanne bereits Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose aufweisen. Um den Anteil an Patienten ohne Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose zu erhalten, wurde die Anzahl an Patienten mit Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose von der Inzidenz an Patienten mit GIST subtrahiert. c: Der Literatur wurde entnommen, dass zwischen 9 % (70) und 14 % (56) der Patienten mit GIST, während einer Progression Metastasen entwickeln. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Final wurde die Anzahl an Patienten mit metastasierten GIST zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in Deutschland im Jahr 2019 mit der Anzahl an Patienten mit metastasierten GIST während einer Progression addiert. Daraus ergibt sich eine Inzidenz für metastasierte GIST in Deutschland für das Jahr 2019 von 43 bis 661 Patienten (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Berechnung der Inzidenz für Patienten mit metastasierten oder inoperablen GIST zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und während einer Progression in Deutschland für das Jahr 2019

Inzidenz	untere Spanne ^a	obere Spanne ^a
inoperabler oder metastasierter GIST in Deutschland 2019 + metastasierter GIST während einer Progression in Deutschland 2019	$22 + 21^b = \underline{43}$	$504 + 158^b = \underline{661}$
a: Die Daten zur Inzidenz wurden mit Excel anhand von ungerundeten Zahlen berechnet. In der Tabelle werden jedoch gerundete Zahlen dargestellt (67). b: Summe aus metastasierter GIST in Deutschland und metastasierter GIST in Deutschland während einer Progression. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Schritt 3: Inzidenz von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, in Deutschland für das Jahr 2019

In diesem Schritt wurden deutsche bzw. europäische Publikationen zur jährlichen Inzidenz von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, mithilfe einer Freihandsuche in Medline (PubMed) identifiziert. Die eingeschlossenen Publikationen sind in Tabelle 3-9 dargestellt.

Tabelle 3-9: Eingeschlossene Studien zur Ermittlung des Anteils von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen

Publikationen	Anteil (%) inoperabler oder metastasierter GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen	Land
Debiec-Rychter et al. 2006 (23)	0,80	Europa
Steigen et al. 2007 (71)	4,50	Norwegen
Wozniak et al. 2012 (24)	6,10	Polen
Kollar et al. 2014 (72)	5,00	Vereinigtes Königreich
Osuch et al. 2014 (73)	2,90	Polen
Palomba et al. 2020 (74)	4,04	Italien

Es wurden ausschließlich europäische Studien eingeschlossen, die den Anteil der PDGFRA-D842V-Mutation in Bezug auf inoperable oder metastasierte GIST beschreiben.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der Literatur ist beschrieben, dass der Anteil an Patienten mit einer PDGFRA-Mutation bei fortgeschrittenen Erkrankungen im Vergleich zum Anteil an Patienten mit lokalisierten Tumoren deutlich niedriger ist (11, 24-26). Aus diesem Grund wurden ausschließlich Publikationen eingeschlossen, die den Anteil von PDGFRA-D842V-Mutationen in Bezug auf inoperable oder metastasierte GIST berichten.

Der prozentuale Anteil der PDGFRA-D842V-Mutation in Bezug auf inoperable oder metastasierte GIST, wird in der Literatur mit 0,8 % (23) bis 6,1 % (24) beschrieben. Die untere Spanne von 0,8 % stammt aus einer randomisierten „European Organization for Research and Treatment of Cancer“ Phase III Studie. Drei von 377 Studienteilnehmern mit fortgeschrittenen GIST unter Behandlung mit Imatinib wiesen eine PDGFRA-D842V-Mutation auf (23). Die obere Spanne von 6,1 % basiert auf dem „Polish Clinical GIST Registry“. 49 von 378 Studienteilnehmer hatten metastasierte GIST zum Zeitpunkt der Diagnose, wobei 3 Patienten (6,1 %) eine PDGFRA-D842V-Mutation aufwiesen (24).

Für Patienten mit metastasierten oder inoperablen GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen – der Zielpopulation von Avapritinib – ergibt sich somit eine Spanne von $\leq 1 - 40$ Neuerkrankungen in Deutschland für das Jahr 2019 (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Berechnung der Inzidenz für Patienten mit metastasierten oder inoperablen GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, in Deutschland für das Jahr 2019

Inzidenz	untere Spanne ^a	obere Spanne ^a
inoperabler oder metastasierter GIST in Deutschland 2019 + metastasierter GIST während einer Progression in Deutschland 2019 ^b	22 + 21 = 43	504 + 158 = 661
inoperabler oder metastasierter GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, in Deutschland 2019	$43 \times 0,8 \% ^c = < 1$	$661 \times 6,1 \% ^c = 40$
<p>a: Die Daten zur Inzidenz wurden mit Excel anhand von ungerundeten Zahlen berechnet. In der Tabelle werden jedoch gerundete Zahlen dargestellt (67).</p> <p>b: Summe aus metastasierter GIST in Deutschland und metastasierter GIST in Deutschland während einer Progression.</p> <p>c: Der Literatur wurde entnommen, dass der Anteil an Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, zwischen 0,8 % (23) und 6,1 % (24) liegt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Inzidenz von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, in Deutschland für das Jahr 2019 – Gesetzliche Krankenversicherung (GKV)-Versicherte

Abschließend wurde der Anteil an Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen und in der GKV versichert sind in Deutschland für das Jahr 2019 berechnet. Dafür wurde der Jahresdurchschnitt aller Versicherten in der GKV von 2019 vom Bundesministerium für Gesundheit (75) sowie die Angaben der aktuellen Gesamtbevölkerung (DESTATIS, Stand: 30. Dezember 2019) herangezogen. 73.052.555 Personen bezogen auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands von 83.166.711 (87,84 %), waren durchschnittlich 2019 in der GKV versichert. Somit ergibt sich bezogen auf die GKV-Versicherten in Deutschland für das Jahr 2019 eine Inzidenz von metastasierten und inoperablen GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, von $\leq 1 - 35$ Fällen.

Tabelle 3-11: Berechnung der Inzidenz von metastasierten und inoperablen GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, in Deutschland für das Jahr 2019 – GKV-Versicherte

Inzidenz	untere Spanne ^a	obere Spanne ^a
GIST in Deutschland 2019	258	1.630
inoperabler oder metastasierter GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, in Deutschland 2019	< 1	40
inoperabler oder metastasierter GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, in Deutschland 2019 – <u>GKV-Versicherte</u> ^b	$(< 1 / 100) \times 87,84 \% = < 1$	$(40 / 100) \times 87,84 \% = 35$
<p>a: Die Daten zur Inzidenz wurden mit Excel anhand von ungerundeten Zahlen berechnet. In der Tabelle werden jedoch gerundete Zahlen dargestellt (67).</p> <p>b: Der Jahresdurchschnitt der GKV-Versicherten (73.052.555) des Jahres 2019 (75) wurde angenommen. Dies entspricht 87,84 % der Einwohnerzahl Deutschlands (66).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Angaben zur Unsicherheit der Schätzung

Wie bereits beschrieben liegen keine epidemiologischen Registerdaten zur Inzidenz der Erkrankung für Deutschland vor, weshalb die Herleitung der Inzidenz ausschließlich auf Literaturangaben beruht. Die Angaben in den identifizierten Publikationen variieren zum Teil deutlich. Die jährliche ‚rohe‘ Inzidenzrate von GIST in Europa beispielsweise deckt eine Spanne von 0,31 – 1,96 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr ab (5, 58). Ebenso sind in der Literatur Angaben für den Anteil von inoperablen oder metastasierten GIST von 8,4 % bis 30,9 % zu entnehmen (4, 5). Bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST wird ein Anteil von 0,8 % bis 6,1 % für das Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation beschrieben (23, 24).

Blueprint Medicines hat im Rahmen der Dossier-Erstellung eine Expertenbefragung durchgeführt, um eine Einschätzung zu erhalten, inwieweit die auf Basis europäischer Literatur hergeleiteten Zahlen zur jährlichen Inzidenz auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar sind. Abweichende Angaben machten die Experten bezüglich des Anteils an PDGFRA-D842V-Mutationen bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST. Zwei von drei Experten gaben an, dass der Anteil an PDGFRA-D842V-Mutationen bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren vermutlich bei ca. 1 – 2 % läge. Als Quelle wurde von einem Experten die Studien von Debiec-Rychter und Kollegen (23), Heinrich und Kollegen (76) und Reichardt und Kollegen (77) genannt. Ein Experte gab als Grund an, dass GIST (insbesondere im Magen) mit einer PDGFRA-D842V-Mutation meist einen indolenten Verlauf zeigen und somit der Anteil an Patienten mit einer PDGFRA-D842V-Mutation bei fortgeschrittenen GIST geringer als bei lokalisierten Tumoren sei (78). Die Angabe der Experten von 1 – 2 % entspricht der unteren Spanne der identifizierten europäischen Literatur, die zur Herleitung der jährlichen Inzidenz herangezogen wurde.

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass die auf Basis von europäischen Literaturangaben hergeleitete Inzidenz von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, mit einer Spanne von $\leq 1 - 40$ Neuerkrankungen in Deutschland für das Jahr 2019 überschätzt ist. Laut Meinung der Experten beträgt die jährliche Inzidenz in Deutschland ca. 10 – 20 Patienten. Unterschiede zwischen verschiedenen Ethnien, Geschlechtern oder anderen Gruppen wurden für Deutschland in der Literatur nicht beschrieben.

Herleitung der Fünf-Jahres-Prävalenz

Wie bereits beschrieben liegen keine epidemiologischen Registerdaten zur Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung für Deutschland vor. Der Nutzenbewertung von Regorafenib ist zu entnehmen, dass in der dort vom G-BA durchgeführten Recherche lediglich drei Quellen Angaben zur allgemeinen Prävalenz von GIST liefern. Die Spanne reicht von einer Prävalenz von GIST von 9,2 pro 100.000 Einwohner (43) bis 12,9 pro 100.000 Einwohner (1). Bezogen auf die Bevölkerungszahl Deutschlands entspräche das, bei aktuell 83.166.711 Einwohnern (Stand: 31. Dezember 2019) (66), ca. 7.651 – 10.729 prävalenter Patienten mit GIST im Jahr 2019. Die maximale Angabe von 12,9 Fälle pro 100.000 Einwohner stimmt in etwa mit den Angaben des aktuellen Orphanet-Reports mit einer geschätzten Prävalenz von 13 Fällen pro 100.000 Einwohner überein (79). Prävalenzangaben zu inoperablen oder metastasierten GIST sowie Angaben zum Anteil an Patienten mit einer PDGFRA-D842V-Mutation liegen nicht vor. Die Herleitung der Fünf-Jahres-Prävalenz erfolgte deshalb für das vorliegende Dossier in mehreren Schritten. Zunächst wurde die Inzidenz für die Jahre 2015 bis 2025 berechnet. Anschließend wurden die geschätzten jährlichen Überlebensraten bei Patienten unter Behandlung mit TKIs (ohne Avapritinib) auf die Ergebnisse der Inzidenz angewendet. Ausgehend vom Jahr 2015 wurde dabei eine jährliche Abnahme der Erkrankten, mit der für das jeweilige Jahr ermittelten Anzahl an Neuerkrankten summiert, um die Fünf-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2019 bis 2025 abzuschätzen.

Schritt 1: Berechnung der Inzidenz für die Jahre 2015 bis 2025

Die Angaben zur Gesamtbevölkerung Deutschlands für die Jahre 2015 bis 2019 beruhen auf Daten des DESTATIS (66). Die Angaben zur Bevölkerung von Deutschland für die Jahre 2020 bis 2025 beruhen auf einer vorausgerechneten Einwohnerzahl des DESTATIS (80).

