

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Avapritinib (AYVAKYT®)

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

Modul 4 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.*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	20
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	21
4.2 Methodik	54
4.2.1 Fragestellung	54
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	63
4.2.3 Informationsbeschaffung	66
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	66
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	66
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	68
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	69
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	70
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	71
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	74
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	74
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	75
4.2.5.3 Meta-Analysen	110
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	111
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	113
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	114
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	122
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	122
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	124
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	126
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	127
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	129
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	131
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	132
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	132
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	136
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	138

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	138
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	138
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	138
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	139
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	139
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	139
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	141
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	141
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	142
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	142
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	142
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	143
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	143
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	144
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	144
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	145
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	145
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	145
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	147
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	149
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	150
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	153
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	153
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	175
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	179
4.3.2.3.3.1	Mortalität (Gesamtüberleben) – weitere Untersuchungen.....	181
4.3.2.3.3.2	Morbidität – weitere Untersuchungen	195
4.3.2.3.3.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen.	291
4.3.2.3.3.4	Sicherheit – weitere Untersuchungen	308
4.3.2.3.3.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	363
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	364
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	366
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	366
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	368
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	395
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	396
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	396
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	396

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	396
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	397
4.6 Referenzliste.....	399
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	407
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	412
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	415
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	416
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	423
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	506
Anhang 4-G : Abbildungen zur NAVIGATOR-Studie (Datenschnitt: 16. November 2018)	550

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	24
Tabelle 4-2: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	26
Tabelle 4-3: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Avapritinib	41
Tabelle 4-4: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	63
Tabelle 4-5: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	65
Tabelle 4-6: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage.....	73
Tabelle 4-7: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-8: Abweichungen der Evaluationskriterien des Ansprechens für solide Tumore Version 1.1 (mRECIST 1.1-Kriterien) für Patienten mit GIST	83
Tabelle 4-9: Choi-Kriterien	86
Tabelle 4-10: Zensurregeln für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ sowie „progressionsfreies Überleben“.....	88
Tabelle 4-11: Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Version 3).....	95
Tabelle 4-12: Fragebogen zur Schwere der Erkrankung gemäß PGI-S	99
Tabelle 4-13: EQ-5D VAS	100
Tabelle 4-14: Fragebogen Patient Global Impression of Change (PGI-C)-Skala.....	101
Tabelle 4-15: Fragebogen zur Beurteilung der kognitiven Funktion gemäß FACT-Cog (Version 3).....	104
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation des PS-adjustierten indirekten Vergleichs.....	118
Tabelle 4-17: Kovariablen für die Berechnung des Propensity Scores.....	119
Tabelle 4-18: Gewichtung der Propensity Scores	120
Tabelle 4-19: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-20: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-21: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-22: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-23: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-24: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-27: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	135
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-31: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-32: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	137
Tabelle 4-33: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	137
Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	139
Tabelle 4-35: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	140
Tabelle 4-36: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	140
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	140
Tabelle 4-38: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	141
Tabelle 4-39: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	143
Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	143
Tabelle 4-41: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	143
Tabelle 4-42: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	144
Tabelle 4-43: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-44: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-45: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-46: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151

Tabelle 4-47: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	152
Tabelle 4-48: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-49: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-50: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-51: Charakterisierung der Studienpopulationen (Baseline-Charakteristika der Erkrankung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-52: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	175
Tabelle 4-53: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts „Mortalität (Gesamtüberleben)“	181
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mortalität (Gesamtüberleben)“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	183
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität (Gesamtüberleben)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR).....	186
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität (Gesamtüberleben)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER).....	187
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität (Gesamtüberleben)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (BLU-285-1105).....	189
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den IPW-adjustierten Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PS-adjustierter indirekter Vergleich)	191
Tabelle 4-60: Cox-Regressions-basierter Test – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PS-adjustierter indirekter Vergleich)	192
Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“	195
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	197
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien – EMA-Zensurregeln“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR).....	201
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien – FDA-Zensurregeln (Sensitivitätsanalyse I)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR)	203
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien – FDA-Zensurregeln“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER)	204

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben bewertet durch die Prüferärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (BLU-285-1105)	206
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „IPW-adjustiertes progressionsfreies Überleben“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PS-adjustierter indirekter Vergleich)	208
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „IPW-adjustiertes progressionsfreies Überleben“ – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PS-adjustierter indirekter Vergleich)	209
Tabelle 4-69: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtansprechrage“	211
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtansprechrage“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	213
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtansprechrage bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR).....	216
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtansprechrage bewertet durch Prüferärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR).....	217
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtansprechrage bewertet durch die Radiologie anhand der Choi-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR).....	218
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtansprechrage bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER)	219
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtansprechrage (zweite Bestätigung des Ansprechstatus teilweise ausstehend) bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (BLU-285-1105)	220
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtansprechrage (zweite Bestätigung des Ansprechstatus teilweise ausstehend) bewertet durch Prüferärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (BLU-285-1105)	221
Tabelle 4-77: Operationalisierung des Endpunkts „Dauer des Ansprechens“	222
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	224
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien – EMA-Zensurregeln“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR).....	226
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens bewertet durch Prüferärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien – EMA-Zensurregeln (Sensitivitätsanalyse I)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR)	227

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien – EMA-Zensurregeln (Sensitivitätsanalyse II)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR)	229
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien – FDA-Zensurregeln (Sensitivitätsanalyse III)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR)	230
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien – FDA-Zensurregeln“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER)	232
Tabelle 4-84: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zum Ansprechen“	234
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zu Ansprechen“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	235
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR).....	236
Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR).....	237
Tabelle 4-88: Operationalisierung des Endpunkts „Rate des klinischen Nutzens“	239
Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Rate des klinischen Nutzens“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	241
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate des klinischen Nutzens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR).....	244
Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate des klinischen Nutzens bewertet durch Prüfarzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR).....	245
Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate des klinischen Nutzens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR).....	246
Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate des klinischen Nutzens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER).....	247
Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate des klinischen Nutzens (zweite Bestätigung des Ansprechstatus teilweise ausstehend) bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (BLU-285-1105)	248
Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate des klinischen Nutzens (zweite Bestätigung des Ansprechstatus teilweise ausstehend) bewertet durch Prüfarzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (BLU-285-1105)	249

Tabelle 4-96: Operationalisierung des Endpunkts „Rate der Krankheitskontrolle“	250
Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Rate der Krankheitskontrolle“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	251
Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate der Krankheitskontrolle bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR).....	252
Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate der Krankheitskontrolle bewertet durch Prüfarzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR).....	253
Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate der Krankheitskontrolle bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR).....	254
Tabelle 4-101: Operationalisierung des Endpunkts „Symptome gemäß EORTC QLQ-C30“	255
Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptome gemäß EORTC QLQ-C30“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	256
Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptome gemäß EORTC QLQ-C30“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER)	258
Tabelle 4-104: Operationalisierung des Endpunkts „Abdominalschmerzen“	273
Tabelle 4-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Abdominalschmerzen“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	274
Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt „Abdominalschmerz“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER).....	275
Tabelle 4-107: Operationalisierung des Endpunkts „Schwere der Erkrankung gemäß PGI-S“	277
Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwere der Erkrankung gemäß PGI-S“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	278
Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere der Erkrankung gemäß PGI-S“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER)	279
Tabelle 4-110: Operationalisierung des Endpunkts „EQ-5D VAS“	281
Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	282
Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER)	283
Tabelle 4-113: Operationalisierung des Endpunkts „PGI-C-Skala“	285
Tabelle 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „PGI-C-Skala“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	286
Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt „PGI-C-Skala“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER)	287

Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt „PGI-C VAS“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER).....	289
Tabelle 4-117: Operationalisierung des Endpunkts „Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30“	291
Tabelle 4-118: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	292
Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt „Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER).....	294
Tabelle 4-120: Operationalisierung des Endpunkts „Beurteilung der kognitiven Funktion gemäß FACT-Cog“	304
Tabelle 4-121: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Beurteilung der kognitiven Funktion gemäß FACT-Cog“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	305
Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt „Beurteilung der kognitiven Funktion gemäß FACT-Cog“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER).....	306
Tabelle 4-123: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“	308
Tabelle 4-124: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	313
Tabelle 4-125: Übersicht über UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR)	315
Tabelle 4-126: Übersicht über UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER)	316
Tabelle 4-127: Übersicht über UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (BLU-285-1105)	319
Tabelle 4-128: Detaildarstellung der häufigsten ($\geq 10\%$) UE nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR).....	320
Tabelle 4-129: Detaildarstellung der häufigsten ($\geq 10\%$) UE nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER)	325
Tabelle 4-130: Detaildarstellung der häufigsten ($\geq 10\%$) UE nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (BLU-285-1105).....	338
Tabelle 4-131: Detaildarstellung der häufigsten ($\geq 5\%$) UE (CTCAE ≥ 3) nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR)..	340
Tabelle 4-132: Detaildarstellung der häufigsten ($\geq 5\%$) UE (CTCAE ≥ 3) nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER)	342
Tabelle 4-133: Detaildarstellung der häufigsten ($\geq 5\%$) UE (CTCAE ≥ 3) nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (BLU-285-1105).	346
Tabelle 4-134: Detaildarstellung der häufigsten ($\geq 5\%$) SUE nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR).....	346

Tabelle 4-135: Detaildarstellung der häufigsten ($\geq 5\%$) SUE nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER).....	348
Tabelle 4-136: Detaildarstellung der häufigsten ($\geq 5\%$) SUE nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (BLU-285-1105).....	350
Tabelle 4-137: Detaildarstellung der UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führen nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR).....	351
Tabelle 4-138: Detaildarstellung der UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führen nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER).....	352
Tabelle 4-139: Detaildarstellung der UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führen nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (BLU-285-1105).....	354
Tabelle 4-140: Detaildarstellung der UE von besonderem Interesse nach PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR).....	354
Tabelle 4-141: Detaildarstellung der UE von besonderem Interesse nach PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER).....	356
Tabelle 4-142: Detaildarstellung der UE von besonderem Interesse nach PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (BLU-285-1105).....	358
Tabelle 4-143: Detaildarstellung der UE von besonderem Interesse nach PT und CTCAE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR).....	358
Tabelle 4-144: Detaildarstellung der UE von besonderem Interesse nach PT und CTCAE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER).....	360
Tabelle 4-145: Detaildarstellung der UE von besonderem Interesse nach PT und CTCAE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (BLU-285-1105).....	362
Tabelle 4-146: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Avapritinib.....	371
Tabelle 4-147: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	395
Tabelle 4-148 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie BLU-285-1101 (NAVIGATOR, NCT02508532) nach TREND.....	423
Tabelle 4-149 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie BLU-285-1303 (VOYAGER, NCT03465722) nach CONSORT.....	450
Tabelle 4-150 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie BLU-285-1105 (CS3007-101, NCT04254939) nach TREND.....	476
Tabelle 4-151 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie BLU-285-1002 nach TREND.....	496
Tabelle 4-152 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101).....	507
Tabelle 4-153 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die VOYAGER-Studie (BLU-285-1303).....	514

Tabelle 4-154 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten
für die Studie BLU-285-1105 531

Tabelle 4-155 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten
für die Studie BLU-285-1002 538

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Schematische Darstellung des PS-adjustierten indirekten Vergleichs	117
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (NAVIGATOR)	187
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (VOYAGER)	189
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (BLU-285-1105)	190
Abbildung 4-7: IPW-adjustierte Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation unter Behandlung mit Avapritinib und unspezifischen TKIs	193
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (EMA-Zensurregeln) (NAVIGATOR).....	202
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (FDA-Zensurregeln) (NAVIGATOR)	204
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (FDA-Zensurregeln) (VOYAGER).....	206
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation bewertet durch Prüffärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (BLU-285-1105)	207
Abbildung 4-12: IPTW-Adjustierte Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation unter Behandlung mit Avapritinib und einer Behandlung mit anderen TKIs	210
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (EMA-Zensurregeln) (NAVIGATOR)	227
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des Ansprechens bewertet durch Prüffärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (EMA-Zensurregeln) (NAVIGATOR).....	228
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien (EMA-Zensurregeln) (NAVIGATOR)	230
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (FDA-Zensurregeln) (NAVIGATOR)	231

