

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

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

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Avapritinib

Dossierbewertung vom 1. Februar 2021

Datum des Amendments: 25. März 2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung	5
3 Liste der verwendeten Quellen	6
4 Ergebnisse	6
4.1 Charakterisierung der Studienpopulation	6
4.2 Mortalität	8
5 Zusammenfassung	9
Referenzen	10

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Personen mit Begleitmedikation mit Inzidenz $\geq 20\%$ in der Studie NAVIGATOR, Sicherheitspopulation ¹⁾ , Datenschnitt 9. März 2020.....	6
Tabelle 2:	Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie NAVIGATOR zum finalen Datenschnitt 29. Januar 2021, Sicherheitspopulation ¹⁾	8

Abkürzungsverzeichnis

ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIST	Gastrointestinale(r) Stromatumor(e)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan Meier
MTD	Maximum tolerated dose
N	Anzahl
PDGFRa	Platelet-derived growth factor receptor alpha (Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RP2D	Recommended Phase-II Dose
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung

1 Hintergrund

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

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha-(PDGFRa)-D842V-Mutation aufweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 13. Oktober 2020 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die Studie NAVIGATOR (BLU-285-1101) für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine einarmige, multizentrische, internationale Phase-I/II-Studie. Ziel der Dosisescalationsstudie ist es, die Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und präliminäre Wirksamkeit von Avapritinib bei Patientinnen und Patienten mit GIST und anderen rezidivierten oder refraktären soliden Tumoren zu untersuchen. Die Studie besteht aus 2 Teilen, der Dosisescalationsphase (Teil I) und der Expansionsphase (Teil II). Im Teil I wurde die maximal verträgliche Dosis („Maximum Tolerated Dose“, MTD) und die empfohlene Dosis für die Phase-II-Studie („Recommended Phase-II Dose“, RP2D) bestimmt. Teil II diente der Gewinnung von Informationen zur Sicherheit, Verträglichkeit und klinischen Wirksamkeit von Avapritinib bezüglich der festgelegten Startdosis von Avapritinib (RP2D). Für die Nutzenbewertung waren Patientinnen und Patienten aus beiden Teilen der Studie NAVIGATOR relevant (n = 28).

Die Nutzenbewertung wurde am 1. Februar 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 9. März 2021 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Mit der schriftlichen Stellungnahme legt der pU Auswertungen zum Gesamtüberleben des finalen Datenschnitts am 29. Januar 2021 vor. Zusätzlich wurden deskriptive Informationen zu Protokollverletzungen und Begleitmedikation zum in der Nutzenbewertung dargestellten Datenschnitt vom 9. März 2020 eingereicht.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um die Darstellung der Protokollverletzungen und der Begleitmedikation zum Datenschnitt 9. März 2020 und eine Bewertung der finalen Ergebnisse zum Gesamtüberleben des Datenschnitts 29. Januar 2021.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 12. März 2021 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Analysen zu Avapritinib der Studie NAVIGATOR bewertet.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Avapritinib wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 12. März 2021 [2]
- Folgende in der schriftlichen Stellungnahme zitierten Quellen [1,3,4].

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Begleitmedikation

Alle 28 Studienteilnehmenden mit der D842V-Mutation erhielten in der NAVIGATOR-Studie zum Datenschnitt am 9. März 2020 eine Begleittherapie. Am häufigsten (> 70 %) wurden von den Patientinnen und Patienten Medikamente der ATC-Klassen „Medikamente gegen Magengeschwüre und gastroösophageale Refluxkrankheit“ und „Andere Analgetika und Antipyretika“ eingenommen. Antipropulsiva, Blut und verwandte Produkte, hochdosierte Diuretika, Kalium wurden jeweils 12 der Studienteilnehmenden verabreicht. Detaillierte Informationen zur Begleitmedikation, die von mindestens 20 % der Patientinnen und Patienten eingenommen wurden, sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Personen mit Begleitmedikation mit Inzidenz \geq 20 % in der Studie NAVIGATOR, Sicherheitspopulation¹⁾, Datenschnitt 9. März 2020