Die Inzidenz für inoperable und metastasierte GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, wurde für die Jahre 2015 bis 2025 anhand der oben beschriebenen Herleitung berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-12 dargestellt.

Tabelle 3-12: Inzidenz von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, für die Jahre 2015 bis 2025

Stichtag	Vorausgerechnete Einwohnerzahl Deutschlands	Inzidenz inoperabler oder metastasierter GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen	
		untere Spanne	obere Spanne
31.12.2015	82.175.700 ^a	< 1	40
31.12.2016	82.521.700 ^a	< 1	40
31.12.2017	82.792.400 ^a	< 1	40
31.12.2018	83.019.200 ^a	< 1	40
31.12.2019	83.166.711 ^a	< 1	40
31.12.2020	83.389.000 ^b	< 1	40
31.12.2021	83.552.000 ^b	< 1	41
31.12.2022	83.696.000 ^b	< 1	41

Stichtag	Vorausberechnete Einwohnerzahl Deutschlands	Inzidenz inoperabler oder metastasierter GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen	
		untere Spanne	obere Spanne
31.12.2023	83.821.000 ^b	< 1	41
31.12.2024	83.927.000 ^b	< 1	41
31.12.2025	84.016.000 ^b	< 1	41

a: Die Angaben zur Gesamtbevölkerung Deutschlands für die Jahre 2015 bis 2019 beruhen auf Daten des DESTAITIS (66).
b: Die Angaben zur Gesamtbevölkerung Deutschlands für die Jahre 2020 bis 2025 beruhen auf einer vorausberechneten Einwohnerzahl (DESTAITIS, Vorausberechnung, BEV-MODELL-09, Status quo: Geburten, Lebenserwartung und Wanderungssaldo konstant (GkLkWk) (80).
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Schritt 2: Überlebensrate ab dem Zeitpunkt der Behandlung mit TKIs (ohne Avapritinib)

Bei der Berechnung der Fünf-Jahres-Prävalenz muss beachtet werden, dass Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, aufgrund der fehlenden spezifischen Therapieoptionen eine schlechte Prognose haben (11, 47, 81). In der größten retrospektiven europäischen Studie identifizierten Cassier und Kollegen insgesamt 58 Patienten, bei denen die Wirksamkeit von Imatinib evaluiert wurde. 32 Patienten wiesen fortgeschrittene GIST und eine PDGFRA-D842V-Mutation auf. Keiner der Patienten mit einer PDGFRA-D842V-Mutation zeigte ein Ansprechen auf die Therapie mit Imatinib. Das mediane Gesamtüberleben betrug bei einem 46-monatigen Follow-up 14,7 Monate (11).

Aus einer Studie von Blueprint Medicines konnten detaillierte Angaben zur Überlebensrate von Patienten mit lokal fortgeschrittenen, metastasierten oder rezidivierenden GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation, die mit unspezifischen TKIs behandelt wurden, entnommen werden. Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie (BLU-285-1002) in der Daten aus drei verschiedenen Krebszentren in den Vereinigten Staaten von Amerika gesammelt wurden, um den natürlichen Krankheitsverlauf von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation zu erheben. Eingeschlossen wurden 22 Patienten deren Erkrankung zwischen dem 1. Januar 2000 und 01. Juli 2016 diagnostiziert wurde und die zuvor aufgrund lokal fortgeschrittenerer, metastasierter oder rezidivierender GIST mit einem unspezifischen TKI behandelt wurden (82).

Die Patientenpopulation der BLU-285-1002 Studie wurden an die Zielpopulation von Avapritinib angepasst (52). Dazu wurden drei von 22 Studienteilnehmern, die Imatinib nur im adjuvanten Setting erhalten hatten und bei denen eine Therapie zur Behandlung von inoperablen oder metastasierten GIST somit nicht vorlag, von der Analyse ausgeschlossen. Die Überlebensrate wurde von Beginn der Behandlung mit TKIs bis zum Todesereignis berechnet. Es wird hierbei angenommen, dass eine Behandlung mit TKIs mit dem Zeitpunkt der Inoperabilität oder Metastasierung der GIST-Erkrankung gleichzusetzen ist. Die Überlebensrate von Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, unter Therapie mit unspezifischen TKIs ist in Tabelle 3-13 dargestellt.

Tabelle 3-13: Überlebensraten von Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, unter Behandlung mit TKIs

Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen (BLU-285-1002), unter Behandlung mit unspezifischen TKIs	
Zeit nach Start der Behandlung mit TKIs	Überlebensrate
nach 1 Jahr	0,6061
nach 2 Jahren	0,4910
nach 3 Jahren	0,1972
nach 4 Jahren	0,1604
nach 5 Jahren	0,1237
Quelle: Indirekter Vergleich für Avapritinib bei der Behandlung von GIST mit der PDGFRA-D842V-Mutation (52).	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Schritt 3: Abschätzung der Fünf-Jahres-Prävalenz von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen

Um die Entwicklung der Fünf-Jahres-Prävalenz für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, abzuschätzen wurden die jährlichen Überlebensraten unter Therapie mit unspezifischen TKIs (Tabelle 3-13) auf die Ergebnisse der Inzidenz angewendet (Tabelle 3-12).

Ausgehend vom Jahr 2015 wurde dabei eine jährliche Abnahme der Erkrankten mit der für das jeweilige Jahr ermittelten Anzahl an Neuerkrankten summiert, um die Fünf-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2019 bis 2025 zu berechnen (Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Geschätzte Entwicklung der Fünf-Jahres-Prävalenz von metastasierten und inoperablen GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen (obere Spanne), für die Jahre 2019-2025^a

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Jahr 1	40,0 ^b	24,2	19,6	7,9	6,4						
Jahr 2		40,0 ^b	24,2	19,6	7,9	6,4					
Jahr 3			40,0 ^b	24,2	19,6	7,9	6,4				
Jahr 4				40,0 ^b	24,2	19,6	7,9	6,4			
Jahr 5					40,0 ^b	24,2	19,6	7,9	6,4		
Jahr 6						40,0 ^b	24,9	20,1	8,1	6,6	
Jahr 7							41,0 ^b	24,9	20,1	8,1	6,6
Jahr 8								41,0 ^b	24,9	20,1	8,1
Jahr 9									41,0 ^b	24,9	20,1
Jahr 10										41,0 ^b	24,9
Jahr 11											41,0 ^b

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Fünf-Jahres-Prävalenz	-	-	-	-	98,2	98,2	99,8	100,3	100,5	100,6	100,6
Fünf-Jahres-Prävalenz (GKV)^c	-	-	-	-	86,1	86,1	87,5	78,9	88,1	88,2	88,2

a: Die Daten zur Fünf-Jahres-Prävalenz wurden mit Excel anhand von ungerundeten Zahlen berechnet. In der Tabelle werden jedoch gerundete Zahlen dargestellt (67).

b: Die Daten sind Tabelle 3-12 zu entnehmen. Ausgehen von diesen Angaben wurden anhand der jährlichen Überlebensrate unter Therapie mit unspezifischen TKIs (nicht Avapritinib) die Abnahme der Erkrankten in den Folgejahren berechnet.

c: Der Jahresdurchschnitt der GKV-Versicherten (73.052.555) des Jahres 2019 (75) wurde angenommen. Dies entspricht 87,84 % der Einwohnerzahl Deutschlands (66).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert

Da die untere Spanne der Inzidenz für das Jahr 2019 < 1 Patient beträgt, beträgt auch die Fünf-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2019 < 1 Patient. Für die obere Spanne ergibt sich für das Jahr 2019 eine Fünf-Jahres-Prävalenz von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, von 98 Patienten. Daraus ergibt sich eine Spanne von < 1 bis 98 prävalenten Patienten für das Jahr 2019.

Fünf-Jahres-Prävalenz von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, in Deutschland für das Jahr 2019 – GKV-Versicherte

Abschließend wurde der Anteil an Patienten mit metastasierten oder inoperablen GIST, die die PDGFRA-Mutation aufweisen und in der GKV versichert sind berechnet. Dafür wurde der Jahresdurchschnitt aller Versicherten in der GKV von 2019 vom Bundesministerium für Gesundheit (75) sowie die Angaben der aktuellen Gesamtbevölkerung (DESTATIS, Stand: 30.12.2019) herangezogen. 73.052.555 Personen bezogen auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands von 83.166.711 (87,84 %), waren durchschnittlich 2019 in der GKV versichert. Somit ergibt sich bezogen auf die GKV-Versicherten eine Fünf-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2019 von metastasierten und inoperablen GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, von < 1 bis 86 Patienten (Tabelle 3-14).

Angaben zur Unsicherheit der Schätzung

Die Fünf-Jahres-Prävalenz von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, wurde aufgrund fehlender Daten zur Prävalenz in Deutschland ausgehend von der Inzidenz berechnet. Da die auf der Basis von europäischen Literaturangaben hergeleitete jährlichen Inzidenz der Erkrankung von Experten in Bezug auf den deutschen Versorgungsalltag als überschätzt angesehen wird, ist davon auszugehen, dass diese Überschätzung auch bei der aus der Inzidenz abgeleiteten Fünf-Jahres-Prävalenz vorliegt. Laut Meinung eines Experten beträgt die Prävalenz von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, ca. 20 – 30 Patienten (78).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass davon ausgegangen wird, dass die Fünf-Jahres-Prävalenz von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, mit einem Wert von $\leq 1 - 98$ Patienten für das Jahr 2019 überschätzt ist. Unterschiede zwischen verschiedenen Ethnien, Geschlechtern oder anderen Gruppen wurden für Deutschland in der Literatur nicht beschrieben.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Zur Entwicklung der jährlichen Inzidenz und der Prävalenz von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, innerhalb der nächsten fünf Jahre liegen keine Angaben für Deutschland in der Literatur vor. Der DGHO-Leitlinie sind jedoch Angaben zu Änderungen der Erkrankungsraten für Patienten mit GIST – unabhängig von der Mutation – zu entnehmen. Laut dieser Leitlinie stiegen die altersstandardisierten Erkrankungsraten in den letzten zehn Jahren jährlich um durchschnittlich 6,8 % bei Männern und 7,9 % bei Frauen an. Dieser Anstieg ist vermutlich insbesondere auf die Änderungen der Klassifizierung und Kodierung von GIST sowie auf eine Veränderung des Bevölkerungsaufbaus mit einer Zunahme von Personen im höheren Alter und nicht durch eine tatsächliche Erhöhung des Erkrankungsrisikos zurückzuführen (3).

Veränderungen im Bevölkerungsaufbau sollten bezogen auf die Veränderungen in den nächsten fünf Jahren keinen signifikanten Einfluss auf die Prävalenz und Inzidenz in der Zielpopulation haben. Es ist zudem davon auszugehen, dass fast 20 Jahre nach der Einführung der neuen Klassifizierung und Kodierung von GIST kein weiterer starker Anstieg der Erkrankungsraten in den nächsten fünf Jahren zu erwarten ist. In der DGHO-Leitlinie wird darauf hingewiesen, dass die Bestimmung des KIT-bzw. PDGFRA-Mutationsstatus bei Patienten bei denen eine medikamentöse Therapie indiziert ist obligater Bestandteil der Diagnostik zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist (3). Da nach Aussagen von Experten der Großteil der Patienten mit GIST in einem Sarkomzentrum behandelt und dort direkt bei Diagnosestellung der Mutationsstatus bestimmt wird, ist somit nicht davon auszugehen, dass es in den nächsten Jahren aufgrund einer erhöhten Testrate zu einer signifikanten Erhöhung der jährlichen Inzidenz bzw. der Prävalenz kommt.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Blueprint Medicines von einer etwa gleichbleibenden jährlichen Inzidenz und Fünf-Jahres-Prävalenz in den nächsten fünf Jahren für Deutschland ausgeht. Somit ist, bis auf die Veränderung der Gesamtbevölkerung Deutschlands, deren Auswirkungen auf die Inzidenz und die Prävalenz in Tabelle 3-15 dargestellt ist, mit keiner wesentlichen Zunahme von Patienten in der Zielpopulation zu rechnen. Die Berechnung der Fünf-Jahres-Prognose zur jährlichen Inzidenz ist Tabelle 3-12 und die Prognose der Fünf-Jahres-Prävalenz ist Tabelle 3-14 zu entnehmen.