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (FDA-Zensurregeln) (VOYAGER).....	233
Abbildung 4-18: Kumulative Wahrscheinlichkeit des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (NAVIGATOR).....	237
Abbildung 4-19: Kumulative Wahrscheinlichkeit des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien (NAVIGATOR)	238
Abbildung 4-20: Patientenfluss der NAVIGATOR-Studie für die Safety-Population	448
Abbildung 4-21: Patientenfluss der NAVIGATOR-Studie für Patienten mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)	449
Abbildung 4-22: Patientenfluss der VOYAGER-Studie für die ITT-Population	475
Abbildung 4-23: Patientenfluss der NAVIGATOR-Studie für Patienten mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)	475
Abbildung 4-24: Patientenfluss der Studie BLU-285-1105 (Safety-Population)	495
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberlebens bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population); Datenschnitt: 16. November 2018	550
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population) bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (EMA-Zensurregeln); Datenschnitt: 16. November 2018.....	550
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population) bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (FDA-Zensurregeln); Datenschnitt: 16. November 2018.....	551
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (EMA-Zensurregeln); Datenschnitt: 16. November 2018.....	551
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des Ansprechens bewertet durch Prüfarzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (EMA-Zensurregeln); Datenschnitt; 16. November 2018	552
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien (EMA-Zensurregeln); Datenschnitt; 16. November 2018	552
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (FDA-Zensurregeln); Datenschnitt; 16. November 2018.....	553
Abbildung 4-31: Kumulative Wahrscheinlichkeit des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien; Datenschnitt; 16. November 2018	553
Abbildung 4-32: Kumulative Wahrscheinlichkeit des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien; Datenschnitt; 16. November 2018	554

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AESI	unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse („Adverse Events of Special Interest“)
ALP	alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-Nutzen-V	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
AUC ₀₋₂₄	Fläche unter der Plasmakonzentration versus der Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0 bis 24 Stunden nach der Verabreichung („Area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to 24 hours post dose“)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body-Mass-Index
B. V.	Kapitalgesellschaft mit beschränkter Haftung
bzw.	beziehungsweise
β-hCG	humanes Beta-Choriongonadotropin
ca.	circa
CL/F	scheinbare orale Clearance („Apparent oral clearance“)
cm	Zentimeter
C _{max}	maximale Plasma-Wirkstoffkonzentration („Maximum plasma drug concentration“)
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
COMP	Komitee für Orphan Drug Arzneimittel (engl. „Committee for Orphan Medicinal Products“)
CONSORT	„Consolidated Standards of Reporting Trials“
CR	vollständiges Ansprechen („Complete Response“)
CS	klinisch signifikant („Clinically significant“)
CT	Computertomographie
CTCAE	„Common Terminology Criteria for Adverse Events“
ctDNA	„circulating tumor DNA“

Abkürzung	Bedeutung
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
C ₂₄	Plasma-Wirkstoffkonzentration 24 Stunden nach der Verabreichung („plasma drug concentration at 24 hours postdose“)
DD	„Dose-Determining“
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DLT	„Dose-Limiting Toxicity“
ECOG-PS	„Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status“
eCRF	„electronic Case Report Form“
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiographie
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur („European Medicines Agency“)
EORTC QLQ-C30	„European Organization for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire-Core 30“
EQ-5D-3L	„European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version“
EQ-5D-5L	„European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version“
EQ-5D VAS	„European Quality of Life-5 Dimensions“ visuelle Analogskala
et al.	und Kollegen
etc.	et cetera
FACT-Cog	„Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function“
FDA	“Food and Drug Administration”
FPT	„First Line of Prior Treatment“
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	“Good Clinical Practice”
ggf.	gegebenenfalls
GIST	gastrointestinale Stromatumore
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Halbs.	Halbsatz
HPF	Hauptgesichtsfeld („High-Power Field“)

Abkürzung	Bedeutung
HR	Hazard Ratio
ICTRP	“International Clinical Trial Registry Platform”
IDMC	„Independent Data Monitoring Committee“
inkl.	inklusive
IPW	Inverse Wahrscheinlichkeitsgewichtung („inverse probability weights“)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	„Intention-To-Treat“
IWRS	„Interactive Web Response System“
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
m	männlich
Max	Maximum
MDRD	„Modification of Diet in Renal Disease equation“
MedDRA	„Medical Dictionary for Regulatory Activities“
mg	Milligramm
Min	Minimum
mind.	mindestens
MMRM	„Mixed Effect Model Repeat Measurement“
mRECIST	„modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	„Mixed Treatment Comparison“
MTD	“Maximum Tolerated Dose“
m ²	Quadratmeter
N	Anzahl eingeschlossener Studienteilnehmer
n	Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis
n. b.	nicht berechenbar
NCS	normal, abnormal nicht klinisch signifikant
n. e.	nicht erreicht
NYHA	„New York Heart Association“
ORR	Gesamtansprechrates („Overall Response Rate“)
PD	Pharmakodynamik

Abkürzung	Bedeutung
PDGFRA	Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (“Platelet-derived growth factor receptor alpha”)
PFS	progressionsfreies Überleben
PGDX	„Personal Genom Diagnostics“
PGI-C	„Patient Global Impression of Change“
PGI-S	“Patient Global Impression of Symptom-Severity”
PK	Pharmakokinetik
PP	„Per-Protocol“
PR	partielles Ansprechen („Partial Response“)
PRO	„Patient Reported Outcomes“
PS	Propensity Score
PT	„Preferred Terms“
QTcF	Friderica-Formel
R	Akkumulationsverhältnis
RCT	randomisierte kontrollierte Studie („Randomized Controlled Trial“)
RE	„Response-Evaluable“
RECIST	„Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“
RPSFT	„Rank Preserving Structural Failure Time“
RP2D	“Recommended Phase-II Dose“
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (“Standard Deviation”)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	„Standardized MedDRA Queries“
SOC	„System Organ Class“
SPT	„Second Line of Prior Treatment“
STE	„Surrogate Threshold Effects“
STROBE	„Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology“
SUE	schwerwiegende(s) UE
T _{last}	Zeit der letzten quantifizierbaren Plasma-Wirkstoffkonzentration („Time of last quantifiable plasma drug concentration“)
T _{max}	Zeit bis zur maximalen Plasma-Wirkstoffkonzentration („Time to maximum plasma drug concentration“)

Abkürzung	Bedeutung
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TNM	Tumor, Lymphknoten, Metastasen
TPT	„Third Line of Prior Treatment“
TREND	„Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design“
$t_{1/2}$	terminale Eliminationshalbwertszeit („terminal elimination half-life“)
UE	unerwünschte(s) Ereignis(se)
UGT1A9	UDP-Glukuronosyltransferase 1-9
ULN	Obergrenze des Normalwerts („Upper Limit of Normal“)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika („Unites States of America“)
usw.	und so weiter
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
V_z/F	scheinbares Verteilungsvolumen („apparent volume of distribution“)
w	weiblich
WHO	Weltgesundheitsorganisation („World Health Organization“)
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie
18 FDG-PET	18-Fluoredesoxygulcose-Positronenemmissionstomographie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.3.2.3.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Dossiers zur frühen Nutzenbewertung ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Avapritinib (AYVAKYT®). Avapritinib 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 (1).

Am 17. Juli 2017 (EU/3/17/1889) erklärte die Europäische Kommission Avapritinib zu einem Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung („Orphan Drug“) (2). Der Orphan Drug Status wurde am 29. Juli 2020 bestätigt (3). Der medizinische Zusatznutzen von Avapritinib gilt gemäß § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 10 Halbsatz (Halbs.) 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V durch die Zulassung aufgrund des Orphan Drug Status des Arzneimittels als belegt. Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Zusammenhang mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Avapritinib ist in der oben genannten Indikation auf Basis der pivotalen Zulassungsstudie NAVIGATOR zu bewerten. Unterstützend werden ein Propensity Score (PS)-adjustierter indirekter Vergleich zwischen der NAVIGATOR-Studie und der retrospektiven Beobachtungsstudie BLU-285-1002 sowie die VOYAGER-Studie zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Studie BLU-285-1105 wird aufgrund der unreifen Datenlage sowie der kurzen medianen Follow-up Zeit von 2,76 Monaten (Spanne: 0,03; 5,26) nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Studienergebnisse werden jedoch nachfolgend der Vollständigkeit und Transparenz halber dargestellt.

Bei der NAVIGATOR-Studie handelt es sich um eine einarmige Phase-I-Studie. Ziel der Dosis-Eskalationsstudie ist es die Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und präliminäre Wirksamkeit von Avapritinib bei Studienteilnehmern mit GIST und anderen rezidivierten oder refraktären soliden Tumoren zu untersuchen. Die Studie besteht aus zwei Teilen, der Dosis-Eskalationsphase (Teil 1) und der Expansionsphase (Teil 2). Avapritinib wird in der NAVIGATOR-Studie täglich morgens von Tag 1 bis Tag 28 oral in kontinuierlichen 28-Tage-Zyklen eingenommen (4). Im Dossier werden ausschließlich die Ergebnisse der Studienteilnehmer dargestellt, die entsprechend der Fachinformation mit der zugelassenen Dosierung von 300 mg Avapritinib täglich behandelt wurden.

Bei der unterstützend dargestellten VOYAGER-Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie. Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Avapritinib im Vergleich zu Regorafenib bei Studienteilnehmern mit lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten GIST, die zuvor Imatinib und ein oder zwei weitere TKIs erhalten haben, zu untersuchen. Studienteilnehmer werden zufällig im Verhältnis 1:1 auf die Behandlung mit Avapritinib (Arm A) oder Regorafenib (Arm B) aufgeteilt. Eine Stratifizierung fand nach Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-Behandlung (Drittlinie vs. Viertlinie), geografischer Region (Asien vs. Welt) und Mutationsstatus (PDGFRA-D842V-Mutation vorhanden vs. Mutation nicht vorhanden) statt. Im Rahmen der Studie wurden 13 Studienteilnehmer mit inoperablen oder metastasierten GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation eingeschlossen. Im Avapritinib-Arm erhielten die Studienteilnehmer täglich 300 mg Avapritinib in kontinuierlichen 28-Tage-Zyklen (5). Dies entspricht der empfohlenen Anfangsdosierung von Avapritinib laut Fachinformation (1). Bei einer Progression der Erkrankung wurde die Avapritinib-Behandlung fortgesetzt. Im Vergleichsarm wurden die Studienteilnehmer, entsprechend der Fachinformation von Regorafenib, mit täglich 160 mg Regorafenib in kontinuierlichen 28-Tage-Zyklen (21 Tage 160 mg/Tag Regorafenib und sieben Tage Pause) behandelt. Studienteilnehmer mit einem radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung unter Regorafenib und einer Auswaschperiode von 7 – 28 Tagen nach der letzten Regorafenib-Gabe wurde ein Cross-Over zu Avapritinib ermöglicht (5).