ATC Klasse, Wirkstoff Anzahl Patientinnen und Patienten mit ..., n (%)	Avapritinib N = 28
Jegliche Begleittherapie	28 (100)
Medikament gegen Magengeschwüre und gastroösophageale Refluxkrankheit	22 (78,6)
Pantoprazol	6 (21,4)
Andere Analgetika und Antipyretika	20 (71,4)
Paracetamol	14 (50,0)
Opioide	9 (32,1)
Antipropulsiva	12 (42,9)
Loperamidhydrochlorid	9 (32,1)
Antithrombotika	9 (32,1)
Blut und verwandte Produkte	12 (42,9)
Erythrozyten	10 (35,7)
Hochdosierte Diuretika	12 (42,9)
Furosemid	12 (42,9)
Propulsiva	6 (21,4)
i.v.-Lösungen	8 (28,6)

ATC Klasse, Wirkstoff Anzahl Patientinnen und Patienten mit ..., n (%)	Avapritinib N = 28
Andere Mineralstoffe	10 (35,7)
Kalium	12 (42,9)
Kaliumchlorid	9 (32,1)
Beta-Lactam-Antibiotika, Penicilline	6 (21,4)
Mittel gegen Obstipation	8 (28,6)
Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	7 (25,0)
Andere Beta-Lactam-Antibiotika	8 (28,6)
Kaliumsparende Mittel	8 (28,6)
Spironolacton	8 (28,6)
Beta-Adrenozeptor-Antagonisten	6 (21,4)
Corticosteroide zur systemischen Anwendung	8 (28,6)
Quinolone	6 (21,4)
Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika	7 (25,0)
Additiva zu i.v.-Lösungen	9 (32,1)
ACE-Hemmer, rein	6 (21,4)
Andere Antianämika	8 (28,6)
Darbepoetin alfa	6 (21,4)

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

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem

Folgetherapien

In der NAVIGATOR-Studie wurden Folgetherapien, die nach einer Therapie mit Avapritinib eingesetzt wurden, nicht erhoben.

Der pU geht nach Aussage in der schriftlichen Stellungnahme davon aus, dass nach Avapritinib keine weitere therapeutische Behandlung erfolgte oder die Therapie mit Avapritinib über das Ereignis Krankheitsprogression hinaus fortgesetzt wurde.

Protokollverletzungen

Von den 28 Studienteilnehmenden mit einer D842V-Mutation, die mit 300 mg Avapritinib täglich behandelt wurden, lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 9. März 2020 bei 9 Studienteilnehmenden (32 %) mindestens eine wesentliche Protokollverletzung vor. Diese Protokollverletzungen umfassten Dosisunterbrechungen von mehr als 14 Tagen, erhöhte Laborparameter, die gemäß Ausschlussgründen nicht erlaubt waren; abgelaufene oder verpasste Dosen von Avapritinib, die dem Studienpersonal zurückgegeben wurden; verzögerte Dokumentation von SUE und Krankheitsprogression und Überdosierung aufgrund von Einnahmefehlern. Bei 2 der 9 Studienteilnehmenden lagen jeweils 2 wesentliche Protokollverletzungen vor.

4.2 Mortalität

In der Studie NAVIGATOR verstarb bis zum finalen Datenschnitt am 29. Januar 2021 ca. ein Drittel (n = 9) der untersuchten Patientinnen und Patienten (siehe Tabelle 2). Die restlichen Patientinnen und Patienten wurden zensiert. Zensierungsgründe wurden mit der schriftlichen Stellungnahme nicht eingereicht. Die mediane Beobachtungszeit für Gesamtüberleben betrug 33,1 Monate. Das mediane Überleben wurde in dieser Zeit nicht erreicht. Zu Studienmonat 30 betrug das Gesamtüberleben 69,7 % [95%-KI: 52,1; 87,3].

Die Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben zum finalen Datenschnitt 29. Januar 2021 ist nicht oder nur lückenhaft beschriftet. Es fehlen Legenden und der pU liefert keine Begleitinformationen zur Kaplan-Meier-Kurve, sodass auf eine Darstellung der Kurve verzichtet wurde.