Tabelle 3-15: Fünf-Jahresprognosen für die jährliche Inzidenz und die Fünf-Jahres-Prävalenz in Deutschland von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen

	2021	2022	2023	2024	2025
Inzidenz inoperabler oder metastasierter GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, in Deutschland^a	< 1 – 41	< 1 – 41	< 1 – 41	< 1 – 41	< 1 – 41
Prävalenz inoperabler oder metastasierter GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, in Deutschland^b	< 1 – 100	< 1 – 100	< 1 – 100	< 1 – 101	< 1 – 101
a: Die Berechnung der Fünf-Jahres-Prognose zur Inzidenz ist Tabelle 3-12 zu entnehmen. b: Die Berechnung der Fünf-Jahres-Prognose zur Prävalenz ist Tabelle 3-14 zu entnehmen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Avapritinib (AYVAKYT®)	< 1 bis 98	< 1 bis 86

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Zielpopulation von Avapritinib

In Abschnitt 3.2.3 wird die Inzidenz und die Fünf-Jahres-Prävalenz von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, für das Jahr 2019 detailliert hergeleitet und Angaben zur Unsicherheit der Schätzung gemacht.

Inzidenz

Die Inzidenz von GIST allgemein liegt zwischen 258 und 1.630 Patienten für das Jahr 2019. Dabei treten bei 43 bis 661 Patienten inoperable oder metastasierte GIST auf. Der Anteil an inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen – was der Zielpopulation von Avapritinib entspricht – liegt laut Literaturangaben bei < 1 bis 40 inzidenter Patienten für das Jahr 2019 in Deutschland. Laut Meinung der Experten beträgt die jährliche Inzidenz in Deutschland ca. 10 – 20 Patienten. Aufgrund der von Blueprint Medicines durchgeführten Expertenbefragung ist von einer Überschätzung der auf Basis von europäischen Literaturangaben hergeleitete Inzidenz auszugehen.

Fünf-Jahres-Prävalenz

Die Fünf-Jahres-Prävalenz von Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, wurde anhand der Inzidenz und der Überlebensrate von Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST und Vorliegen der PDGFRA-D842V-Mutation unter Behandlung mit unspezifischen TKIs berechnet. Die geschätzte Fünf-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2019 liegt bei < 1 – 98 Patienten. Laut Meinung eines Experten beträgt die Prävalenz von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, ca. 20 – 30 Patienten. Da die Prävalenz basierend auf der Inzidenz hergeleitet wurde, ist auf Basis der Expertenbefragung neben der Überschätzung der jährlichen Inzidenz auch von einer Überschätzung der Fünf-Jahres-Prävalenz auszugehen.

Zusammenfassung

Es liegen keine epidemiologischen Registerdaten zur Inzidenz oder Prävalenz der Erkrankung für Deutschland vor, weshalb die Herleitung der jährlichen Inzidenz ausschließlich auf Literaturangaben beruht und die Fünf-Jahres-Prävalenz anhand der Inzidenz und der Überlebensrate von Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation unter Behandlung mit unspezifischen TKIs (nicht Avapritinib) berechnet wurde. Aufgrund der Vielzahl von Näherungen ist davon auszugehen, dass die Angaben zur jährlichen Inzidenz sowie zur Fünf-Jahres-Prävalenz möglicherweise verzerrt sind. Anhand der Ergebnisse einer Expertenbefragung kann davon ausgegangen werden, dass die Angaben der Inzidenz und Prävalenz auf Basis von europäischen Literaturangaben überschätzt ist.

Anteil der GKV-Versicherten innerhalb der Zielpopulation

Um den Anteil an Patienten mit metastasierten oder inoperablen GIST, die die PDGFRA-Mutation aufweisen und in der GKV versichert sind zu berechnen wurde der Jahresdurchschnitt aller Versicherten in der GKV von 2019 vom Bundesministerium für Gesundheit (75) sowie die Angaben der aktuellen Gesamtbevölkerung (DESTATIS, Stand: 30. Dezember 2019) herangezogen. 73.052.555 Personen bezogen auf eine Gesamtbevölkerung Deutschlands von 83.166.711 (87,84 %), waren durchschnittlich 2019 in der GKV versichert.

Um den Anteil der Patienten in der GKV zu berechnen, wurde die jährliche Inzidenz bzw. Fünf-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2019 mit dem ermittelten Anteil von Patienten, die in der GKV versichert sind (87,84 %) multipliziert.

Somit ergibt sich für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, bezogen auf den Anteil an GKV-Versicherten, eine Inzidenz von < 1 bis 35 Patienten für das Jahr 2019 und eine Fünf-Jahres-Prävalenz von < 1 bis 86 Patienten für das Jahr 2019. Es ist davon auszugehen, dass die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz möglicherweise verzerrt sind. Anhand der Ergebnisse einer Expertenbefragung kann davon ausgegangen werden, dass die Obergrenze der jährlichen Inzidenz sowie der Fünf-Jahres-Prävalenz überschätzt ist.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Avapritinib (AYVAKYT®)	Erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen.	beträchtlich	< 1 – 86 Patienten
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppe, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht der Zielpopulation. Die Zielpopulation wurde wie unter Abschnitt 3.2.3 beschrieben hergeleitet.

Das Ausmaß des Zusatznutzen wurde auf Basis der Ergebnisse der NAVIGATOR-Studie (Zulassungsstudie von Avapritinib) und unterstützend anhand eines PS-adjustierten indirekten Vergleichs und der VOYAGER-Studie bewertet (siehe Modul 4, Abschnitt 4.4).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Erstellung der Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 wurden für die Beschreibung der Erkrankung bzw. des therapeutischen Bedarfs in einer Freihandsuche relevante Publikationen identifiziert. Die Beschreibung der Zielpopulation erfolgte basierend auf den Informationen der Fachinformation von Avapritinib (7).

Zur Erstellung von Abschnitt 3.2.3 bis 3.2.5 wurde eine Freihandsuche in Medline (PubMed) durchgeführt, um Inzidenzangaben zu GIST und Anteilen an Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, zu identifizieren (Stand: 20 Juli 2020). Zusätzlich wurden Referenzlisten auf weitere relevante Publikationen untersucht. Um Anteile von Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST zu identifizieren, wurden die in einer Freihandsuche identifizierten Studien zur Inzidenz von GIST auf Angaben zu dem prozentualen Anteil untersucht. Zudem wurde die identifizierte Literatur aus der Regorafenib-Nutzenbewertung herangezogen.

Es wurden, wenn möglich, europäische Studien eingeschlossen, um eine Übertragung auf den deutschen Versorgungskontext zu ermöglichen. Publikationen wurden eingeschlossen, wenn Originaldaten vorlagen.

Die eingeschlossenen Referenzen sind in Tabelle 3-18, Tabelle 3-19 und Tabelle 3-20 dargestellt.

Tabelle 3-18: Eingeschlossene Studien zur Ermittlung der Inzidenz von GIST

Publikationen	Land	Identifiziert in
Goettsch et al. 2005 (55)	Niederlande	Regorafenib-Nutzenbewertung
Nilsson et al. 2005 (1)	Schweden	Regorafenib-Nutzenbewertung
Tryggvason et al. 2005 (56)	Island	Regorafenib-Nutzenbewertung
Mucciarini et al. 2007 (6)	Italien	Regorafenib-Nutzenbewertung
Rubio et al. 2007 (57)	Spanien	Regorafenib-Nutzenbewertung
Mazzola et al. 2008 (58)	Schweiz	Regorafenib-Nutzenbewertung
Brabec et al. 2009 (5)	Tschechische Republik und Slowakei	Regorafenib-Nutzenbewertung
Cassier et al. 2010 (25)	Frankreich	Regorafenib-Nutzenbewertung
Monges et al. 2010 (4)	Frankreich	Regorafenib-Nutzenbewertung
Ducimetiere et al. 2011 (59)	Frankreich	Regorafenib-Nutzenbewertung
Sandvik et al. 2011 (43)	Norwegen	Regorafenib-Nutzenbewertung
Mastrangelo et al. 2012 (60)	Italien, Frankreich	Freihandsuche
Stiller et al. 2013 (61)	Vereinigtes Königreich, Italien, Spanien	Freihandsuche
Ressing et al. 2018 (62)	Deutschland	Freihandsuche
Verschoor et al. 2018 (63)	Niederlande	Freihandsuche
van der Graaf et al. 2018 (64)	Niederlande	Freihandsuche
Cuccaro et al. 2020 (65)	Italien	Freihandsuche
Es wurden ausschließlich europäische Studien eingeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Tabelle 3-19: Eingeschlossene Studien zur Ermittlung des Anteils von inoperablen oder metastasierten GIST zum Zeitpunkt der Diagnose oder während einer Progression

Publikationen	Land	Identifiziert in
Nilsson et al. 2005 (1)	Schweden	Regorafenib-Nutzenbewertung
Tryggvason et al. 2005 (56)	Island	Regorafenib-Nutzenbewertung
Mucciarini et al. 2007 (6)	Italien	Regorafenib-Nutzenbewertung
Bertolini et al. 2008 (70)	Italien	Regorafenib-Nutzenbewertung
Mazzola et al. 2008 (58)	Schweiz	Regorafenib-Nutzenbewertung
Brabec et al. 2009 (5)	Tschechische Republik und Slowakei	Regorafenib-Nutzenbewertung
Cassier et al. 2010 (25)	Frankreich	Regorafenib-Nutzenbewertung
Monges et al. 2010 (4)	Frankreich	Regorafenib-Nutzenbewertung
Sandvik et al. 2011 (43)	Norwegen	Regorafenib-Nutzenbewertung
Alle Studien zur Inzidenz von GIST wurden auf Angaben bezüglich des Anteils an metastasierten oder inoperablen GIST durchsucht.		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Tabelle 3-20: Eingeschlossene Studien zur Ermittlung des Anteils von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen

Publikationen	Land	Identifiziert in
Debiec-Rychter et al. 2006 (23)	Europa	Freihandsuche
Steigen et al. 2007 (71)	Norwegen	Freihandsuche
Wozniak et al. 2012 (24)	Polen	Freihandsuche
Kollar et al. 2014 (72)	Vereinigtes Königreich	Freihandsuche
Osuch et al. 2014 (73)	Polen	Freihandsuche
Palomba et al. 2020 (74)	Italien	Freihandsuche
Es wurden ausschließlich europäische Studien eingeschlossen, die den Anteil der PDGFRA-D842V-Mutation in Bezug auf inoperable/metastasierte GIST beschreiben.		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Nilsson B, Bümbling P, Meis-Kindblom JM, Odén A, Dortok A, Gustavsson B, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era: a population-based study in western Sweden. *Cancer*. 2005;103(4):821-9.
2. Rammohan A, Sathyanesan J, Rajendran K, Pitchaimuthu A, Perumal S-K, Srinivasan U, et al. A gist of gastrointestinal stromal tumors: A review. *World journal of gastrointestinal oncology*. 2013;5(6):102.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Gastrointestinale Stromatumore (GIST), Onkopedia Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2019 [Zuletzt aktualisiert April 2019; abgerufen am 29.06.2020]; Abrufbar unter:
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/gastrointestinale-stromatumoren-gist/@@guideline/html/index.html>.
4. Monges G, Bisot-Locard S, Blay JY, Bouvier AM, Urbieta M, Coindre JM, et al. The estimated incidence of gastrointestinal stromal tumors in France. Results of PROGIST study conducted among pathologists. *Bulletin du cancer*. 2010;97(3):E16-22.
5. Brabec P, Sufliarsky J, Linke Z, Plank L, Mrhalova M, Pavlik T, et al. A whole population study of gastrointestinal stromal tumors in the Czech Republic and Slovakia. *Neoplasma*. 2009;56(5):459-64.
6. Mucciarini C, Rossi G, Bertolini F, Valli R, Cirilli C, Rashid I, et al. Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study. *BMC cancer*. 2007;7:230.
7. Blueprint Medicines (Netherlands) B.V. Fachinformation Avapritinib (AYVAKYT®) [Stand: September 2020]. 2020.
8. European Medicines Agency (EMA). Public Summary of opinion on orphan designation, Avapritinib. 2017.
9. European Medicines Agency (EMA). Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of marketing authorisation of a designated orphan medicinal product. 2020.
10. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2018;29(Supplement_4):iv68-iv78.