Bei der Studie BLU-285-1105 handelt es sich um eine einarmige, offene Phase-I/II-Brückenstudie der NAVIGATOR-Studie (6). Ziel der Studie ist es die Sicherheit, Pharmakokinetik und klinische Wirksamkeit von Avapritinib bei chinesischen Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST zu untersuchen. Die Studie besteht aus zwei Teilen, der Dosis-Eskalationsphase (Teil 1) und der Expansionsphase (Teil 2). Avapritinib wird in der Studie BLU-285-1105 täglich morgens von Tag 1 bis Tag 28 oral in kontinuierlichen 28-Tage-Zyklen eingenommen (7). Im Dossier werden ausschließlich die Ergebnisse der Studienteilnehmer dargestellt, die entsprechend der Fachinformation mit der zugelassenen Dosierung von 300 mg Avapritinib täglich behandelt wurden.

Bei der Studie BLU-285-1002 handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie. Ziel der Studie ist, den natürlichen Verlauf der Erkrankung bei erwachsenen Studienteilnehmern mit lokal fortgeschrittenen, metastasierten oder rezidivierenden GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation unter vorheriger Behandlung mit TKIs (nicht Avapritinib) zu untersuchen (8). Im Dossier wird ein PS-adjustierter indirekter Vergleich der NAVIGATOR-Studie mit der BLU-285-1002 Studie dargestellt, um die Wirksamkeit der vor der Zulassung von Avapritinib eingesetzten supportiven Therapie mit TKIs mit der Wirksamkeit einer Therapie mit Avapritinib zu vergleichen.

Für die Nutzenbewertung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen erfasst:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- progressionsfreies Überleben
- Ansprechen
 - Gesamtansprechrage
 - Dauer des Ansprechens
 - Zeit bis zum Ansprechen
 - Rate des klinischen Nutzens
 - Rate der Krankheitskontrolle
- krankheitsspezifische Symptomatik und Schwere der Erkrankung
 - Symptome gemäß „European Organization for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire-Core 30“ (EORTC QLQ-C30)
 - Abdominalschmerzen
 - Schwere der Erkrankung gemäß „Patient Global Impression of Symptom-Severity“ (PGI-S)
- allgemeiner Gesundheitszustand
 - „European Quality of Life-5 Dimensions“ visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)
 - „Patient Global Impression of Change“ (PGI-C)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30
 - Beurteilung der kognitiven Funktion gemäß „Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function“ (FACT-Cog)

Sicherheit

- jegliche unerwünschte Ereignisse (UE)
- UE nach Schweregrad (CTCAE 1 – 5)
- nicht schwere UE (CTCAE ≤ 2)
- schwere UE (CTCAE ≥ 3)
- schwerwiegende UE (SUE)
- UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führen
- UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte und intrakraniellen Blutungen)

Die Endpunkte zur krankheitsspezifischen Symptomatik und Schwere der Erkrankung, zum allgemeinen Gesundheitsstatus und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden ausschließlich in der VOYAGER-Studie erhoben. Im Rahmen des PS-adjustierten indirekten Vergleichs wurden ausschließlich der Endpunkt Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben analysiert.

Datenquellen

Gemäß Kapitel 5 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ist für die Erstellung eines Nutzendossiers im Orphan Drug Bereich keine Recherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel erforderlich. Im Rahmen der Dossier-Erstellung wurde dennoch sowohl eine systematische bibliographische Literaturrecherche als auch eine Studienregistersuche durchgeführt. Dies sollte dazu dienen, sicherzustellen, dass die gesamte verfügbare Evidenz zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Avapritinib herangezogen wird.

Es wurde eine systematische bibliographische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane durchgeführt. Zur Identifikation relevanter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden die Studienregister ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register, WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und noch laufenden relevanten Studien durchsucht. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Die detaillierte Suchstrategie ist in Anhang 4-B dokumentiert. In dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) und dem Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur („European Medicines Agency“, EMA) erfolgte die Suche zudem nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits identifiziert wurden.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl relevanter Studien gemäß der beschriebenen Fragestellung wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt.

Ein- und Ausschlusskriterien für Studien (randomisierte kontrollierte Studien, RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-1: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Population	Avapritinib ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, indiziert	Patienten ohne inoperable oder metastasierte GIST; Patienten die die PDGFRA-D842V-Mutation nicht aufweisen; Patienten < 18 Jahre	gemäß Fachinformation (1)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Intervention	Avapritinib (empfohlene Anfangsdosierung: 300 mg täglich, Dosisreduktion in 100-mg-Schritten auf eine Mindestdosis von 100 mg möglich)	andere Intervention oder abweichende Dosierung	gemäß Fachinformation (1)
Vergleichstherapie	nicht zutreffend	nicht zutreffend	gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt; daher erfolgte die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudie (9)
Endpunkte	Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit herangezogen werden können	keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Sicherheit herangezogen werden können	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach § 5 Abs. 2 VerfO, Sicherheit zur Schadens-abwägung (10)
Studientyp	RCT	keine RCT	Erfüllung der Anforderungen an den Nachweis des Zusatznutzens gemäß § 5 Abs. 3 VerfO (10)
Studiendauer	keine Einschränkung	nicht anwendbar	Auf die Berücksichtigung einer Mindest-studiendauer als Einschlusskriterium wird verzichtet
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Ein- und Ausschlusskriterien für Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-2: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Population	Avapritinib ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, indiziert	Patienten ohne inoperable oder metastasierte GIST; Patienten die die PDGFRA-D842V-Mutation nicht aufweisen; Patienten < 18 Jahre	gemäß Fachinformation (1)
Intervention	Avapritinib (empfohlene Anfangsdosierung: 300 mg täglich, Dosisreduktion in 100-mg-Schritten auf eine Mindestdosis von 100 mg möglich)	andere Intervention oder abweichende Dosierung	gemäß Fachinformation (1)
Vergleichstherapie	nicht zutreffend	nicht zutreffend	gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt; daher erfolgte die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudie (9)
Endpunkte	Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit herangezogen werden können	keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Sicherheit herangezogen werden können	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach § 5 Abs. 2 VerfO, Sicherheit zur Schadens-abwägung (10)
Studientyp	keine Einschränkung auf RCT	Case Reports, Tierstudien, Pharmakokinetik (PK)-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-interventionelle Studien, Phase-I-Studien	bei Arzneimitteln mit einem Orphan Drug Status basiert die Nutzenbewertung ausschließlich auf der Zulassungsstudie, bei der es sich in diesem Fall um eine einarmige Studie handelt
Studiendauer	keine Einschränkung	nicht anwendbar	Auf die Berücksichtigung einer Mindest-studiendauer als Einschlusskriterium wird verzichtet

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Bewertung der Aussageraft der Nachweise

Das Komitee für Orphan Drug Arzneimittel („Committee for Orphan Medicinal Products“, COMP) der EMA hat Avapritinib am 17. Juli 2017 den Orphan Drug Status zugesprochen (EU/3/17/1889) (2). Der Orphan Drug Status wurde am 29. Juli 2020 bestätigt (3). Basierend auf dem Orphan Drug Status gilt der medizinische Zusatznutzen von Avapritinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, durch die Zulassung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 des SGB V als belegt. Die Bewertung der Aussageraft der Nachweise ist laut Verfo des G-BA (nach § 35a SGB V) daher per se nicht notwendig, wurde der Vollständigkeit und Transparenz halber jedoch durchgeführt.

Gemäß Verfo des G-BA wird das Ausmaß des Zusatznutzens bei Orphan Drugs auf Grundlage der Zulassungsstudien bewertet. Aus diesem Grund erfolgt die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Avapritinib auf Grundlage der NAVIGATOR-Studie. Dabei handelt es sich um eine einarmige Phase-I-Studie. Zusätzlich werden unterstützend ein PS-adjustierter indirekter Vergleich und die VOYAGER-Studie zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens im Vergleich zu derzeit eingesetzten Arzneimitteln herangezogen. Im Rahmen des PS-adjustierten indirekten Vergleichs wurden die Ergebnisse der NAVIGATOR-Studie mit Ergebnissen der BLU-285-1002 Studie verglichen. Bei der BLU-285-1002 Studie handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie. Ziel der Studie ist, den natürlichen Verlauf der Erkrankung bei erwachsenen Studienteilnehmern mit lokal fortgeschrittenen, metastasierten oder rezidivierenden GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation unter vorheriger Behandlung mit unspezifischen TKIs (nicht Avapritinib) zu untersuchen. Bei der VOYAGER-Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie. Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 1:1 auf die Behandlung mit Avapritinib oder Regorafenib aufgeteilt, wobei bei einem Fortschreiten der Erkrankung unter Regorafenib ein Cross-Over zu Avapritinib ermöglicht wurde.

Evidenzstufe

Die NAVIGATOR-Studie und die BLU-285-1002 Studie entsprechen gemäß dem 5. Kapitel der VerFO § 5 Abs. 6 Studien mit dem Evidenzgrad IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien). Bei der VOYAGER-Studie handelt sich um eine Studie mit dem Evidenzgrad I b.

Studienqualität und Verzerrungspotential

Für die Herleitung des medizinischen Zusatznutzens wurden die Studiendokumente der NAVIGATOR-Studie (11-13), der BLU-285-1002 Studie (14), der Bericht des PS-adjustierten indirekten Vergleichs (15) und die Studiendokumente der VOYAGER-Studie (16) herangezogen. Die Methodik der Studien entsprechen den internationalen Standards der „Good Clinical Practice“ (GCP). Die Studien wurde anhand des TREND-Statements (NAVIGATOR und BLU-285-1002) bzw. anhand des CONSORT-Statements (VOYAGER) in Bezug auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität hin bewertet.

Das Verzerrungspotential wurde anhand der Cochrane-Kriterien in Anhang 4-F bewertet. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist das Verzerrungspotential der NAVIGATOR-Studie als hoch zu bewerten. Das Verzerrungspotential der BLU-285-1002 Studie ist aufgrund des retrospektiven Studiendesigns ebenfalls als hoch zu bewerten. Hingegen ist das Verzerrungspotential der VOYAGER-Studie aufgrund des randomisierten Studiendesigns als gering zu bewerten.

Validität der Endpunkte

Für die NAVIGATOR-Studie werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Gesamtansprechen, progressionsfreies Überleben und Sicherheit im Dossier dargestellt. Im Rahmen der VOYAGER-Studie werden zusätzlich die patientenrelevanten Endpunkte zur krankheitsspezifischen Symptomatik und Schwere der Erkrankung (Symptome gemäß EORTC QLQ-C30, Abdominalschmerzen, Schwere der Erkrankung gemäß PGI-S), zum allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, PGI-C-Skala) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30, Beurteilung der kognitiven Funktion gemäß FACT-Cog) herangezogen. Im Rahmen des PS-adjustierten indirekten Vergleichs werden die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben analysiert. Die Erhebungs-, Mess- und Bewertungsinstrumente der jeweiligen patientenrelevanten Endpunkte sind als valide zu betrachten (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Synthese von Ergebnissen

Die Ergebnisse der NAVIGATOR-Studie, des PS-adjustierten Vergleichs und der VOYAGER-Studie werden den in der VerFO des G-BA vorgegebenen patientenrelevanten Nutzendimensionen (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen) zugeordnet und zusammenfassend beschrieben.

Die Daten der einarmigen NAVIGATOR-Studie werden deskriptiv dargestellt. Die Ergebnisse beider Studienarme des PS-adjustierten indirekten Vergleichs (Avapritinib vs. unspezifische TKIs) sowie der VOYAGER-Studie (Avapritinib vs. Regorafenib) wurden einander gegenübergestellt. Die Ergebnisse des PS-adjustierten indirekten Vergleichs wurden statistisch ausgewertet und die Ergebnisse der VOYAGER-Studie werden aufgrund der geringen Patientenzahl in beiden Armen ausschließlich deskriptiv dargestellt.