Tabelle 2: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie NAVIGATOR zum finalen Datenschnitt 29. Januar 2021, Sicherheitspopulation¹⁾

Studie NAVIGATOR	Avapritinib N = 28 (100 %)
Tod, n (%)	9 (32,1)
Zensierungen, n (%) Zensierungsgrund	19 (67,9) k. A.
Beobachtungszeit (in Monaten), Median	33,1
Überlebensdauer (in Monaten), Median [95%-KI] ²⁾³⁾	n. e. [37,3; n. b.]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 3, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾³⁾	100 [100; 100]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 6, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾³⁾	100 [100; 100]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 9, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾³⁾	92,6 [82,7; 100]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 12, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾³⁾	92,6 [82,7; 100]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 18, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾³⁾	88,9 [77,0; 100]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 24, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾³⁾	69,7 [52,1; 87,3]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 30, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾³⁾	69,7 [52,1; 87,3]

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

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

³⁾ Konfidenzintervalle wurden mittels linearer Transformation berechnet.

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

5 Zusammenfassung

Mit den Informationen zu Begleitmedikation und Protokollverletzungen der für die Nutzenbewertung relevanten Population ist die Beschreibung der Studie NAVIGATOR zum Datenschnitt 9. März 2020 vollständig. Alle mit Avapritinib behandelten Patientinnen und Patienten erhielten eine Begleittherapie, wobei Medikamente der ATC-Klassen „Medikamente gegen Magengeschwüre und gastroösophageale Refluxkrankheit“ und „Andere Analgetika und Antipyretika“ am häufigsten verabreicht wurden. Bei ca. einem Drittel der Studienpopulation traten wesentliche Protokollverletzungen auf, die u. a. fehlende bzw. zusätzlich eingenommene Dosen Avapritinib umfassten. Auswirkungen der Begleittherapie und der Protokollverletzungen auf z. B. das Auftreten von UE sind möglich, können jedoch aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns und des limitierten Stichprobenumfangs nicht abschließend bewertet werden.

Gesamtüberleben

Bis zum finalen Datenschnitt verstarb in der Studie NAVIGATOR ca. ein Drittel ($n = 9$) der 28 untersuchten Patientinnen und Patienten. Das mediane Überleben wurde in dieser Zeit nicht erreicht. Die Zensierungsgründe für den Datenschnitt 29. Januar 2021 wurden in der schriftlichen Stellungnahme und den darin referenzierten Quellen nicht näher spezifiziert. Der pU beschreibt jedoch in der schriftlichen Stellungnahme, dass zum Datenschnitt 9. März 2020 von den 20 zensierten Patientinnen und Patienten 2 Testpersonen die Studie abgebrochen hatten ($n = 1$ aufgrund von UE, $n = 1$ Lost to Follow-up). Ob bis zum 29. Januar 2021 weitere Personen die Studie abgebrochen hatten, geht aus den Beschreibungen nicht hervor.

Der pU legte mehrere Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben vor [1]. Es fehlen allerdings Legenden und Begleitinformationen zu den Abbildungen. Insbesondere eine adäquate Legende ist für die Interpretation der Kaplan-Meier-Kurve essentiell, sodass vor diesem Hintergrund auf die Darstellung der Kaplan-Meier-Kurve verzichtet wurde. Im Vergleich zum Datenschnitt am 9. März 2020, der in der Nutzenbewertung berücksichtigt wurde, verstarb bis zum 29. Januar 2021 eine weitere Testperson.

Die Einschätzungen zu Verzerrungspotential, Präzision und Aussagekraft der Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der Nutzenbewertung bleiben auch für den finalen Datenschnitt bestehen.

Referenzen

1. **Blueprint Medicines.** Ergebnisse des finalen Datenschnitts für den Endpunkt Gesamtüberleben der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 29. Januar 2021 [unveröffentlicht].
2. **Blueprint Medicines.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Avapritinib/AYVAKYT [unveröffentlicht]. 22.02.2021.
3. **Blueprint Medicines.** Zusatzauswertung zur NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101), Datenschnitt vom 9. März 2020: Liste der Begleittherapien bei Patienten mit der PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population, Dosierung 300 mg Avapritinib pro Tag) [unveröffentlicht].
4. **Blueprint Medicines.** Zusatzauswertung zur NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101), Datenschnitt vom 9. März 2020: Liste der Protokollverletzungen bei Patienten mit der PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population, Dosierung 300 mg Avapritinib pro Tag) [unveröffentlicht].