11. Cassier PA, Fumagalli E, Rutkowski P, Schoffski P, Van Glabbeke M, Debiec-Rychter M, et al. Outcome of patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012;18(16):4458-64.
12. Corless CL. Gastrointestinal stromal tumors: what do we know now? *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2014;27 Suppl 1:S1-16.
13. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet (London, England)*. 2013;382(9896):973-83.
14. Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. *Nature reviews Cancer*. 2011;11(12):865-78.
15. Corless CL, Schroeder A, Griffith D, Town A, McGreevey L, Harrell P, et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(23):5357-64.
16. Downs-Kelly E, Rubin BP. Gastrointestinal stromal tumors: molecular mechanisms and targeted therapies. *Pathology research international*. 2011;2011:708596.
17. Lasota J, Miettinen M. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology*. 2008;53(3):245-66.
18. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *International journal of surgical pathology*. 2002;10(2):81-9.
19. Wardelmann E, Hrychuk A, Merkelbach-Bruse S, Pauls K, Goldstein J, Hohenberger P, et al. Association of platelet-derived growth factor receptor alpha mutations with gastric primary site and epithelioid or mixed cell morphology in gastrointestinal stromal tumors. *The Journal of molecular diagnostics: JMD*. 2004;6(3):197-204.
20. Huss S, Pasternack H, Ihle MA, Merkelbach-Bruse S, Heitkotter B, Hartmann W, et al. Clinicopathological and molecular features of a large cohort of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) and review of the literature: BRAF mutations in KIT/PDGFRA wild-type GISTs are rare events. *Hum Pathol*. 2017;62:206-14.
21. Mazzocca A, Napolitano A, Silletta M, Spalato Ceruso M, Santini D, Tonini G, et al. New frontiers in the medical management of gastrointestinal stromal tumours. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2019;11:1758835919841946.
22. Antonescu CR. The GIST paradigm: lessons for other kinase-driven cancers. *The Journal of pathology*. 2011;223(2):251-61.

23. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, Schlemmer M, Hohenberger P, van Oosterom AT, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2006;42(8):1093-103.
24. Wozniak A, Rutkowski P, Piskorz A, Ciwoniuk M, Osuch C, Bylina E, et al. Prognostic value of KIT/PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours (GIST): Polish Clinical GIST Registry experience. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012;23(2):353-60.
25. Cassier PA, Ducimetiere F, Lurkin A, Ranchere-Vince D, Scoazec JY, Bringuier PP, et al. A prospective epidemiological study of new incident GISTs during two consecutive years in Rhone Alpes region: incidence and molecular distribution of GIST in a European region. *British journal of cancer*. 2010;103(2):165-70.
26. Wozniak A, Rutkowski P, Schoffski P, Ray-Coquard I, Hostein I, Schildhaus HU, et al. Tumor genotype is an independent prognostic factor in primary gastrointestinal stromal tumors of gastric origin: a european multicenter analysis based on ConticaGIST. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2014;20(23):6105-16.
27. Indio V, Astolfi A, Tarantino G, Urbini M, Patterson J, Nannini M, et al. Integrated Molecular Characterization of Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) Harboring the Rare D842V Mutation in PDGFRA Gene. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3):732.
28. Hirota S, Ohashi A, Nishida T, Isozaki K, Kinoshita K, Shinomura Y, et al. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor α gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology*. 2003;125(3):660-7.
29. von Mehren M, Joensuu H. Gastrointestinal Stromal Tumors. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(2):136-43.
30. Antonescu CR, Besmer P, Guo T, Arkun K, Hom G, Koryotowski B, et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2005;11(11):4182-90.
31. Heinrich MC, Jones RL, von Mehren M, Schöffski P, Serrano C, Kang YK, et al. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. *The Lancet Oncology*. 2020;21(7):935-46.
32. Corless CL, Heinrich MC. Molecular pathobiology of gastrointestinal stromal sarcomas. *Annual review of pathology*. 2008;3:557-86.

33. Nishida T, Blay J-Y, Hirota S, Kitagawa Y, Kang Y-K. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. *Gastric cancer: official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2016;19(1):3-14.
34. Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*. 2010;8 Suppl 2:S1-41; quiz S2-4.
35. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics. *Polish journal of pathology: official journal of the Polish Society of Pathologists*. 2003;54(1):3-24.
36. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2006;130(10):1466-78.
37. Soreide K, Sandvik OM, Soreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer epidemiology*. 2016;40:39-46.
38. Scarpa M, Bertin M, Ruffolo C, Polese L, D'Amico DF, Angriman I. A systematic review on the clinical diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *Journal of surgical oncology*. 2008;98(5):384-92.
39. Dietz C. Mein Leben mit GIST. Novartis Pharma GmbH; 2013 [Zuletzt aktualisiert 17.01.2013; abgerufen am 01.07.2020]; Abrufbar unter: <https://www.leben-mit-gist.de/node/136>.
40. Poole CD, Connolly MP, Chang J, Currie CJ. Health utility of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after failure of imatinib and sunitinib: findings from GRID, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib versus placebo. *Gastric cancer: official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2015;18(3):627-34.
41. 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). *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2009;45(2):228-47.
42. Sato K, Tanaka T, Kato N, Ishii T, Terao T, Murayama Y. Metastatic cerebellar gastrointestinal stromal tumor with obstructive hydrocephalus arising from the small intestine: a case report and review of the literature. *Case Rep Oncol Med*. 2014;2014:343178-.
43. Sandvik OM, Soreide K, Kvaloy JT, Gudlaugsson E, Soreide JA. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumours: single-institution experience and clinical presentation over three decades. *Cancer epidemiology*. 2011;35(6):515-20.

44. Lasota J, Dansonka-Mieszkowska A, Sobin LH, Miettinen M. A great majority of GISTs with PDGFRA mutations represent gastric tumors of low or no malignant potential. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 2004;84(7):874-83.
45. Lasota J, Stachura J, Miettinen M. GISTs with PDGFRA exon 14 mutations represent subset of clinically favorable gastric tumors with epithelioid morphology. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 2006;86(1):94-100.
46. Biron P, Cassier PA, Fumagalli E, Blesius A, Debiec-Rychter M, Adenis A, et al. Outcome of patients (pts) with PDGFRAD842V mutant gastrointestinal stromal tumor (GIST) treated with imatinib (IM) for advanced disease. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(15_suppl):10051-.
47. Yoo C, Ryu MH, Jo J, Park I, Ryoo BY, Kang YK. Efficacy of Imatinib in Patients with Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha-Mutated Gastrointestinal Stromal Tumors. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*. 2016;48(2):546-52.
48. Evans EK, Gardino AK, Kim JL, Hodous BL, Shutes A, Davis A, et al. A precision therapy against cancers driven by KIT/PDGFR mutations. *Science translational medicine*. 2017;9(414).
49. Schoffski P, Wozniak A, Schoffski O, van Eycken L, Debiec-Rychter M. Overcoming Cost Implications of Mutational Analysis in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors: A Pragmatic Approach. *Oncology research and treatment*. 2016;39(12):811-6.
50. Klug LR, Kent JD, Heinrich MC. Structural and clinical consequences of activation loop mutations in class III receptor tyrosine kinases. *Pharmacology & therapeutics*. 2018;191:123-34.
51. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Berechnungen zum Datenschnitt der NAVIGATOR Studie (BLU-285-1101) vom 9. März 2020. 2020.
52. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Report of the analysis: Indirect comparison for avapritinib in the treatment of gastrointestinal stromal tumors (GIST) with PDGFR α D842V mutation. 2020.
53. Orphanet: Das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs. Gastrointestinaler Stroma-Tumor. 2020 [Zuletzt aktualisiert 28.07.2020; abgerufen am 29.07.2020]; Abrufbar unter: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=10584&Disease_Disease_Search_disease_Group=GIST&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Gastrointestinal-stromal-tumor--GIST-&title=Gastrointestinal-stromal-tumor--GIST-&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=10584&Disease_Disease_Search_disease_Group=GIST&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Gastrointestinal-stromal-tumor--GIST-&title=Gastrointestinal-stromal-tumor--GIST-&search=Disease_Search_Simple).

54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Wirkstoff: Regorafenib (neues Anwendungsgebiet) nach § 2 Abs. 2 VerfO des G-BA. 2014 [Zuletzt aktualisiert 01.12.2014; abgerufen am 17.08.2020]; Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/136/>.
55. Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, Casparie M, Herings RM, Hogendoorn PC. Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: results of a nationwide study. *European journal of cancer* (Oxford, England: 1990). 2005;41(18):2868-72.
56. Tryggvason G, Gislason HG, Magnusson MK, Jonasson JG. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *International journal of cancer*. 2005;117(2):289-93.
57. Rubio J, Marcos-Gragera R, Ortiz MR, Miro J, Vilardell L, Girones J, et al. Population-based incidence and survival of gastrointestinal stromal tumours (GIST) in Girona, Spain. *European journal of cancer* (Oxford, England: 1990). 2007;43(1):144-8.
58. Mazzola P, Spitale A, Banfi S, Mazzucchelli L, Frattini M, Bordoni A. Epidemiology and molecular biology of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a population-based study in the South of Switzerland, 1999-2005. *Histology and histopathology*. 2008;23(11):1379-86.
59. Ducimetiere F, Lurkin A, Ranchere-Vince D, Decouvelaere AV, Peoc'h M, Istier L, et al. Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. *PloS one*. 2011;6(8):e20294.
60. Mastrangelo G, Coindre JM, Ducimetiere F, Dei Tos AP, Fadda E, Blay JY, et al. Incidence of soft tissue sarcoma and beyond: a population-based prospective study in 3 European regions. *Cancer*. 2012;118(21):5339-48.
61. Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirlaque MD, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *European journal of cancer* (Oxford, England: 1990). 2013;49(3):684-95.
62. Ressing M, Wardelmann E, Hohenberger P, Jakob J, Kasper B, Emrich K, et al. Strengthening health data on a rare and heterogeneous disease: sarcoma incidence and histological subtypes in Germany. *BMC public health*. 2018;18(1):235.
63. Verschoor AJ, Bovee J, Overbeek LIH, Hogendoorn PCW, Gelderblom H. The incidence, mutational status, risk classification and referral pattern of gastro-intestinal stromal tumours in the Netherlands: a nationwide pathology registry (PALGA) study. *Virchows Archiv: an international journal of pathology*. 2018;472(2):221-9.
64. van der Graaf WTA, Tielen R, Bonenkamp JJ, Lemmens V, Verhoeven RHA, de Wilt JHW. Nationwide trends in the incidence and outcome of patients with gastrointestinal stromal tumour in the imatinib era. *The British journal of surgery*. 2018;105(8):1020-7.