Um die Anforderung der Verfo zu erfüllen, wurden für die NAVIGATOR-Studie alle Analysen zur Sicherheit für den Datenschnitt vom 16. November 2020 nachberechnet, da im Studienbericht die Angaben zur Sicherheit nur für die Gesamtpopulation und nicht für Studienteilnehmer mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, dargestellt wurde. Weiterhin wurden weitere Nachberechnungen durchgeführt, die in der Operationalisierung der Endpunkte aufgeführt sind.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Avapritinib wird als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, eingesetzt (1). Basierend auf dem Orphan Drug Status gilt der medizinische Zusatznutzen von Avapritinib im genannten Anwendungsgebiet durch die Zulassung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 des SGB V als belegt.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzen von Avapritinib im zu bewertenden Anwendungsgebiet wird auf Basis der Zulassungsstudie NAVIGATOR abgeleitet. Unterstützend wird ein PS-adjustierter indirekter Vergleich sowie die VOYAGER-Studie herangezogen, die einen Vergleich mit bisher im Anwendungsgebiet eingesetzten unspezifischen TKIs ermöglichen. Da es sich bei inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, um eine sehr seltene Krankheit handelt, stellen die vorgelegten Nachweise das bestmögliche Maß an klinischer Evidenz dar, das in dieser Indikation verfügbar ist. Die Bewertung des Zusatznutzens von Avapritinib erfolgt unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden in Tabelle 4-3 zusammengefasst und das Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt eingeschätzt. Sämtliche Ergebnisse der NAVIGATOR-Studie und der VOYAGER-Studie beruhen auf einem Datenschnitt vom 9. März 2020.

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wurde in der NAVIGATOR-Studie für 28 Studienteilnehmer mit metastasierten oder inoperablen GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, unter Behandlung mit täglich 300 mg Avapritinib untersucht. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 9. März 2020, der einer medianen Beobachtungszeit von 25,5 Monaten entspricht, wurde das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht. Der Anteil an Studienteilnehmern mit einer geschätzten Überlebenszeit von zwölf Monaten beträgt laut einer Kaplan-Meier-Analyse 92,6 % [95 %-KI: 82,7; 100,0] (Tabelle 4-3) und lag damit deutlich über dem Median von 50 %. Vergleicht man diese Ergebnisse mit Daten einer retrospektiven europäischen Studie von Cassier et al. 2012, zeigen Studienteilnehmer unter Behandlung mit Avapritinib eine **beträchtliche Verlängerung der Überlebensdauer** im Vergleich zu einer Behandlung mit Imatinib: hier betrug das mediane Gesamtüberleben von 32 Studienteilnehmern mit fortgeschrittenen GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation unter Behandlung mit Imatinib (mediane Beobachtungszeit: 46 Monate) nur 14,7 Monate (17). Damit waren bei Cassier et al. 2012 bereits 50 % der Patienten nach 14,7 Monaten verstorben, während in der NAVIGATOR-Studie nach 12 Monaten noch 92,6 % der Patienten lebten.

Im PS-adjustierten indirekten Vergleich wurde eine Behandlung erwachsener Studienteilnehmer mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich (NAVIGATOR, Datenschnitt: 9. März 2020) mit einer Behandlung von erwachsenen Studienteilnehmern mit lokal fortgeschrittenen, metastasierten oder rezidivierenden GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation unter Behandlung mit unspezifischen TKIs (nicht Avapritinib) (BLU-285-1101) verglichen. Das mediane Gesamtüberleben wurde unter Behandlung mit Avapritinib, wie bereits erwähnt, noch nicht erreicht. Unter Behandlung mit unspezifischen TKIs, die bisher für die Behandlung zur Verfügung stehen, betrug das mediane Gesamtüberleben 20,4 Monate (Tabelle 4-3). Laut einer Kaplan-Meier Analyse betrug der Anteil an verstorbenen Studienteilnehmern nach 36 Monaten unter Behandlung mit Avapritinib 24,68 % und unter Behandlung mit Regorafenib 80,28 % (Tabelle 4-59). Verglichen zur Behandlung mit nicht spezifischen TKIs ist das Risiko unter Behandlung mit Avapritinib zu versterben um ca. 50 % reduziert (HR: 0,4909) (Tabelle 4-3). Im Vergleich zu unspezifischen TKIs ist die **Überlebensdauer** der Studienteilnehmer unter Behandlung mit Avapritinib folglich **signifikant verlängert**.

In der VOYAGER-Studie wurde das Gesamtüberleben für Studienteilnehmer mit metastasierten oder inoperablen GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation unter Behandlung mit Avapritinib und Regorafenib verglichen. Die Studie ist aktuell noch laufend. Zum Zeitpunkt des Interim-Datenschnitts am 9. März 2020, nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,5 Monaten (Avapritinib) und 10,2 Monaten (Regorafenib), war das mediane Gesamtüberleben weder unter einer Therapie mit Avapritinib noch unter einer Therapie mit Regorafenib erreicht. Der Anteil an Studienteilnehmern mit einer geschätzten Überlebenszeit von zwölf Monaten betrug laut einer Abschätzung durch eine Kaplan-Meier-Analyse unter Behandlung mit Avapritinib 100,0 % [95 %-KI: 100,0; 100,0], unter Behandlung mit Regorafenib jedoch lediglich 66,7 % [95 %-KI: 28,9; 100,0] (Tabelle 4-3). Aufgrund der geringen Patientenzahl in beiden Behandlungsarmen werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie ausschließlich deskriptiv dargestellt. Dennoch bestätigen die Ergebnisse, dass eine **Verlängerung der Überlebenszeit** unter Behandlung mit Avapritinib im Vergleich zu Regorafenib erreicht werden kann.

Fazit zum Endpunkt Gesamtüberleben

Mortalität ist per Definition (10, 18) und die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist gemäß § 2 Absatz 3 der AM-Nutzen-V (9) als patientenrelevant zu betrachten. Das Gesamtüberleben wurde aufgrund der eindeutigen und objektiven Definition valide erhoben und stellt den wichtigsten Endpunkt in der Onkologie dar.

Avapritinib ist aktuell die einzige spezifische Therapie, die zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, zugelassen ist. Bisher stand Patienten mit fortgeschrittenen GIST und einer PDGFRA-D842V-Mutation keine wirksame Therapieoption zur Verfügung, was mit einer schlechten Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens einherging. Auf Basis der NAVIGATOR-Studie konnte erstmalig nachgewiesen werden, dass die Überlebenszeit durch Avapritinib in bisher unerreichtem Ausmaß verlängert werden kann. Unterstützend wird sowohl in einem PS-adjustierten indirekten Vergleich der NAVIGATOR-Studie mit einer Studie, die den aktuellen Versorgungsalltag mit unspezifischen TKIs abbildet, als auch in einem deskriptiven Vergleich mit Imatinib-behandelten Studienteilnehmern sowie in der VOYAGER-Studie im Vergleich zu Regorafenib, durch eine Behandlung mit Avapritinib im Vergleich zu bisher verwendeten unspezifischen TKIs eine beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht. Da sich durch alle Studien hinweg eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens zeigt und dies im Anwendungsgebiet erstmalig erreicht werden konnte, wird ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Avapritinib abgeleitet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 9. März 2020, der einer medianen Beobachtungszeit von 25,5 Monaten entspricht, betrug die mediane progressionsfreie Zeit unter Behandlung mit 300 mg Avapritinib 24,0 Monate [95 %-KI: 16,0; n. e.]. Der Anteil an Studienteilnehmern mit einem geschätzten progressionsfreien Überleben von zwölf Monaten betrug laut einer Kaplan-Meier-Analyse 85,2 % [95 %-KI: 71,8; 96,6] (Tabelle 4-3). Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten dieses Ergebnis. Vergleicht man diese Ergebnisse mit Daten einer retrospektiven europäischen Studie von Cassier et al. 2012 zeigt sich eine **beträchtliche Verlängerung der progressionsfreien Zeit** unter Behandlung mit Avapritinib im Vergleich zu Imatinib. Die mediane progressionsfreie Zeit war in der Studie von Cassier et al. 2012 bei Studienteilnehmern mit fortgeschrittenen GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation unter Behandlung mit Imatinib mit nur 2,8 Monaten [95 %-KI: 2,6; 3,2] (17) deutlich geringer als in der NAVIGATOR-Studie mit 24,0 Monaten [95 %-KI: 16,0; n. e.].

Im PS-adjustierten indirekten Vergleich betrug die mediane progressionsfreie Zeit unter Behandlung mit Avapritinib, wie bereits beschreiben, 24,0 Monate [95 %-KI: 16,0; n. e.]. Unter Behandlung mit Regorafenib ist die progressionsfreie Zeit signifikant reduziert und liegt bei nur 3,1 Monaten. Das Risiko unter einer Behandlung mit Avapritinib eine Progression zu erleiden oder zu sterben ist um ca. 40 % reduziert im Vergleich zur Therapie mit unspezifischen TKIs (HR: 0,6094) (Tabelle 4-3). Im Rahmen des PS-adjustierten indirekten Vergleichs konnte eine **signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens** durch die Behandlung mit Avapritinib im Vergleich zu unspezifischen TKIs erreicht werden.

Zum Zeitpunkt des Interim-Datenschnitts am 9. März 2020, nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,5 Monaten (Avapritinib) und 10,2 Monaten (Regorafenib), war die mediane progressionsfreie Zeit unter Behandlung mit Avapritinib noch nicht erreicht. Vergleichend hierzu wurde unter Behandlung mit Regorafenib die progressionsfreie Zeit bereits nach 4,5 Monaten [95 %-KI: 1,7; n. e.] erreicht. Der Anteil an Studienteilnehmern mit einer geschätzten progressionsfreien Zeit von neun Monaten betrug laut einer Abschätzung durch die Kaplan-Meier-Analyse unter Behandlung mit Avapritinib 100,0 % [95 %-KI: 100,0; 100,0] und unter Behandlung mit Regorafenib 25,0 % [95 %-KI: 0,0; 65,0] (Tabelle 4-3). Aufgrund der geringen Patientenzahl in beiden Behandlungsarmen werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie ausschließlich deskriptiv dargestellt. Dennoch bestätigen die Ergebnisse, dass eine **Verlängerung der progressionsfreien Zeit** unter Behandlung mit Avapritinib im Vergleich zu Regorafenib erreicht werden kann.

Fazit zum Endpunkt progressionsfreies Überleben

Für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, stehen derzeit keine wirksamen Therapieoptionen zur Verfügung. Eine Krankheitsprogression kann zu einer Verschlimmerung der Symptome und einer Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten führen. Das Verhindern einer Progression stellt somit ein wichtiges Ziel in der Behandlung der Patienten dar. Das Verhindern einer Progression sowie der Verschlechterung der Symptomatik und damit einhergehend eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten ist gemäß § 2 Satz 3 der Am-NutzenV als patientenrelevant zu bewerten (9). Die Erhebung des Endpunkts erfolgte anhand etablierter Kriterien durch ein unabhängiges Team gut ausgebildeter Radiologen, weshalb die Erhebung des Endpunkts als valide bewertet wird.

Vergleicht man die Ergebnisse der NAVIGATOR-Studie mit den Ergebnissen der Publikation von Cassier et al. 2012, wird die progressionsfreie Zeit durch eine Behandlung mit Avapritinib im Vergleich zu Imatinib deutlich verlängert (Avapritinib: 24 Monate vs. Imatinib: 2,8 Monate). Dies wird durch die Ergebnisse des PS-adjustierten indirekten Vergleich bestätigt, wobei die progressionsfreie Zeit unter Behandlung mit Avapritinib ungefähr um das Achtfache im Vergleich zu Regorafenib verlängert ist (Avapritinib: 24 Monate vs. unspezifische TKI: 3,1 Monate). Ein vergleichbares Bild konnte in einem randomisierten Vergleich der VOYAGER-Studie gezeigt werden. Unter Behandlung mit Avapritinib war nach 11,5 Monaten die mediane progressionsfreie Zeit noch nicht erreicht, hingegen war die mediane progressionsfreie Zeit unter Behandlung mit Regorafenib bereits nach 4,5 Monaten erreicht. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es in allen dargestellten Studien unter Behandlung mit Avapritinib zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Zeit und somit zu einer bedeutsamen Verringerung von schwerwiegenden Symptomen, einer längeren Stabilisierung der Erkrankung sowie einer Verbesserung der Lebensqualität der Studienteilnehmer kommt. Entsprechend ist ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Avapritinib für die Verlängerung der progressionsfreien Zeit abzuleiten.