65. Cuccaro F, Burgio Lo Monaco MG, Rashid I, Bisceglia L, Caputo E, Melcarne A, et al. Population-based incidence of gastrointestinal stromal tumors in Puglia. *Tumori Journal*. 2020;0(0):0300891620931944.
66. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand: Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf (2015-2019). 2020 [Zuletzt aktualisiert 19.06.2020; abgerufen am 01.07.2020]; Abrufbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
67. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Berechnung von Prävalenz, Inzidenz und Zielpopulation. 2020.
68. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Basisinformationen zu GIST. 2020 [Zuletzt aktualisiert 16.12.2014; abgerufen am 17.08.2020]; Abrufbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/weitere-krebsarten/gist-informationen-fuer-patienten.html>.
69. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Gastrointestinale Stromatumore (GIST). 2020 [Zuletzt aktualisiert 18.11.2014; abgerufen am 2020 17.08.2020]; Abrufbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/gist.php#inhalt2>.
70. Bertolini V, Chiaravalli AM, Klersy C, Placidi C, Marchet S, Boni L, et al. Gastrointestinal stromal tumors--frequency, malignancy, and new prognostic factors: the experience of a single institution. *Pathology, research and practice*. 2008;204(4):219-33.
71. Steigen SE, Eide TJ, Wasag B, Lasota J, Miettinen M. Mutations in gastrointestinal stromal tumors--a population-based study from Northern Norway. *APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2007;115(4):289-98.
72. Kollar A, Maruzzo M, Messiou C, Cartwright E, Miah A, Martin-Liberal J, et al. Regorafenib treatment for advanced, refractory gastrointestinal stromal tumor: a report of the UK managed access program. *Clinical sarcoma research*. 2014;4:17.
73. Osuch C, Rutkowski P, Brzuszkiewicz K, Bylina E, Limon J, Siedlecki JA. The outcome of targeted therapy in advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) with non-exon 11 KIT mutations. *Polski przegląd chirurgiczny*. 2014;86(7):325-32.
74. Palomba G, Paliogiannis P, Sini MC, Colombino M, Casula M, Manca A, et al. KIT and PDGFRa mutational patterns in Sardinian patients with gastrointestinal stromal tumors. *European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. 2020.

75. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Jahresdurchschnitt 2019. 2019 [Zuletzt aktualisiert 14.04.2020; abgerufen am 17.08.2020]; Abrufbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf.
76. Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, Hollis D, Borden EC, Fletcher CD, et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(33):5360-7.
77. Reichardt P, Demetri GD, Gelderblom H, Rutkowski P, Im SA, Gupta S, et al. Correlation of KIT and PDGFRA mutational status with clinical benefit in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib in a worldwide treatment-use trial. *BMC cancer*. 2016;16:22.
78. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Expertenbefragung zur Epidemiologie von metastasierten und inoperablen GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation 2020.
79. Orpha.net. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. 2020 [Zuletzt aktualisiert Januar 2020; abgerufen am 17.08.2020]; Abrufbar unter: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf.
80. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Variante der Bevölkerungsvorausberechnung: BEV-MODELL-09 (Status-quo: Geburten, LE und WS konstant, GkLkWk). 2020 [Zuletzt aktualisiert 17.08.2020; abgerufen am 17.08.2020]; Abrufbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=2&levelid=1589556439954&levelid=1589556429958&step=1#abreadcrumb>.
81. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, Antonescu CR, Harlow A, Griffith D, et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(33):5352-9.
82. Blueprint Medicines Corporation. Studienprotokoll BLU-285-1002: A Retrospective Natural History Study of Patients with PDGFR α D842 Mutant Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) Previously Treated with a Kinase Inhibitor. 2016.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-29 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-16 bis Tabelle 3-29 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-21: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
zu bewertendes Arzneimittel				
Avapritinib (AYVAKYT®)	erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen (Zielpopulation)	kontinuierlich, 300 mg Avapritinib einmal täglich ^a	365	1
zweckmäßige Vergleichstherapie				
nicht zutreffend ^b				
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Gemäß Fachinformation wird Avapritinib kontinuierlich eingenommen. Die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib beträgt 300 mg oral einmal täglich. Die Dosis kann in 100-mg-Schritten auf eine Mindestdosis von 100 mg einmal täglich reduziert werden (1). Die Angaben in der Tabelle beziehen sich ausschließlich auf die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib.</p> <p>b: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit Orphan Drug-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig, weshalb an dieser Stelle ausschließlich Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind.</p> <p>Quelle: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten von Avapritinib (2)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Da es sich bei Avapritinib um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt, ist der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V belegt. Per Definition basiert die Bewertung eines Arzneimittels mit einem Orphan Drug-Status auf der Zulassungsstudie, was die Bestimmung einer zVT nicht zwingend erfordert. Daher werden im Folgenden ausschließlich Angaben zum bewertenden Arzneimittel getätigt.

Die Zielpopulation von Avapritinib – erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen – entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

Alle Angaben zum Behandlungsmodus und der Behandlungsdauer stammen aus der Fachinformation von Avapritinib. Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib 300 mg oral einmal täglich. Die Dosis sollte auf der Grundlage der Sicherheit und Verträglichkeit angepasst werden. Die Dosis kann 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). Die Angaben in Tabelle 3-21 beziehen sich auf die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-21). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
zu bewertendes Arzneimittel			
Avapritinib (AYVAKYT®)	erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA- D842V-Mutation aufweisen (Zielpopulation)	kontinuierlich, 300 mg Avapritinib einmal täglich ^a	365
zweckmäßige Vergleichstherapie			
nicht zutreffend ^b			
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Gemäß Fachinformation wird Avapritinib kontinuierlich eingenommen. Die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib beträgt 300 mg oral einmal täglich. Die Dosis kann in 100-mg-Schritten auf eine Mindestdosis von 100 mg einmal täglich reduziert werden (1). Die Angaben in der Tabelle beziehen sich ausschließlich auf die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib.</p> <p>b: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit Orphan Drug-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig, weshalb an dieser Stelle ausschließlich Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind.</p> <p>Quelle: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten von Avapritinib (2)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Die Zielpopulation von Avapritinib entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

Gemäß Fachinformation sollte die Behandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden (1). Die Behandlung erfolgt täglich und somit an 365 Tagen pro Patient und Jahr. Die Angaben in Tabelle 3-22 beziehen sich ausschließlich auf die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
zu bewertendes Arzneimittel				
Avapritinib (AYVAKYT®)	erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen (Zielpopulation)	365	300 mg ^a	Der berechnete Jahresdurchschnittsverbrauch beträgt 109.500 mg^a .
zweckmäßige Vergleichstherapie				
nicht zutreffend ^b				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>a: Gemäß Fachinformation wird Avapritinib kontinuierlich eingenommen. Die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib beträgt 300 mg oral einmal täglich. Die Dosis kann in 100-mg-Schritten auf eine Mindestdosis von 100 mg einmal täglich reduziert werden (1). Die Angaben in der Tabelle beziehen sich ausschließlich auf die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib.</p> <p>b: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit Orphan Drug-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig, weshalb an dieser Stelle ausschließlich Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind.</p> <p>Quelle: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten von Avapritinib (2)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der durchschnittliche Jahresverbrauch von Avapritinib wurde auf Basis der Fachinformation berechnet. Laut Fachinformation von Avapritinib beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib 300 mg oral einmal täglich. Die Dosis sollte auf der Grundlage der Sicherheit und Verträglichkeit angepasst werden. Die Dosis kann in 100-mg-Schritten auf eine Mindestdosis von 100 mg einmal täglich reduziert werden. Die Behandlung mit Avapritinib sollte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden (1). Die Angaben in Tabelle 3-23 beziehen sich ausschließlich auf die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib.

Der Jahresverbrauch von Avapritinib pro Patient und Jahr bezogen auf die empfohlene Anfangsdosis (300 mg Avapritinib täglich) und 365 Behandlungstagen pro Jahr berechnet sich folgendermaßen:

$$\text{Anfangsdosierung} \times \text{Behandlungstage} = \text{Jahresverbrauch pro Patient und Jahr}$$

$$300 \text{ mg} \times 365 \text{ Tage} = \mathbf{109.500 \text{ mg}}$$

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-24 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-24: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^b
zu bewertendes Arzneimittel		
Avapritinib (AYVAKYT®)	34.767,75 € 30 Filmtabletten (300 mg/Filmtablette) ^a	32.729,62 €
	34.767,75 € 30 Filmtabletten (200 mg/Filmtablette) ^a	32.729,62 €
	34.767,75 € 30 Filmtabletten (100 mg/Filmtablette) ^a	32.729,62 €
zweckmäßige Vergleichstherapie		
nicht zutreffend ^c		
<p>a: Gemäß Fachinformation wird Avapritinib kontinuierlich eingenommen. Die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib beträgt 300 mg oral einmal täglich. Die Dosis kann in 100-mg-Schritten auf eine Mindestdosis von 100 mg einmal täglich reduziert werden (1).</p> <p>b: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V [1,77 €] und Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers [2.036,36 €] nach § 130(a) SGB V.</p> <p>c: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit Orphan Drug-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig, weshalb an dieser Stelle ausschließlich Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind.</p> <p>Quelle: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten von Avapritinib (2)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Laut Fachinformation von Avapritinib beträgt die empfohlene Anfangsdosis 300 mg oral einmal täglich. Die Dosis sollte auf der Grundlage der Sicherheit und Verträglichkeit angepasst werden. Die Dosis kann in 100-mg-Schritten auf eine Mindestdosis von 100 mg einmal täglich reduziert werden. Die Behandlung mit Avapritinib sollte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden (1).

Die Angaben zur Packungsgröße sowie Preis und Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels basieren auf einer Online-Abfrage in der Lauer-Taxe[®] (Stand: 1. November 2020). Der Apothekenabgabepreis für eine Packung Avapritinib mit 30 Filmtabletten beträgt 34.767,75 € (Tabelle 3-24). Aufgrund des Direktvertriebs von Avapritinib fällt kein Großhandelszuschlag an.

Für die Berechnung der Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurde der Apothekenabgabepreis und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V zugrunde gelegt. Der gesetzliche Apothekenabschlag beträgt nach § 130 Abs. 1 SGB V für verschreibungspflichtige Präparate 1,77 €. Dazu wird der gesetzliche Herstellerabschlag von 7 % für patentgeschützte, nicht festbetragsgeregelte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers auf den Herstellerabgabepreis nach § 130a Abs. 1 SGB V berechnet (Tabelle 3-25).

Nach Berücksichtigung dieser gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte betragen die Kosten für eine Packung Avapritinib mit 30 Filmtabletten à 300 mg (entspricht der empfohlenen Anfangsdosis von Avapritinib) 32.729,62 € (Tabelle 3-24 und Tabelle 3-25). Bei der Berechnung der Kosten wurde die wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße gewählt.