Ansprechen

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts der NAVIGATOR-Studie vom 9. März 2020 betrug die Gesamtansprechrates unter Behandlung mit Avapritinib 96,4 % [95 %-KI: 81,7; 99,9]. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigten die Ergebnisse der Hauptanalyse. Die Dauer des Ansprechens betrug 19,2 Monate [95 %-KI: 13,2; n. e.] (Tabelle 4-3). In der Studie von Cassier et al. 2012 zeigte kein Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation ein Ansprechen auf die Therapie mit Imatinib (17), was den hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet erneut verdeutlicht. Im deskriptiven Vergleich mit der Studie von Cassier et al. 2012 zeigt sich somit ein **beträchtlicher Vorteil** zu Gunsten von Avapritinib.

In der VOYAGER-Studie erfolgte die Erhebung des Endpunkts analog zur NAVIGATOR-Studie. Drei von sieben Studienteilnehmern zeigten unter Behandlung mit Avapritinib ein partielles Ansprechen zum Zeitpunkt des Datenschnitts und vier weitere Studienteilnehmer eine stabile Erkrankung (Rate der Krankheitskontrolle = 100 %) (16). Hingegen zeigte kein Studienteilnehmer unter Behandlung mit Regorafenib ein Ansprechen auf die Therapie (Tabelle 4-3) und drei eine stabile Erkrankung (Rate der Krankheitskontrolle = 33 %) (16). Zu berücksichtigen ist, dass die Populationen sich in der NAVIGATOR- und der VOYAGER-Studie dahingehend unterscheiden, dass die Studienteilnehmer in der NAVIGATOR-Studie im Median mit nur einem TKI und in der VOYAGER-Studie im Median mit zwei TKIs vorbehandelt waren. Mit der Anzahl der Vortherapien steigt das Risiko für Resistenzen und Cross-Resistenzen - wobei vermutlich bis zu 80% der Patienten mit einer metastasierten Krebserkrankung eine oder mehrere Resistenzen erlangt haben (19).

Fazit zum Endpunkt Ansprechen

Ein Ansprechen auf eine Therapie mit Avapritinib stellt das primäre Ziel im Anwendungsgebiet dar und konnte mit den bisher verwendeten unspezifischen TKIs in der Indikation nicht erreicht werden. Eine Reduktion der Tumorgöße bzw. die Verbesserung der Symptome und damit einhergehend die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten durch das Ansprechen auf eine Therapie mit Avapritinib ist gemäß § 2 Satz 3 der Am-NutzenV als patientenrelevant zu bewerten (9). Die Erhebung des Endpunkts erfolgte anhand etablierter Kriterien durch ein unabhängiges Team gut ausgebildeter Radiologen, weshalb die Erhebung des Endpunkts als valide bewertet wird.

Die Ergebnisse der Studie von Cassier et al. 2012 sowie die Ergebnisse des Regorafenib-Arms der VOYAGER-Studie zeigen deutlich, dass Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation weder auf eine Behandlung mit Imatinib noch auf eine Behandlung mit Regorafenib ansprechen. Dies deckt sich mit der Empfehlung der DGHO-Leitlinie, in der empfohlen wird bei einer PDGFRA-D842V-Mutation keine der verfügbaren Medikamente (Imatinib, Sunitinib, Regorafenib) einzusetzen (20). Bei Avapritinib handelt es sich um das einzige spezifische Arzneimittel für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen. Erstmals im Anwendungsgebiet konnte in der NAVIGATOR-Studie ein Therapieansprechen erreicht werden. Ein Ansprechen konnte unter Behandlung mit Avapritinib bei 94,6 % der Studienteilnehmer im Vergleich zu 0 % unter Behandlung mit Imatinib bzw. Regorafenib gezeigt werden, weshalb sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Avapritinib ergibt.

Krankheitsspezifische Symptomatik und Schwere der Erkrankung

Die Beschreibung der folgenden Endpunkte bezieht sich auf einen Interim-Datenschnitt der VOYAGER-Studie vom 9. März 2020. Die VOYAGER-Studie ist noch laufend. Zum Zeitpunkt des Interim-Datenschnitts betrug die Spanne der medianen Behandlungszeit unter Avapritinib 24,7 bis 63,6 Wochen und unter Behandlung mit Regorafenib 3,9 bis 63,9 Wochen. Aus diesem Grund beziehen sich die folgenden Angaben zum allgemeinen Gesundheitszustand auf den Zeitraum von Baseline bis Woche 24, der minimalen Behandlungszeit unter Behandlung mit Avapritinib.

Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

Unter Behandlung mit Avapritinib berichteten die Studienteilnehmer im Hinblick auf die Symptome Schmerz, Dyspnoe, und Verstopfung von Baseline bis Woche 24 von einer anhaltenden Verbesserung der Symptomatik, während Studienteilnehmer unter Behandlung mit Regorafenib für kein Symptom eine konstante Verbesserung feststellen konnten. Zudem konnte unter Behandlung mit Avapritinib für Fatigue und Diarrhö auf der Symptomskala zu einigen Zeitpunkten eine Verbesserung festgestellt werden, wobei die Bewertung zu anderen Zeitpunkten konstant blieb. In beiden Symptomskalen zeigte sich unter Behandlung mit Regorafenib hingegen eine Verschlechterung der Bewertung der Symptome. Für die Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit sowie finanzielle Schwierigkeiten berichteten die Studienteilnehmer von einer Verschlechterung der Symptomatik unter Behandlung mit Avapritinib, während Studienteilnehmer unter Behandlung mit Regorafenib zu den meisten Zeitpunkten ihre Symptome als konstant bewerteten. Bezüglich der Appetitlosigkeit berichteten Studienteilnehmer in beiden Behandlungsarmen von einer Verschlechterung der Symptomatik, wobei die Verschlechterung unter Behandlung mit Regorafenib anhand der Skalenwerte als ausgeprägter zu bewerten ist (Tabelle 4-3).

Fazit zum Endpunkt Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

Krankheitsspezifische Symptome sind vom Patienten selbst erfahrbare negative Begleiterscheinungen der Erkrankung. Die Reduktion der Symptomatik wird gemäß § 2 Satz 3 der Am-NutzenV als patientenrelevant eingeschätzt (9). Der Endpunkt wurde von den Patienten selbst anhand des etablierten EORTC QLQ-C30 bewertet und ist somit als valide zu bewerten.

Trotz der Seltenheit der Erkrankung liefert die VOYAGER-Studie vergleichende Daten zur krankheitsspezifischen Symptomatik von Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen. Patienten unter Behandlung mit Avapritinib bewerteten die Symptome Schmerz, Dyspnoe und Verstopfung als über die Zeit anhaltend verbessert. Unter Behandlung mit Regorafenib berichteten die Patienten keine anhaltende Verbesserung der Symptome. Aufgrund der ausschließlich deskriptiven Daten ist trotz einer Verbesserung bzw. dem Ausbleiben einer Verschlechterung in einzelnen Symptomskalen unter Behandlung mit Avapritinib ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** für Avapritinib abzuleiten.

Abdominalschmerzen

Studienteilnehmer im Avapritinib-Arm berichteten zu Beginn der Studie nicht über Abdominalschmerzen. Unter Behandlung mit Avapritinib blieb die Bewertung der Abdominalschmerzen bis zur Woche 24 mit einer mittleren Veränderung zu Baseline von 0,0 bis 0,9 Punkten konstant niedrig. Im Regorafenib-Arm betrug der Mittelwert zu Baseline 1,4 Punkte. In den ersten Wochen verschlechterte sich die Bewertung um 2,0 bis 3,0 Punkte (Tabelle 4-103 und Tabelle 4-3).

Fazit zum Endpunkt Abdominalschmerzen

Abdominalschmerzen stellen ein häufig auftretendes Symptom von GIST dar und können einen großen Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen haben. In Abhängigkeit des Schweregrads der Abdominalschmerzen kann der Alltag der Patienten maßgeblich beeinflusst werden und die Schmerzen können im schlimmsten Fall zur Isolation bzw. zur Unfähigkeit normale Tagesabläufe zu absolvieren führen. Eine Verbesserung der Lebensqualität durch die Reduktion von Abdominalschmerzen ist gemäß § 2 Satz 3 der Am-NutzenV als patientenrelevant zu bewerten (9).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Studienteilnehmer unter Behandlung mit Avapritinib über keine Zunahme von Abdominalschmerzen berichteten. Im Gegensatz dazu, bewerteten die Studienteilnehmer unter Behandlung mit Regorafenib bereits zu Beginn der Behandlung über einer Verschlechterung des Symptoms Abdominalschmerzen. Die Daten weisen auf einen numerischen Vorteil zu Gunsten von Avapritinib hin, der jedoch aufgrund der ausschließlich deskriptiven Darstellung der Ergebnisse als **nicht quantifizierbar** bewertet wird.

Schwere der Erkrankung gemäß PGI-S

Studienteilnehmer im Avapritinib-Arm bewerteten die Schwere der Erkrankung zu Beginn der Studie im Mittel mit 2,4 Punkten (2 Punkte = „an der Grenze zu krank“). Unter Behandlung mit Avapritinib blieb die Bewertung der Schwere der Erkrankungen bis zur Woche 24 mit einer Veränderung zu Baseline von -0,7 bis 0,0 Punkten konstant niedrig bzw. verbesserte sich sogar unter Behandlung leicht. Im Regorafenib-Arm betrug der Mittelwert zu Baseline 2,2 Punkte. Nach vier bzw. acht Wochen verschlechterte sich die Bewertung der Schwere der Erkrankung um ca. einen Punkt (Tabelle 4-109 und Tabelle 4-3). Unter Avapritinib blieb somit im Vergleich zu Regorafenib eine Verschlechterung der Schwere der Erkrankung aus.

Fazit zum Endpunkt Schwere der Erkrankung gemäß PGI-S

Bei GIST handelt es sich um eine schwerwiegende Erkrankung, die vor allem im fortgeschrittenen Stadium mit großen Einschränkungen für die Patienten verbunden ist, was sich wiederum auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt. Eine Verbesserung des Schweregrads der Symptome bzw. eine ausbleibende Verschlechterung der Symptome ist gemäß § 2 Satz 3 der Am-NutzenV als patientenrelevant zu bewerten (9).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Studienteilnehmer unter Behandlung mit Avapritinib die Schwere ihrer Erkrankung als leicht verbessert bewerteten. Folglich kann unter Avapritinib mit dem Aufhalten der Verschlechterung der Krankheitsschwere ein wichtiges Therapieziel erreicht werden. Unter Behandlung mit Regorafenib konnte dies nicht gezeigt werden, da die Studienteilnehmer ihre Erkrankungsschwere als verschlechtert bewerteten. Aufgrund der deskriptiven Beschreibung der Ergebnisse der VOYAGER-Studie ist der Zusatznutzen von Avapritinib dennoch als **nicht quantifizierbar** zu bewerten.