Tabelle 3-25: Berücksichtige gesetzlich vorgeschriebene Rabatte bei der Berechnung der GKV-Kosten von Avapritinib

Avapritinib (AYVAKYT[®])	Berücksichtigte gesetzlich vorgeschriebene Rabatte	Kosten in Euro
30 Filmtabletten (300 mg/Filmtablette; 200 mg/Filmtablette, 100 mg/Filmtablette)	Apothekenverkaufspreis inklusive MwSt.	34.767,75 €
	Herstellerrabatt ^a	2.036,36 € = 7 % vom Herstellerabgabepreis (29.090,91 €)
	Apothekenrabatt ^b	-1,77 €
	Apothekenverkaufspreis abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte	<u>32.729,62 €</u>
a: nach § 130 Abs. 1 SGB V b: nach § 130a Abs. 1 SGB V Quelle: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten von Avapritinib (2) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
zu bewertendes Arzneimittel				
Avapritinib (AYVAKYT®)	erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen (Zielpopulation)	entfällt	entfällt	entfällt
zweckmäßige Vergleichstherapie				
nicht zutreffend ^a				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<p>a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit Orphan Drug-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig, weshalb an dieser Stelle ausschließlich Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind.</p> <p>Quelle: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten von Avapritinib (2)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

In der Fachinformation von Avapritinib werden neben der Notwendigkeit eines Schwangerschaftsausschlusses keine Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemacht (1).

Laut der Fachinformation von Avapritinib sollte eine Schwangerschaft vor der Einnahme von Avapritinib bei Frauen im gebärfähigen Alter zwingend ausgeschlossen werden (1). Das mediane Erkrankungsalter bei Diagnose von GIST allgemein beträgt 65 – 70 Jahre (3). In der Zulassungsstudie von Avapritinib (NAVIGATOR-Studie) betrug das mediane Alter zum Zeitpunkt des Screenings bei Studienteilnehmern mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, 61,5 Jahre. Es ist davon auszugehen, dass für den Großteil der Patienten, die mit Avapritinib behandelt werden, keine Kosten für einen Schwangerschaftstest anfallen. Da der Anteil an Patientinnen im deutschen Versorgungskontext, bei denen ein Schwangerschaftsausschluss erfolgen muss, nicht bestimmbar ist, werden die Kosten für einen Schwangerschaftsausschluss nicht berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-26 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
entfällt	entfällt
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In der Fachinformation von Avapritinib werden neben der Notwendigkeit eines Schwangerschaftsausschlusses keine Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemacht (1). Da der Anteil an Patientinnen im deutschen Versorgungskontext, bei denen ein Schwangerschaftsausschluss erfolgen muss, nicht bestimmbar ist, werden die Kosten für einen Schwangerschaftsausschluss nicht berücksichtigt.

Geben Sie in Tabelle 3-28 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-26 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-27 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
zu bewertendes Arzneimittel			
Avapritinib (AYVAKYT®)	erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen (Zielpopulation)	entfällt	entfällt
zweckmäßige Vergleichstherapie			
nicht zutreffend ^a			
<p>a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit Orphan Drug-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig, weshalb an dieser Stelle ausschließlich Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind.</p> <p>Quelle: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten von Avapritinib (2)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-29 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
zu bewertendes Arzneimittel					
Avapritinib (AYVAKYT®)	erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen (Zielpopulation)	398.319,42 €	entfällt	entfällt	398.319,42 €
zweckmäßige Vergleichstherapie					
nicht zutreffend ^a					
<p>a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit Orphan Drug-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig, weshalb an dieser Stelle ausschließlich Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind.</p> <p>Quelle: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten von Avapritinib (2)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Die Jahrestherapiekosten für Avapritinib für die Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, sind in der Tabelle 3-29 dargestellt. Die Zielpopulation von Avapritinib entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

Der Herstellerabgabepreis und der Apothekenverkaufspreis aus der Online-Abfrage in der Lauer-Taxe[®] (Stand: 1. November 2020) entnommen und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berücksichtigt. Weiterhin wurde für die Berechnung der Jahrestherapiekosten der empfohlenen Anfangsdosis (300 mg Avapritinib täglich) die kostengünstigste Packung berücksichtigt (30 Filmtabletten á 300 mg).

Die Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten von Avapritinib ist in der Tabelle 3-30 dargestellt. Da die Behandlung mit Avapritinib kontinuierlich erfolgt wird von 365 Behandlungstagen pro Jahr ausgegangen. Bei einer zugrundeliegenden Packungsgröße von 30 Filmtabletten pro Packung werden 12,17 Packungen pro Patient und Jahr benötigt. Unter Berücksichtigung des Apothekenverkaufspreises abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich jährlichen Arzneimittelkosten für die GKV von 398.319,42 €pro Patient (Tabelle 3-30).

Tabelle 3-30: Jährliche Arzneimittelkosten von Avapritinib pro Patient pro Jahr

Bezeichnung der Therapie	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Verbrauch Avapritinib in Packungen pro Jahr	Arzneimittelkosten Avapritinib pro Patient pro Jahr in Euro
zu bewertendes Arzneimittel			
Avapritinib (AYVAKYT [®])	32.729,62 €	12,17 (365 Tage pro Jahr/30 Filmtabletten pro Packung)	398.319,42 € (12,17 Packungen× 32.729,62 €)
zweckmäßige Vergleichstherapie			
nicht zutreffend ^a			
<p>a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit Orphan Drug-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig, weshalb an dieser Stelle ausschließlich Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind.</p> <p>Quelle: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten von Avapritinib (2)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

In der Fachinformation von Avapritinib werden neben der Notwendigkeit eines Schwangerschaftsausschlusses keine Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemacht (1). Da der Anteil an Patientinnen im deutschen Versorgungskontext, bei denen ein Schwangerschaftsausschluss erfolgen muss, nicht bestimmbar ist, werden die Kosten für einen Schwangerschaftsausschluss nicht berücksichtigt. Daher entsprechen die jährlichen Arzneimittelkosten den jährlichen Therapiekosten von 398.319,42 €pro Patient (Tabelle 3-29).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungssituation und Patientenpräferenz

Avapritinib ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, indiziert (1). Neben Avapritinib stehen für diese Indikation derzeit keine wirksamen Arzneimittel zur Verfügung. Es ist deshalb davon auszugehen, dass aufgrund fehlender Therapiealternativen im Anwendungsgebiet von Avapritinib ein Großteil der Patienten mit Avapritinib behandelt werden wird.

Laut Abschnitt 3.2.3 beträgt die geschätzte Anzahl prävalenter Patienten in der GKV innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht, < 1 bis 86 Patienten.

Kontraindikationen

Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST sind bereits in einem fortgeschrittenen Stadium einer Krebserkrankung und basierend auf der Grundlage, dass die Erkrankung häufig im fortgeschrittenen Alter auftritt (3), kann davon ausgegangen werden, dass Kontraindikationen eine Therapie mit Avapritinib bei einigen Patienten unmöglich machen. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Kriterien Stadium C), schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium wird eine Therapie mit Avapritinib laut Fachinformation nicht empfohlen (1). Eine Überempfindlichkeit gegenüber Inhaltsstoffen von Avapritinib stellt laut Fachinformation eine Kontraindikation dar (1). Da keine Angaben zur Häufigkeit der Kontraindikationen vorliegen, kann nicht eingeschätzt werden, wie sich Kontraindikationen auf die Größe der Zielpopulation auswirken.

Therapieabbrüche

Daten zu Therapieabbrüchen liegen für den deutschen Versorgungsalltag nicht vor, weshalb Angaben aus der Zulassungsstudie von Avapritinib herangezogen werden. Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts der NAVIGATOR-Studie (9. März 2020) hatten 42,9 % der Patienten mit einer Anfangsdosis von 300 mg Avapritinib die Therapie dauerhaft abgebrochen. Gründe für den Abbruch waren bei zwei Studienteilnehmern (7,1 %) eine Progression der Erkrankung, bei einem Studienteilnehmer (3,6 %) die Entscheidung eines Prüfarztes und bei neun Studienteilnehmern (32,1 %) Nebenwirkungen unter Behandlung mit Avapritinib. Bei fünf der neun Studienteilnehmer (17,9 %) wurden die Nebenwirkungen als behandlungsbedingt eingestuft (4). Diese Studienergebnisse erlauben jedoch keine verlässliche Abschätzung der Therapieabbrüche im tatsächlichen Versorgungsalltag in Deutschland, weshalb diese Daten nicht berücksichtigt werden.

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Es ist davon auszugehen, dass die Versorgung mit Avapritinib ausschließlich ambulant erfolgt, da das Arzneimittel in Tablettenform durch den Patienten selbst eingenommen wird. Somit wird mit einem Anteil von 100 % im ambulanten Versorgungsbereich gerechnet.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Derzeitig steht für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, keine wirksame Therapie außer Avapritinib zur Verfügung, weshalb davon ausgegangen werden kann, dass der Großteil der Patienten in der Zielpopulation mit Avapritinib behandelt werden wird.

Aussagen zu dem genauen Anteil an Patienten, die aufgrund von Kontraindikationen oder Abbrüchen der Therapie nicht mit Avapritinib behandelt werden können, können nicht getroffen werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die in Abschnitt 3.3 dargestellte Kostenberechnung basiert auf einer Online-Abfrage zum aktuellen Herstellerabgabepreis und dem Apothekenverkaufspreis von Avapritinib in der Lauer-Taxe[®] (Stand: 1. November 2020). Die Angaben zum Behandlungsschema und der Dosierung wurden aus der Fachinformation von Avapritinib entnommen (1).

Die Berechnungen der Kosten unter Einbezug aller gesetzlich vorgeschrieben Rabatte aus der Arzneimittelpreisverordnung wurden in Microsoft Excel durchgeführt und auf zwei Nachkommastellen gerundet (2).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Blueprint Medicines (Netherlands) B.V. Fachinformation Avapritinib (AYVAKYT[®]) [Stand: September 2020]. 2020.
2. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten von Avapritinib. 2020.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Gastrointestinale Stromatumore (GIST), Onkopedia Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2019 [Zuletzt aktualisiert April 2019; abgerufen am 29.06.2020]; Abrufbar unter:
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/gastrointestinale-stromatumoren-gist/@@guideline/html/index.html>.
4. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Berechnungen zum Datenschnitt der NAVIGATOR Studie (BLU-285-1101) vom 9. März 2020. 2020.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen sind der Fachinformation von Avapritinib (Stand: September 2020) entnommen (1).

Anforderungen an die Diagnostik

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

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

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

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Die Haltbarkeit beträgt zwei Jahre.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

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

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

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

Versäumte Dosen

Wenn eine Dosis Avapritinib versäumt wurde, sollte der Patient die verpasste Dosis nachholen, es sei denn, die nächste geplante Dosis erfolgt innerhalb von acht Stunden. Wenn die Dosis nicht mindestens acht Stunden vor der nächsten Dosis eingenommen wurde, sollte diese Dosis ausgelassen werden und der Patient die Behandlung mit der nächsten geplanten Dosis wieder aufnehmen.

Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen

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

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

Empfohlene Dosisanpassungen sind in Tabelle 1 der Fachinformation angegeben.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Für Patienten im Alter von 65 Jahren und älter wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Leberfunktionsstörung

Für Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin unterhalb der oberen Normgrenze (ONG) und Aspartat-Aminotransferase (AST) > ONG oder Gesamtbilirubin über 1 bis 1,5 x ONG und jegliche AST) und für Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin über 1,5 bis 3,0 x ONG und jegliche AST) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Avapritinib wurde bei Patienten mit schwerer (Child-Pugh Klasse C) Leberfunktionsstörung nicht untersucht und daher kann die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen werden.