Allgemeiner Gesundheitsstatus

EQ-5D VAS

Zu Baseline wurde der allgemeine Gesundheitszustand von Patienten unter Behandlung mit Avapritinib anhand der EQ-5D VAS mit einem Mittelwert von 73,0 Punkten und bei Patienten unter Behandlung mit Regorafenib mit 78,4 Punkten bewertet. Unter Behandlung mit Avapritinib, bewerteten die Studienteilnehmer den allgemeinen Gesundheitszustand zu allen Zeitpunkten im Mittel als verbessert im Vergleich zu Baseline. Hingegen bewerteten Studienteilnehmer unter Behandlung mit Regorafenib im Mittel zu allen Zeitpunkten im Vergleich zu Baseline eine Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands (Tabelle 4-112 und Tabelle 4-3). Der allgemeine Gesundheitsstatus hat sich unter Behandlung mit Avapritinib somit im Vergleich zu Regorafenib verbessert.

Fazit zum Endpunkt EQ-5D VAS

Die EQ-5D VAS ein standardisiertes Instrument, das den allgemeinen Gesundheitszustand von Patienten beschreibt. Die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes ist gemäß § 2 Satz 3 der Am-NutzenV als patientenrelevant zu bewerten (9).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Studienteilnehmer eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands unter Behandlung mit Avapritinib, nicht aber unter Behandlung mit Regorafenib, berichteten. Aufgrund der ausschließlich deskriptiven Darstellung der Studienergebnisse ist der Zusatznutzen von Avapritinib dennoch als **nicht quantifizierbaren** zu bewerten.

PGI-C-Skala

Sowohl unter Behandlung mit Avapritinib als auch Regorafenib bleibt die Veränderung des Gesundheitszustandes ermittelt mittels PGI-C-Skala und PGI-C VAS weitgehend konstant (Tabelle 4-3).

Fazit zum Endpunkt PGI-C-Skala

Der PGI-C Fragebogen ermöglicht eine Bewertung der Veränderung des Gesundheitszustands der Patienten. Die Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 der Am-NutzenV als patientenrelevant zu bewerten (9).

Sowohl unter Behandlung mit Avapritinib als auch Regorafenib ließ sich keine deutliche Veränderung des Gesundheitszustandes mittels der PGI-C-Skala und PGI-C VAS nachweisen. Aufgrund der ausschließlich deskriptiven Darstellung der Studienergebnisse ist der Zusatznutzen von Avapritinib als **nicht quantifizierbar** einzuschätzen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Der globaler Gesundheitsstatus, angezeigt durch die Veränderung der entsprechenden Subskala des EORTC QLQ-C30, verschlechterte sich laut Bewertung durch die Studienteilnehmer sowohl unter Behandlung mit Avapritinib als auch mit Regorafenib, wobei die Verschlechterung unter Behandlung mit Regorafenib deutlich ausgeprägter war (Tabelle 4-3).

Studienteilnehmer unter Behandlung mit Avapritinib berichteten im Mittel über eine Verbesserung der körperlichen Funktion, wohingegen Studienteilnehmer unter Behandlung mit Regorafenib ihre körperliche Funktion als verschlechtert bzw. konstant einschätzten. Anhand der Zunahme der Skalenwerte verbesserte sich die körperliche Funktion der Studienteilnehmer unter Behandlung mit Avapritinib bis zur Woche 24 um bis zu 13,3 Punkte (Tabelle 4-3).

Bezüglich ihrer Rollenfunktion, emotionalen Funktion, kognitiven Funktion, als auch ihrer sozialen Funktion berichteten die Studienteilnehmer beider Behandlungsarme insgesamt keine eindeutige Veränderung (Tabelle 4-3).

Fazit zum Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, sind in ihrer Lebensqualität auf Grund von vielseitigen physischen und psychischen Auswirkungen der Erkrankung eingeschränkt. Eine Verbesserung der Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV patientenrelevant (9) und die Lebensqualität wurde anhand des EORTC QLQ-C30 valide erhoben.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich anhand der Veränderung der Skalenwerte positive Effekte zugunsten von Avapritinib in Bezug auf die ausbleibende starke Verschlechterung ihres globalen Gesundheitsstatus und der Verbesserung ihrer körperlichen Funktion ergeben. Aufgrund der ausschließlich deskriptiven Darstellung der Studienergebnisse ist der Zusatznutzen von Avapritinib jedoch als **nicht quantifizierbar** einzuschätzen.

Beurteilung der kognitiven Funktion gemäß FACT-Cog

Anhand der Daten des FACT-Cog Fragebogens bewerteten die Studienteilnehmer beider Behandlungsarme ihre kognitive Funktion als konstant (Tabelle 4-3).

Fazit zum Endpunkt Lebensqualität gemäß FACT-Cog

Die Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeit und damit der Lebensqualität der Patienten ist eine häufige Folgeerscheinung bei Patienten mit Krebs, die entweder durch den Krebs selbst oder durch die Krebstherapie hervorgerufen wird. Eine Verbesserung bzw. das Aufhalten der Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant zu bewerten (9). Der Endpunkt wurde mittels des FACT-Cog valide erhoben.

Sowohl unter Behandlung mit Avapritinib als auch unter Behandlung mit Regorafenib blieb eine stetige Verschlechterung der kognitiven Fähigkeit aus. Trotz der ausbleibenden Verschlechterung ist aufgrund der ausschließlich deskriptiven Beschreibung der Ergebnisse von einem **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Avapritinib auszugehen.

Nebenwirkungen

In der NAVIGATOR-Studie traten bei allen Studienteilnehmern unerwünschte Ereignisse auf. Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3) wurden bei 27 von 28 Studienteilnehmern berichtet (94,4 %). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 21 Studienteilnehmern (75,0 %) auf. Vier Studienteilnehmer verstarben an einem unerwünschten Ereignis. Ein Studienteilnehmer verstarb an einer Herzinsuffizienz, einer an einer generellen Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes und zwei Studienteilnehmer an einer Krankheitsprogression. In allen Fällen wurden die Ereignisse als unabhängig von der Behandlung mit Avapritinib eingeschätzt. Zehn Studienteilnehmer (35,7 %) brachen die Einnahme des Studienmedikaments aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. UE von besonderem Interesse der Kategorie kognitive Effekte traten bei 19 Studienteilnehmern (67,9 %) und der Kategorie intrakranielle Blutungen bei zwei Studienteilnehmern (7,1 %) auf (Tabelle 4-3).

In der VOYAGER-Studie zeigten alle Studienteilnehmer unter Behandlung mit Avapritinib sowie unter Behandlung mit Regorafenib mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3) traten bei fünf von sieben Studienteilnehmern (71,4 %) unter Behandlung mit Avapritinib und vier von sechs Studienteilnehmern (66,7 %) im Regorafenib-Arm auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei nur einem Studienteilnehmer (14,3 %) unter Behandlung mit Avapritinib, jedoch bei vier Studienteilnehmern (66,7 %) unter Behandlung mit Regorafenib berichtet. Unter Behandlung mit Avapritinib verstarb kein Studienteilnehmer aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, wohingegen zwei Studienteilnehmer (33,3 %) unter Behandlung mit Regorafenib verstarben. Ein Studienteilnehmer verstarb an einer Tumorblutung und ein Studienteilnehmer verstarb an einer Progression einer bösartigen Neubildung. Beide Ereignisse wurden als unabhängig von der Behandlung mit Regorafenib eingeschätzt. Im Avapritinib-Arm brach kein Studienteilnehmer die Einnahme des Studienmedikament aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Im Regorafenib-Arm führten unerwünschte Ereignisse bei zwei Studienteilnehmern (33,3 %) zum Abbruch der Einnahme von Regorafenib. UE von besonderem Interesse der Kategorie kognitive Effekte traten bei drei Studienteilnehmern (42,9 %) unter Behandlung mit Avapritinib auf. In der Kategorie intrakranielle Blutungen wurden keine UE von besonderem Interesse berichtet. Im Regorafenib-Arm traten keine UE von besonderem Interesse auf (Tabelle 4-3).

Fazit zum Endpunkt Nebenwirkungen

Die Beurteilung der Sicherheit eines Medikaments ist ein grundlegender Bestandteil der Nutzenbewertung und das Vermeiden von Nebenwirkungen ist gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV (9) patientenrelevant. Die Endpunkte zur Nutzendimension Nebenwirkungen wurden gemäß MedDRA Version 18.1 nach SOC und PT klassifiziert und sind als valide zu bewerten.

In Anbetracht der Schwere der Erkrankungen sowie der fehlenden Therapieoptionen für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, weist Avapritinib ein akzeptables Sicherheitsprofil, auch im Vergleich zu Regorafenib, auf. Für den Endpunkt Nebenwirkungen ist aufgrund der deskriptiven Darstellung der Ergebnisse dennoch ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Avapritinib** abzuleiten.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-3: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Avapritinib

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Ergebnisse Avapritinib (Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag)	Ergebnisse Regorafenib/unspezifische TKIs ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Woche 12 (n = 7): 4,0 (1,91) Woche 16 (n = 7): 3,3 (2,50) Woche 24 (n = 6): 4,2 (3,06) Woche 64 (n = 0): -	Woche 12 (n = 1): 5,0 (n. b.) Woche 16 (n = 1): 2,0 (n. b.) Woche 24 (n = 2): 4,0 (0,00) Woche 64 (n = 1): 7,0 (n. b.)		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30				
globaler Gesundheitsstatus^e				
VOYAGER	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 7 Woche 4 (n = 7): -8,3 (19,25) Woche 8 (n = 6): -2,8 (15,52) Woche 12 (n = 7): 0,0 (18,00) Woche 16 (n = 7): -16,7 (18,63) Woche 24 (n = 6): -2,8 (18,76) Woche 64 (n = 0): -	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 6 Woche 4 (n = 4): -18,8 (14,23) Woche 8 (n = 3): -16,7 (16,67) Woche 12 (n = 1): -16,7 (n. b.) Woche 16 (n = 2): -25,0 (11,79) Woche 24 (n = 2): -29,2 (5,89) Woche 64 (n = 1): -33,3 (n. b.)	n. b.	nicht quantifizierbar
Rollenfunktion^e				
VOYAGER	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 7 Woche 4 (n = 7): 0,0 (16,67) Woche 8 (n = 6): -8,3 (39,09) Woche 12 (n = 7): 9,5 (35,82) Woche 16 (n = 7): -4,8 (41,63) Woche 24 (n = 6): 11,1 (36,00) Woche 64 (n = 0): -	Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD): N = 6 Woche 4 (n = 4): -4,2 (8,33) Woche 8 (n = 3): -5,6 (9,62) Woche 12 (n = 1): -16,7 (n. b.) Woche 16 (n = 2): 0,0 (0,00) Woche 24 (n = 2): 0,0 (0,00) Woche 64 (n = 1): 0,0 (n. b.)	n. b.	nicht quantifizierbar

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Abschließende Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Avapritinib

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es sich bei GIST im fortgeschrittenen Stadium um eine schwerwiegende und lebensbedrohliche Erkrankung handelt, die aufgrund der Symptome und dem Einfluss auf die Lebensqualität mit großen Einschränkungen für die Patienten verbunden ist. Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, sprechen auf keine der derzeit verfügbaren Therapieoptionen (Imatinib, Sunitinib noch Regorafenib) an (20), weshalb die Patienten ein geringes progressionsfreies Überleben und eine hohe Sterblichkeit aufweisen (17).

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

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das Ziel des vorliegenden Dossiers zur frühen Nutzenbewertung ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Avapritinib (AYVAKYT®). Avapritinib ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, indiziert (1).

Am 17. Juli 2017 (EU/3/17/1889) erklärte die Europäische Kommission Avapritinib zu einem Orphan Drug (2). Der Orphan Drug Status wurde am 29. Juli 2020 bestätigt (3). Nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt für „Arzneimittel, die 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 zugelassen sind, [...] der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt“. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Zusammenhang mit einer zVT sind nicht erforderlich (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Avapritinib ist in der oben genannten Indikation auf Basis der pivotalen Zulassungsstudie NAVIGATOR zu bewerten. Unterstützend werden ein PS-adjustierter indirekter Vergleichs zwischen der NAVIGATOR-Studie und der retrospektiven Beobachtungsstudie BLU-285-1002 sowie die VOYAGER-Studie zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Studie BLU-285-1105 wird aufgrund der unreifen Datenlage sowie der kurzen medianen Follow-up Zeit von 2,76 Monaten (Spanne: 0,03; 5,26) nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Studienergebnisse werden jedoch nachfolgend der Vollständigkeit und Transparenz halber dargestellt.