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit leichter und moderater Nierenfunktionsstörung [Kreatinin-Clearance (CLcr) 30 – 89 ml/min, mittels Cockcroft-Gault geschätzt] wird keine Dosisanpassung empfohlen. Da Avapritinib für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CLcr 15 – 29 ml/min) oder Nierenerkrankung im Endstadium (CLcr <15 ml/min) nicht untersucht wurde, kann seine Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Nierenerkrankung im Endstadium nicht empfohlen werden.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Avapritinib ist zum Einnehmen.

Die Tabletten sollten mindestens eine Stunde vor oder mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit auf nüchternen Magen eingenommen werden.

Die Patienten sollten die Tablette(n) als Ganzes mit einem Glas Wasser schlucken.

Überdosierung

Symptome

In klinischen Studien mit Avapritinib wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Die klinisch untersuchte maximale Dosis von Avapritinib beträgt 600 mg oral einmal täglich. Die bei dieser Dosis beobachteten Nebenwirkungen stimmten dem Sicherheitsprofil bei 300 oder 400 mg einmal täglich überein.

Behandlung

Es gibt kein bekanntes Gegenmittel für eine Avapritinib-Überdosierung. Im Fall einer vermuteten Überdosierung sollte die Gabe von Avapritinib unterbrochen werden und es sollten unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Aufgrund des großen Verteilungsvolumens von Avapritinib und der hohen Proteinbindung ist es unwahrscheinlich, dass eine Dialyse zu einer signifikanten Entfernung von Avapritinib führt.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

Blutungen

Avapritinib wurde bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST mit einer erhöhten Inzidenz hämorrhagischer Ereignisse, einschließlich schwerwiegender und schwerer Ereignisse, wie gastrointestinalen, Leber-, Tumor- und intrakraniellen Blutungen, in Verbindung gebracht. Gastrointestinale Blutungen waren die am häufigsten berichteten hämorrhagischen Ereignisse während der Behandlung mit Avapritinib.

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

Intrakranielle Blutung

Schwerwiegende Nebenwirkungen einer intrakraniellen Blutung wurden bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die Avapritinib erhielten, berichtet. Der genaue Mechanismus ist unbekannt.

Vor Beginn mit Avapritinib sollte das Risiko einer intrakraniellen Blutung bei Patienten mit Risikofaktoren wie schwerer Thrombozytopenie und bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer intrakraniellen Blutung, wie z. B. Patienten mit einem Gefäßaneurysma oder einer Vorgeschichte einer intrakraniellen Blutung innerhalb des letzten Jahres, einer Vorgeschichte eines zerebrovaskulären Ereignisses oder einer transitorischen ischämischen Attacke sorgfältig geprüft werden. Patienten, bei denen während der Behandlung mit Avapritinib klinisch relevante neurologische Anzeichen und Symptome (z. B. starke Kopfschmerzen, Sehstörungen, Somnolenz oder fokale Schwäche) auftreten, sollten unverzüglich ihr medizinisches Fachpersonal informieren. Die zerebrale Bildgebung mittels MRT oder CT kann nach Ermessen des Arztes auf Grund der Schwere der klinischen Manifestation durchgeführt werden.

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

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

Kognitive Auswirkungen

Bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die Avapritinib erhalten, kann es zu kognitiven Auswirkungen kommen. Dazu gehören Gedächtnisstörungen, kognitive Störungen, Verwirrheitszustände und Enzephalopathie. Der Mechanismus der kognitiven Auswirkungen ist nicht bekannt.

Es wird empfohlen, dass Patienten auf Anzeichen und Symptome von kognitiven Ereignissen wie neue oder verstärkte Vergesslichkeit, Verwirrung oder Schwierigkeiten mit der kognitiven Funktionsfähigkeit klinisch überwacht werden. Patienten sollten ihr medizinisches Fachpersonal sofort benachrichtigen, wenn sie neue oder sich verschlechternde kognitive Symptome feststellen. Bei Patienten mit beobachteten kognitiven Auswirkungen im Zusammenhang mit der Behandlung mit Avapritinib sollte die empfohlene Dosisanpassungen in Tabelle 1 der Fachinformation von Avapritinib befolgt werden. In klinischen Studien verbesserten Dosisreduktionen oder Dosisunterbrechungen kognitive Auswirkungen Grad ≥ 2 im Vergleich zu keinen Maßnahmen.

Flüssigkeitsretention

Über das Auftreten einer Flüssigkeitsretention, einschließlich schwerer Fälle von lokalisiertem Ödem (Gesichts-, periorbitales oder peripheres Ödem und/oder Pleuraergüsse) oder generalisierter Ödeme wurde bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST unter Avapritinib mit einer Häufigkeitskategorie von mindestens häufig berichtet. Über andere lokalisierte Ödeme (Kehlkopfödem und/oder Perikardergüsse) wurde gelegentlich berichtet.

Daher wird empfohlen, Patienten auf diese Nebenwirkungen hin zu untersuchen, einschließlich einer regelmäßigen Beurteilung des Gewichts und der Atemwegssymptome. Eine unerwartet schnelle Gewichtszunahme oder Atemwegssymptome, die auf eine Flüssigkeitsretention hindeuten, sollten sorgfältig untersucht werden und es sollten eine geeignete unterstützende Versorgung und therapeutische Maßnahmen, wie z. B. Diuretika, eingesetzt werden.

QT-Intervall-Verlängerung

Eine Verlängerung des QT-Intervalls wurde bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST unter Avapritinib in klinischen Studien beobachtet. Eine Verlängerung des QT-Intervalls kann zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien, einschließlich Torsade de pointes, führen. Avapritinib sollte mit Vorsicht bei Patienten mit bekannter Verlängerung des QT-Intervalls oder einem bestehenden Risiko einer Verlängerung des QT-Intervalls (z. B. aufgrund von begleitenden Arzneimitteln, vorbestehender Herzerkrankung und/oder Elektrolyststörungen) eingesetzt werden. Die gleichzeitige Anwendung mit moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren sollte aufgrund des erhöhten Risikos für Nebenwirkungen, einschließlich einer Verlängerung des QT-Intervalls und verwandter Arrhythmien, vermieden werden. Siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Avapritinib bzgl. Anweisungen zur Dosisanpassung, wenn sich eine gleichzeitige Anwendung mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren nicht vermeiden lässt.

Eine intervallmäßige Beurteilung der QT-Zeit mittels EKG sollte in Betracht gezogen werden, wenn Avapritinib gleichzeitig mit Arzneimitteln eingenommen wird, die das QT-Intervall verlängern können.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Durchfall, Übelkeit und Erbrechen waren die am häufigsten berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST. Zur unterstützenden Versorgung bei behandlungsbedürftigen gastrointestinalen Nebenwirkungen können Arzneimittel mit antiemetischen, antidiarrhoischen oder antaziden Eigenschaften gehören. Der Hydratationszustand von Patienten, bei denen gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten, muss genau überwacht und gemäß der klinischen Standardpraxis behandelt werden.

Laboruntersuchungen

Die Behandlung mit Avapritinib bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST ist mit Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie assoziiert. Während der Behandlung mit Avapritinib sollte regelmäßig ein großes Blutbild durchgeführt werden.

Die Behandlung mit Avapritinib ist bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST mit Erhöhungen von Bilirubin und Lebertransaminasen assoziiert. Die Leberfunktion (Transaminasen, Bilirubin) sollte bei Patienten, die Avapritinib erhalten, regelmäßig überwacht werden.

CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren

Die gleichzeitige Verabreichung mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden, da dies die Plasmakonzentration von Avapritinib erhöhen kann. Die gleichzeitige Verabreichung mit starken CYP3A-Induktoren sollte vermieden werden, da hierdurch möglicherweise die Plasmakonzentration von Avapritinib sinkt.

Lichtempfindlichkeitsreaktion

Die Exposition gegenüber direktem Sonnenlicht sollte wegen des mit Avapritinib verbundenen Phototoxizitätsrisikos vermieden oder minimiert werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, Maßnahmen wie Schutzkleidung und Sonnenschutz mit hohem Lichtschutzfaktor zu verwenden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, das heißt, es ist nahezu „natriumfrei“.

Weitere Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollten darüber informiert werden, dass Avapritinib den Fetus schädigen kann.

Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Avapritinib-Behandlung bestimmt werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis zu einem Monat nach der letzten Dosis mit Avapritinib eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Die Patientinnen sollte angewiesen werden, umgehend ihren Arzt zu kontaktieren, wenn sie während der Einnahme von Avapritinib schwanger werden oder eine Schwangerschaft vermuten.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Avapritinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt.

Die Anwendung von Avapritinib während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Wenn Avapritinib während der Schwangerschaft verwendet wird oder wenn die Patientin während der Einnahme von Avapritinib schwanger wird, sollte die Patientin bezüglich des potenziellen Risikos für den Fetus aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Avapritinib/Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen sollte während der Behandlung mit Avapritinib und für zwei Wochen nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen zu den Auswirkungen von Avapritinib auf die Fertilität der Patienten vor. In einer Fertilitätsstudie mit Ratten wurden keine relevanten Wirkungen auf die Fertilität beobachtet.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Avapritinib kann Nebenwirkungen wie z. B. kognitive Auswirkungen hervorrufen, die die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können.

Die Patienten sollten auf das Potenzial für Nebenwirkungen aufmerksam gemacht werden, die ihre Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen. Patienten, bei denen diese Nebenwirkungen auftreten, sollten besonders vorsichtig sein, wenn sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Wirkstoffe, die Auswirkungen auf Avapritinib haben können

Starke und moderate CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Verabreichung von Avapritinib mit einem starken CYP3A-Inhibitor erhöhte die Avapritinib-Plasmakonzentrationen und kann zu verstärkten Nebenwirkungen führen. Die gleichzeitige Verabreichung von Itraconazol (200 mg zweimal täglich am Tag 1, gefolgt von 200 mg einmal täglich über 13 Tage) mit einer einmaligen Dosis von 200 mg Avapritinib an Tag 4, erhöhte bei gesunden Probanden die maximale Konzentration Avapritinib- C_{max} um das 1,4-Fache und die AUC_{0-inf} um das 4,2-Fache im Vergleich zu einer allein verabreichten Dosis von 200 mg Avapritinib.

Die gleichzeitige Anwendung von Avapritinib mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren (wie z. B. Antimykotika einschließlich Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol; bestimmte Makrolide wie Erythromycin, Clarithromycin und Telithromycin; Wirkstoffe zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus/erworbene Immunschwächesyndrom [HIV/AIDS] wie Cobicistat, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir und Saquinavir; sowie Conivaptan gegen Hyponatriämie und Boceprevir zur Behandlung von Hepatitis) einschließlich Grapefruit oder Grapefruitsaft sollten vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung mit einem moderaten CYP3A-Inhibitor nicht vermieden werden kann, sollte die Anfangsdosis von Avapritinib von 300 mg oral einmal täglich auf 100 mg oral einmal täglich reduziert werden.

Starke und moderate CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Verabreichung von Avapritinib mit einem starken CYP3A-Induktor verringerte die Avapritinib-Plasmakonzentrationen und kann zu einer verminderten Wirksamkeit von Avapritinib führen. Die gemeinsame Verabreichung von Rifampin (600 mg einmal täglich über 18 Tage) mit einer einmaligen Dosis von 400 mg Avapritinib an Tag 9 verminderte bei gesunden Probanden die Avapritinib- C_{\max} um 74 % und die $AUC_{0-\infty}$ um 92 %, im Vergleich zu einer allein verabreichten Dosis von 400 mg Avapritinib. Die gleichzeitige Verabreichung von Avapritinib mit starken und moderaten CYP3A-Induktoren (z. B. Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital, Fosphenytoin, Primidon, Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Dabrafenib, Nafcillin oder *Hypericum perforatum*, auch bekannt als Johanniskraut) sollte vermieden werden.