Patientenpopulation

Avapritinib (AYVAKYT®) ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, indiziert (1).

NAVIGATOR

Ziel der Studie ist es die Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Avapritinib bei Studienteilnehmern mit GIST und anderen rezidivierten oder refraktären soliden Tumoren zu untersuchen.

Im Rahmen der NAVIGATOR-Studie wurden Ergebnisse für folgende Populationen ausgewertet (11):

- erwachsene Studienteilnehmer mit inoperablen oder metastasierten GIST, die zuvor mindestens mit drei Linien einer TKI-Therapie behandelt wurden (4L⁺-Population)
- erwachsene Studienteilnehmer mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-Exon-18-Mutationen einschließlich der PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, unabhängig von der vorherigen Therapie

Für die Nutzenbewertung relevant sind entsprechend der Zulassung von Avapritinib ausschließlich erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen und mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich behandelt wurden.

VOYAGER

Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Avapritinib im Vergleich zu Regorafenib bei Studienteilnehmern mit lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten GIST, die zuvor Imatinib und ein oder zwei weitere TKIs erhalten haben, zu untersuchen.

In der VOYAGER-Studie wurden folgenden Studienteilnehmer eingeschlossen (5):

- erwachsene Studienteilnehmer mit inoperablen oder metastasierten GIST, die bereits Imatinib und ein (3L⁺-Population) oder zwei TKIs (4L⁺-Population) zur Behandlung von GIST erhalten haben (einschließlich TKIs zur adjuvanten Therapie)

Für die Nutzenbewertung relevant sind entsprechend der Zulassung von Avapritinib ausschließlich erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen. Der Mutationsstatus war ein Stratifizierungsfaktor der VOYAGER-Studie.

BLU-285-1105

Ziel der Studie ist es die Sicherheit, Pharmakokinetik und klinische Wirksamkeit von Avapritinib bei chinesischen Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST zu untersuchen.

In der Studie BLU-285-1105 wurden die folgenden Studienteilnehmer eingeschlossen (7):

- erwachsene chinesische Studienteilnehmer (> 18 Jahre) mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen
- erwachsene chinesische Studienteilnehmer (> 18 Jahre) mit inoperablen oder metastasierten GIST, die mindestens eine Dritt- oder Viertlinientherapie erhalten haben
- erwachsene chinesische Studienteilnehmer (> 18 Jahre) mit inoperablen oder metastasierten GIST, die eine Intoleranz oder Progression unter der Standardtherapie hatten

Relevant sind für die Nutzenbewertung ausschließlich Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen. Die Studie BLU-285-1105 wird im Dossier dargestellt, aufgrund der unreifen Datenlage jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

BLU 285-1002

Bei der Studie BLU-285-1002 handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie. Eingeschlossen wurden erwachsenen Studienteilnehmer mit lokal fortgeschrittenen, metastasierten oder rezidivierenden GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation unter vorheriger Behandlung mit TKIs (nicht Avapritinib).

Im Dossier wird ein PS-adjustierter indirekter Vergleich der NAVIGATOR-Studie mit der BLU-285-1002 Studie dargestellt, um die Wirksamkeit der vor der Zulassung von Avapritinib eingesetzten supportiven Therapien mit TKIs mit der Wirksamkeit von Avapritinib zu vergleichen.

Intervention

NAVIGATOR

Bei der NAVIGATOR-Studie handelt es sich um eine einarmige Phase-I-Studie. Alle Studienteilnehmer erhielten Avapritinib. Eine Randomisierung fand nicht statt (4).

Avapritinib wird in der NAVIGATOR-Studie täglich morgens von Tag 1 bis Tag 28 oral in wiederkehrenden 28-Tage-Zyklen eingenommen. Die Einnahme von Avapritinib erfolgt kontinuierlich, ohne Ruhephasen zwischen den Behandlungszyklen.

Zu Beginn der NAVIGATOR-Studie wurde die Dosis für die Erweiterungsphase bestimmt. In der Erweiterungsphase der NAVIGATOR-Studie erhielten die Studienteilnehmer folgende Anfangsdosierungen (4):

- 300 mg Avapritinib täglich
- 400 mg Avapritinib täglich

Entsprechend der Fachinformation von Avapritinib beträgt die empfohlene Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib täglich. Die Dosis kann in 100-mg-Schritten auf eine Mindestdosis von 100 mg einmal täglich reduziert werden (1). Im Dossier werden ausschließlich die Ergebnisse der Studienteilnehmer dargestellt, die entsprechend der Fachinformation mit der zugelassenen Dosierung von 300 mg Avapritinib täglich behandelt wurden.

Bei Studienteilnehmern in der Erweiterungsphase, die zwei Behandlungszyklen mit 300 mg Avapritinib täglich gut vertragen hatten (keine Toxizität \geq Grad 3 nach CTCAE), konnte der Prüfarzt, wenn es im besten klinischen Interesse des Studienteilnehmer lag, die Dosis auf 400 mg Avapritinib täglich erhöhen (4, 11). Bei Studienteilnehmern mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 9. März 2020 bei zwei von 28 Studienteilnehmern (7,1 %) die Dosierung einmal erhöht und bei einem Studienteilnehmer (3,6 %) mehr als zweimal erhöht (13). Eine Unterbrechung der Behandlung war erforderlich, wenn eine schwerwiegende oder lebensbedrohliche Toxizität (Grad 3 oder 4, bewertet anhand der CTCAE, Ausnahmen sind im Studienbericht in Abschnitt 9.4.4.3 dargestellt) beobachtet wurde. Insgesamt waren maximal drei Dosisreduktionen erlaubt (4, 11).

Eine maximale Behandlungsdauer der Studienteilnehmer wurde in der NAVIGATOR-Studie nicht festgelegt (4). Die Studienteilnehmer konnten Avapritinib erhalten solange die Behandlung nicht aus einem der folgenden Gründe beendet wurde (11):

- Toxizität
- „Non-Compliance“
- Widerruf der Einwilligung
- Entscheidung des Arztes
- eine fortschreitende Erkrankung
- Tod
- Abbruch der Studie durch den Arzt oder Sponsor

Der erste Studienteilnehmer wurde am 7. Oktober 2015 in die NAVIGATOR-Studie aufgenommen. Die Studie ist noch laufend, aber es findet keine Rekrutierung mehr statt. Der Datenschnitt der PK-Analyse erfolgte am 25. September 2018 und der Datenschnitt für die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten erfolgte am 16. November 2018. Zu diesem Zeitpunkt war die Rekrutierung von Studienteilnehmern mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, unabhängig von der vorherigen Therapie, bereits abgeschlossen (11). Der Datenschnitt des Studienberichts zur NAVIGATOR-Studie (16. November 2018) wird im Dossier dargestellt. Am 9. März 2020 erfolgte ein weiterer Datenschnitt zur NAVIGATOR-Studie, der ebenfalls im Dossier dargestellt wird.

VOYAGER

Bei der VOYAGER-Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie (5).

Studienteilnehmer werden zufällig im Verhältnis 1:1 auf die Behandlung mit Avapritinib (Arm A) oder Regorafenib (Arm B) aufgeteilt. Eine Stratifizierung fand nach der TKI-Behandlung (Drittlinie bzw. Viertlinie), geografischen Region (Asien bzw. Welt) und Mutationsstatus (PDGFRA-D842V-Mutation vorhanden bzw. Mutation nicht vorhanden) statt (5).

Im Avapritinib-Arm erhalten die Studienteilnehmer täglich 300 mg Avapritinib in kontinuierlichen 28-Tage-Zyklen (5). Dies entspricht der empfohlenen Anfangsdosierung von Avapritinib laut Fachinformation (1). Wenn der Prüfarzt der Ansicht war, dass es im besten klinischen Interesse des Studienteilnehmers liegt, konnte die Dosis auf 400 mg pro Tag erhöht werden. Die Option der Dosiserhöhung wurde mit Amendment 3 des Studienprotokolls aufgehoben. Bei einer Progression der Erkrankung wurde die Avapritinib-Behandlung fortgesetzt (5).

Im Vergleichsarm wurden die Studienteilnehmer, entsprechend der Fachinformation von Regorafenib, mit täglich 160 mg Regorafenib in kontinuierlichen 28-Tage-Zyklen (21 Tage 160 mg/Tag Regorafenib und sieben Tage Pause) behandelt. Studienteilnehmer mit einem radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung unter Regorafenib und einer Auswaschphase von 7 – 28 Tagen nach der letzten Regorafenib-Gabe wurde ein Cross-Over zu Avapritinib ermöglicht (5).

Eine maximale Behandlungsdauer der Studienteilnehmer wurde nicht festgelegt. Die Studienteilnehmer konnten das Studienmedikament erhalten solange die Behandlung nicht aus einem der folgenden Gründe beendet wurde (5):

- Toxizität
- „Non-Compliance“
- Schwangerschaft
- Widerruf der Einwilligung
- Entscheidung des Arztes

- eine fortschreitende Erkrankung
- Tod
- Abbruch der Studie durch den Arzt oder Sponsor

Der erste Studienteilnehmer wurde am 26. März 2018 in die VOYAGER-Studie aufgenommen. Die Studie ist noch laufend, aber es findet keine Rekrutierung mehr statt. Das geschätzte primäre Abschlussdatum ist April 2021 (21). Bisher liegt der finale Studienbericht zur VOYAGER-Studie noch nicht vor. Im Dossier werden die Ergebnisse eines Interim-Datenschnitts vom 9. März 2020 dargestellt.

BLU-285-1105

Bei der Studie BLU-285-1105 handelt es sich um eine offene, einarmige Phase-I/II-Studie, die aus zwei Teilen besteht: einer Dosisescalationsphase (Teil 1) und einer Erweiterungsphase (Teil 2). Alle Studienteilnehmer erhielten Avapritinib. Eine Randomisierung fand nicht statt (7).

Avapritinib wird in der Studie BLU-285-1105 täglich morgens von Tag 1 bis Tag 28 oral in wiederkehrenden 28-Tage-Zyklen eingenommen. Die Einnahme von Avapritinib erfolgt kontinuierlich, ohne Ruhephasen zwischen den Behandlungszyklen. In der Erweiterungsphase erhielten alle Studienteilnehmer 300 mg Avapritinib täglich.

Entsprechend der Fachinformation von Avapritinib beträgt die empfohlene Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib täglich. Die Dosis kann in 100-mg-Schritten auf eine Mindestdosis von 100 mg einmal täglich reduziert werden (1). Im Dossier werden ausschließlich die Ergebnisse der Studienteilnehmer dargestellt, die entsprechend der Fachinformation mit der zugelassenen Dosierung von 300 mg Avapritinib täglich behandelt wurden.

Eine Dosisreduktion in der Erweiterungsphase war erforderlich, wenn eine schwerwiegende oder lebensbedrohliche Toxizität (Grad 3 oder 4, bewertet anhand der CTCAE) beobachtet wurde. Dies trat bei keinem der Studienteilnehmer, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen und mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich behandelt wurden, auf (6, 22).