Auswirkungen von Avapritinib auf andere Wirkstoffe

In vitro-Studien haben gezeigt, dass Avapritinib ein direkter Inhibitor von CYP3A und ein zeitabhängiger Inhibitor von CYP3A ist. Daher könnte Avapritinib das Potenzial haben, die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A sind, zu erhöhen.

In-vitro-Studien haben darauf hingewiesen, dass Avapritinib ein Induktor von CYP3A ist. Daher könnte Avapritinib das Potenzial haben, die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A sind, zu vermindern.

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Avapritinib mit CYP3A-Substraten mit engem therapeutischem Index ist Vorsicht geboten, da ihre Plasmakonzentrationen verändert werden können.

Avapritinib ist *in vitro* ein Inhibitor von P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K und BSEP. Daher hat Avapritinib das Potenzial, die Konzentrationen von gleichzeitig verabreichten Substraten dieser Transporter zu verändern.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die vorliegenden Angaben sind Anhang II (B – C) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels („Summary of Product Characteristics“, SmPC) entnommen (2).

B. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports, PSURs)

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Abs. 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage [„European Union reference dates“ (EURD)-Liste] – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen („Marketing Authorisation Holder“, MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Genehmigung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben sind Anhang II (Punkt D) der SmPC entnommen (2).

D. Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

Risikomanagement-Plan („Risk Management Plan“, RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen („Marketing Authorisation Holder“, MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die EMA
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Einreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Abschnitt V („Risk Minimisation Measures“) des Risk-Management-Plans (RMP) sind in Tabelle V-1 die empfohlenen risikominimierenden Maßnahmen zusammengefasst (3). Diese Angaben sind in Tabelle 3-31 dargestellt.

Für die durch die Behandlung entstehenden Risiken werden ausschließlich routinemäßige risikominimierende Maßnahmen empfohlen, so dass keine weiteren zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen definiert wurden.

Tabelle 3-31: EU-Risk-Management-Plan – vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlung für die Risikominimierung	
	routinemäßige	zusätzliche
intrakranielle Blutungen (z. B. intrakranielle Blutungen, Hirnblutungen und subdurale Hämatome)	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitt 2 und 4 <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Empfehlung an den Arzt, eine Bildgebung des Gehirns mittels MRT oder CT durchzuführen, wenn der Patient klinisch relevante neurologische Symptome (z. B. starke Kopfschmerzen, Sehstörungen, Schläfrigkeit oder fokale Schwäche) aufweist, ist in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4 der Packungsbeilage enthalten. Die Empfehlung, die Behandlung dauerhaft abzubrechen, wenn eine intrakranielle Blutung jeglichen Grades auftritt, ist in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation enthalten. Die Empfehlung, die Behandlung vorübergehend abzubrechen und den behandelnden Arzt zu kontaktieren, wenn der Patient Symptome wie starke Kopfschmerzen, Sehstörungen, starke Schläfrigkeit oder starke Schwäche auf einer Körperseite (Anzeichen für Hirnblutung) verspürt, ist in Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthalten. <p>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> eingeschränkte ärztliche Verschreibung 	-
kognitive Effekte (z. B. Gedächtnisstörungen, kognitive Störungen, Verwirrheitszustand und Enzephalopathie)	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4, 4.7 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitt 2 und 4 <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Empfehlung für eine Dosisanpassung bei Effekten der Grade 1 bis 3, ist in den Abschnitten 4.2 der Fachinformation enthalten. Die Empfehlung, die Therapie dauerhaft abzubrechen, wenn kognitive Effekte vom Schweregrad 4 auftreten, ist in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten. <p>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> eingeschränkte ärztliche Verschreibung 	-
Arzneimittel-Wechselwirkungen mit moderaten oder starken CYP3A-Inhibitoren oder Induktoren	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4, 4.5 und 5.2 Packungsbeilage Abschnitt 2 	

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlung für die Risikominimierung	
	routinemäßige	zusätzliche
	<p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn die gleichzeitige Einnahme mit einem moderaten CYP3A-Inhibitor nicht vermieden werden kann, sollte die Anfangsdosis von Avapritinib von 300 mg oral einmal täglich auf 100 mg oral einmal täglich reduziert werden, wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation angegeben. <p>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen: eingeschränkte ärztliche Verschreibung</p>	
Herztoxizität, einschließlich QT-Verlängerung	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.4, 4.8 und 5.1 • Packungsbeilage Abschnitt 2 und 4 <p>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eingeschränkte ärztliche Verschreibung 	-
embryofötale Toxizität	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.6 und 5.3 • Packungsbeilage Abschnitt 2 <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Empfehlung für Patientinnen mit Reproduktionspotenzial während der Behandlung und für einen Monat nach der letzten Dosis von Avapritinib eine wirksame Verhütung zu verwenden, ist in Abschnitt 4.6 der Fachinformation und in Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthalten. <p>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eingeschränkte ärztliche Verschreibung 	-
Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.2 und 5.2 <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine <p>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eingeschränkte ärztliche Verschreibung 	
Arzneimittel-Wechselwirkungen mit CYP3A Substraten	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.5 und 5.2 • Packungsbeilage Abschnitt 2 	

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlung für die Risikominimierung	
	routinemäßige	zusätzliche
	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen: keine	
Quelle: EU-Risk-Management Plan für Avapritinib (3). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Informationsquelle für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 dienten die aktuelle Fachinformation von Avapritinib (1), der EU-Risk-Management-Plan (3) und Anhang II der SmPC des Arzneimittels (2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Blueprint Medicines (Netherlands) B.V. Fachinformation Avapritinib (AYVAKYT®) [Stand: September 2020]. 2020.
2. Blueprint Medicines (Netherlands) B.V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2020.
3. Blueprint Medicines Corporation. EU-Risk-Management Plan for Avapritinib. 2020.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-32 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-32 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-32: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Mutationsstatus	Abschnitt 4.2 „Die Patientenauswahl für die Behandlung von inoperablen oder metastasierten GIST mit der PDGFRA-D842V-Mutation <u>sollte</u> auf einer validierten Testmethode beruhen.“	ja
2	Überwachung der Gerinnungsparameter	Abschnitt 4.4 „Avapritinib wurde bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST mit einer erhöhten Inzidenz hämorrhagischer Ereignisse, einschließlich schwerwiegender und schwerer Ereignisse, wie gastrointestinalen, Leber-, Tumor- und intrakraniellen Blutungen, in Verbindung gebracht.“ „Die routinemäßige Überwachung auf hämorrhagische Ereignisse <u>sollte</u> eine körperliche Untersuchung beinhalten und Blutbild und Gerinnungsparameter sollten überwacht werden, insbesondere bei	nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Patienten mit Blutungsneigung und bei Patienten, die mit Antikoagulantien (z. B. Warfarin und Phenprocoumon) oder anderer Begleitmedikation, die das Blutungsrisiko erhöhen, behandelt werden.“	
3	zerebrale Bildgebung mittels MRT oder CT	<p>Abschnitt 4.4</p> <p>„Schwerwiegende Nebenwirkungen einer intrakraniellen Blutung wurden bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die Avapritinib erhielten, berichtet.“</p> <p>„Patienten, bei denen während der Behandlung mit Avapritinib klinisch relevante neurologische Anzeichen oder Symptome (z. B. starke Kopfschmerzen, Sehstörungen, Somnolenz oder fokale Schwäche) auftreten, sollten unverzüglich ihr medizinisches Fachpersonal informieren. Die zerebrale Bildgebung mittels MRT oder CT <u>kann</u> nach dem Ermessen des Arztes auf Grund der Schwere der klinischen Manifestation durchgeführt werden.“</p>	nein
4	Überwachung der kognitiven Funktionsfähigkeit	<p>Abschnitt 4.4</p> <p>„Bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die Avapritinib erhalten, kann es zu kognitiven Auswirkungen kommen“</p> <p>„Es <u>wird empfohlen</u>, dass Patienten auf Anzeichen und Symptome von kognitiven Ereignissen wie neue oder verstärkte Vergesslichkeit, Verwirrung oder Schwierigkeiten mit der kognitiven Funktionsfähigkeit klinisch überwacht werden.“</p>	nein
5	Überwachung der Flüssigkeitsretention	<p>Abschnitt 4.4</p> <p>„Über das Auftreten einer Flüssigkeitsretention, einschließlich schwerer Fälle von lokalisiertem Ödem (Gesichts-, periorbitales oder peripheres Ödem und/oder Pleuraergüsse) oder generalisierter Ödeme wurde bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST unter Avapritinib mit einer Häufigkeitskategorie von mindestens häufig berichtet. Über andere lokalisierte Ödeme (Kehlkopfödem</p>	nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>und/oder Perikardergüsse) wurde gelegentlich berichtet.“</p> <p>„Daher <u>wird empfohlen</u>, Patienten auf diese Nebenwirkungen hin zu untersuchen, einschließlich einer regelmäßigen Beurteilung des Gewichts und der Atemwegssymptome. Eine unerwartet schnelle Gewichtszunahme oder Atemwegssymptome, die auf eine Flüssigkeitsretention hindeuten, sollten sorgfältig untersucht werden und es sollten eine geeignete unterstützende Versorgung und therapeutische Maßnahmen, wie z. B. Diuretika, eingesetzt werden.“</p>	
6	Intervallmäßige Beurteilung der QT-Zeit mittels EKG	<p>Abschnitt 4.4</p> <p>„Eine Verlängerung des QT-Intervalls wurde bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST unter Avapritinib in klinischen Studien beobachtet.“</p> <p>„Eine intervallmäßige Beurteilung der QT-Zeit mittels EKG <u>sollte</u> in Betracht gezogen werden, wenn Avapritinib gleichzeitig mit Arzneimitteln eingenommen wird, die das QT-Intervall verlängern können.“</p>	nein
7	Behandlung von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<p>Abschnitt 4.4</p> <p>„Durchfall, Übelkeit und Erbrechen waren die am häufigsten berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST.“</p> <p>„Zur unterstützenden Versorgung bei behandlungsbedürftigen gastrointestinalen Nebenwirkungen <u>können</u> Arzneimittel mit antiemetischen, antidiarrhoischen oder antaziden Eigenschaften gehören. Der Hydratationszustand von Patienten, bei denen gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten, <u>muss</u> genau überwacht und gemäß der klinischen Standardpraxis behandelt werden.“</p>	nein
8	Blutbild	<p>Abschnitt 4.4</p> <p>„Die Behandlung mit Avapritinib bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST ist mit Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie assoziiert. Während der Behandlung mit</p>	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Avapritinib <u>sollten</u> regelmäßig ein großes Blutbild durchgeführt werden“ Abschnitt 4.4 „Die Behandlung mit Avapritinib ist bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST mit Erhöhungen der Bilirubin- und Lebertransaminasen assoziiert. Die Leberfunktion (Transaminasen, Bilirubin) <u>sollte</u> bei Patienten, die Avapritinib erhalten, regelmäßig überwacht werden.“	
9	Ausschluss einer Schwangerschaft	Abschnitt 4.6 „Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter <u>muss</u> vor Beginn der Avapritinib-Behandlung bestimmt werden.“	ja
Quelle: Fachinformation von Avapritinib (1). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: September 2020 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-32, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-32 bei.

Es liegen keine zwingend erforderlichen Leistungen vor, die bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen einheitlichen Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen (EBM) abgebildet sind.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

EBM Stand: 3. Quartal 2020 (2).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die

Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Blueprint Medicines (Netherlands) B.V. Fachinformation Avapritinib (AYVAKYT®) [Stand: September 2020]. 2020.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 3. Quartal 2020. 2020.