Eine maximale Behandlungsdauer der Studienteilnehmer wurde in der Studie BLU-285-1105 nicht festgelegt (7). Die Studienteilnehmer konnten Avapritinib erhalten, solange die Behandlung nicht aus einem der folgenden Gründe beendet wurde (7):

- Widerruf der Einwilligung
- Tod
- “Lost-To-Follow-up”

Der erste Studienteilnehmer wurde am 19. August 2019 in die Studie aufgenommen. Die Studie ist laufend und die Rekrutierung ist noch nicht abgeschlossen. Das geschätzte primäre Abschlussdatum der Studie ist der 30. Dezember 2020. Bisher liegt demnach kein finaler Studienbericht vor. Im Dossier werden die Ergebnisse des Interim-Studienberichts vom 31. März 2020 dargestellt.

BLU 285-1002

Da es sich bei der Studie um eine retrospektive Analyse von Patientenakten handelt, wurde keine Intervention verabreicht.

In der Studie wurden alle verfügbaren Daten aus Patientenakten von Patienten, die zwischen dem 1. Januar 2000 und dem 1. Juli 2016 mit fortgeschrittenen GIST und einer PDGFRA-D842V-Mutation diagnostiziert wurden, erhoben. Patienten, die in einer klinischen Studie zur Behandlung mit Avapritinib aufgenommen wurden oder zuvor nur eine adjuvante TKI-Therapie erhalten hatten wurden von der Studie ausgeschlossen.

Vergleichstherapie

Aufgrund des Orphan Drug Status von Avapritinib müssen Nachweise über den medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V nicht erbracht werden.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Avapritinib ist in der oben genannten Indikation auf Basis der pivotalen Zulassungsstudie NAVIGATOR zu bewerten. Unterstützend werden ein PS-adjustierter indirekter Vergleich zwischen der NAVIGATOR-Studie und der retrospektiven Beobachtungsstudie BLU-285-1002 sowie die VOYAGER-Studie zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Studie BLU-285-1105 wird aufgrund der unreifen Datenlage sowie der kurzen medianen Follow-up Zeit nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Studienergebnisse werden jedoch nachfolgend der Vollständigkeit und Transparenz halber dargestellt.

Endpunkte

NAVIGATOR

In der NAVIGATOR-Studie wurden folgende patientenrelevanten Endpunkte erhoben (4):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - progressionsfreies Überleben
 - Ansprechen:
 - Gesamtansprechrage
 - Dauer des Ansprechens

- Zeit bis zum Ansprechen
- Rate des klinischen Nutzens
- Rate der Krankheitskontrolle
- Sicherheit
 - jegliche UE
 - UE nach Schweregrad (CTCAE 1 – 5)
 - nicht schwere UE (CTCAE ≤ 2)
 - schwere UE (CTCAE ≥ 3)
 - SUE
 - UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führen
 - UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte und intrakranielle Blutungen)

VOYAGER

In der VOYAGER-Studie wurden folgenden Endpunkte erhoben (5):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - progressionsfreies Überleben
 - Ansprechen
 - Gesamtansprechrage
 - Dauer des Ansprechens
 - Zeit bis zum Ansprechen
 - Rate des klinischen Nutzens
 - krankheitsspezifische Symptomatik und Schwere der Erkrankung
 - Symptome gemäß EORTC QLQ-C30
 - Abdominalschmerzen
 - Schwere der Erkrankung gemäß PGI-S
 - allgemeiner Gesundheitszustand
 - EQ-5D VAS
 - PGI-C-Skala
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

- Beurteilung der kognitiven Funktion gemäß FACT-Cog
- Sicherheit
 - jegliche UE
 - UE nach Schweregrad (CTCAE 1 – 5)
 - SUE
 - UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führen
 - UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte und intrakranielle Blutungen)

BLU-285-1105

In der Studie BLU-285-1105 wurden folgende patientenrelevante Endpunkte erhoben (7):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - progressionsfreies Überleben
 - Ansprechen:
 - Gesamtansprechrage
 - Rate des klinischen Nutzens
- Sicherheit
 - jegliche UE
 - schwere UE (CTCAE ≥ 3)
 - SUE
 - UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führen
 - UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte und intrakranielle Blutungen)

BLU-285-1002

In der BLU-285-1002 Studie wurde die Gesamtansprechrage, die Dauer des Ansprechens, progressionsfreies Überleben sowie das Gesamtüberleben erhoben (8).

Der Endpunkt Ansprechen wurde in der BLU-285-1002 Studie erhoben, ist jedoch nicht Teil des PS-adjustierten indirekten Vergleichs der BLU-285-1002 Studie mit der NAVIGATOR-Studie, welcher im vorliegenden Dossier dargestellt wird.

Studientypen

NAVIGATOR

Bei der NAVIGATOR-Studie handelt es sich um eine einarmige Phase-I-Studie (4).

VOYAGER

Bei der VOYAGER-Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie (5).

BLU-285-1105

Bei der Studie BLU-285-1105 handelt es sich um eine offene, einarmige Phase-I/II-Studie (7).

BLU-285-1002

Bei der Studie BLU-285-1002 handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie (8).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Ein- und Ausschlusskriterien für Studien (randomisierte kontrollierte Studien, RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-4: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Population	Avapritinib ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, indiziert	Patienten ohne inoperable oder metastasierte GIST; Patienten die die PDGFRA-D842V-Mutation nicht aufweisen; Patienten < 18 Jahre	gemäß Fachinformation (1)
Intervention	Avapritinib (empfohlene Anfangsdosierung: 300 mg täglich, Dosisreduktion in 100-mg-Schritten auf eine Mindestdosis von 100 mg möglich)	andere Intervention oder abweichende Dosierung	gemäß Fachinformation (1)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Vergleichstherapie	nicht zutreffend	nicht zutreffend	gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt; daher erfolgte die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudie (9)
Endpunkte	Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit herangezogen werden können	keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Sicherheit herangezogen werden können	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach § 5 Abs. 2 VerfO, Sicherheit zur Schadens-abwägung (10)
Studientyp	RCT	keine RCT	Erfüllung der Anforderungen an den Nachweis des Zusatznutzens gemäß § 5 Abs. 3 VerfO (10)
Studiendauer	keine Einschränkung	nicht anwendbar	Auf die Berücksichtigung einer Mindest-studiendauer als Einschlusskriterium wird verzichtet
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Ein- und Ausschlusskriterien für Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-5: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Population	Avapritinib ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, indiziert	Patienten ohne inoperable oder metastasierte GIST; Patienten die die PDGFRA-D842V-Mutation nicht aufweisen; Patienten < 18 Jahre	gemäß Fachinformation (1)
Intervention	Avapritinib (empfohlene Anfangsdosierung: 300 mg täglich, Dosisreduktion in 100-mg-Schritten auf eine Mindestdosis von 100 mg möglich)	andere Intervention oder abweichende Dosierung	gemäß Fachinformation (1)
Vergleichstherapie	nicht zutreffend	nicht zutreffend	gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt; daher erfolgte die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudie (9)
Endpunkte	Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit herangezogen werden können	keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Sicherheit herangezogen werden können	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach § 5 Abs. 2 VerfO, Sicherheit zur Schadens-abwägung (10)
Studientyp	keine Einschränkung auf RCT	Case Reports, Tierstudien, PK-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-interventionelle Studien, Phase-I-Studien	bei Arzneimitteln mit einem Orphan Drug Status basiert die Nutzenbewertung ausschließlich auf der Zulassungsstudie, bei der es sich in diesem Fall um eine einarmige Studie handelt
Studiendauer	keine Einschränkung	nicht anwendbar	Auf die Berücksichtigung einer Mindeststudiendauer als Einschlusskriterium wird verzichtet

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Bibliographische Literaturrecherche zur Identifizierung von Studien (RCT und weitere Untersuchungen) mit Avapritinib

Die systematische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane über die Suchoberfläche Ovid® durchgeführt (Suchzeitpunkt: 21. Juli 2020). Für jede Datenbank wurde eine eigene Suchstrategie verwendet. Die Suche dient der Identifizierung von RCT-Studien und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden können. Dies erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Die Suche wurden bei MEDLINE auf humane Studien und in MEDLINE sowie EMBASE auf englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschränkt. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wird der validierte und in der VerFO empfohlene Wong-Filter (23), sowie in MEDLINE zusätzlich der Cochrane-Filter verwendet (24).

Die Suchstrategien für Studien nach RCT und weitere Untersuchungen sind in Anhang 4-A beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, <https://www.clinicaltrialsregister.eu>), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der

Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Suche in Studienregistern nach Studien mit Avapritinib (RCT und weitere Untersuchungen)

Für die Identifizierung relevanter RCT-Studien und weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden die Studienregister ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register und WHO ICTRP Search Portal nach abgeschlossenen, abgebrochenen und noch laufenden relevanten Studien durchsucht.

In dem AMIS und dem Clinical Data Suchportal der EMA erfolgte die Suche ausschließlich nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits identifiziert wurden. Eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) wurde nicht durchgeführt.

Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Die detaillierten Suchstrategien für die Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register und WHO ICTRP Search Portal sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Internetseite des G-BA erfolgte die Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Avapritinib unter Anwendung des Filters „Wirkstoffe A-Z“ und der Einschränkung auf den Buchstaben „A“. Weitere Filter hinsichtlich des Orphan Drug-Status, des Therapiegebiets oder des Verfahrensstands wurden nicht vorgenommen.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bibliographische Literaturrecherche

Die über die bibliografische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden unabhängig von zwei Personen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 auf ihre Relevanz hin überprüft. In einem ersten Schritt wurden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel oder Zusammenfassung eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ. Konnte ein Ausschluss durch den Titel oder die Zusammenfassung nicht erfolgen, wurde der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt wurden. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool (Abschnitt 4.3.1.1.5 und Abschnitt 4.3.2.3.1.5) eingeschlossen. Die Selektion wurde mit Hilfe der „DistillerSR Systematic Review Software“ durchgeführt (<https://www.evidencepartners.com/products/distillersr-systematic-review-software/>).

Eine Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche ist mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-C aufgeführt.

Suche in Studienregistern

Die aus der Registersuche zusammengestellten Feldeinträge wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet und auf ihre Relevanz hin überprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool (Abschnitt 4.3.1.1.5 und Abschnitt 4.3.2.3.1.5) eingeschlossen. Die Selektion wurde mit Hilfe der DistillerSR Systematic Review Software durchgeführt (<https://www.evidencepartners.com/products/distillersr-systematic-review-software/>).

Eine Liste der ausgeschlossenen Studien, die im Rahmen der Studienregister- bzw. Studienergebnisdatenbankensuche identifiziert wurden, ist mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-D aufgeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der eingeschlossenen Studie erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

Verzerrungspotential auf Studienebene

In die Bestimmung des Verzerrungspotentials flossen die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmern und behandelten Personen ein. Zudem wurde untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorlagen. Hierzu wurden die Angaben im statistischen Analyseplan, Studienprotokoll, im Studienbericht und im Registerbericht abgeglichen. Zudem wurden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen bewertet. Die Transparenz der Beschreibung und der Methodik sowie die Studiendurchführung wurden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in niedrig oder hoch eingestuft. Eine Einteilung in niedrig wurde vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

Eine detaillierte Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene ist in Anhang 4-F dokumentiert.

Verzerrungspotential auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurden u. a. Aspekte zur Verblindung der Endpunkterheber, zur Analyse der Daten, zum Umsetzen des „Intention-To-Treat“ (ITT)-Prinzips, zur Prüfung auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Die dargestellten Daten wurden hinsichtlich ihrer Konsistenz, der Plausibilität der getätigten Aussagen und der Angemessenheit der statistischen Verfahren geprüft. Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen fanden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

Eine detaillierte Einstufung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene ist in Anhang 4-F dokumentiert.

Kategorisierung der Ergebnissicherheit

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgte auf Studien- und Endpunktebene eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in hoch, mäßig und gering. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Bei randomisierten Studien mit hohem Verzerrungspotenzial wird von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit ausgegangen. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeordnet. Im Anschluss wurde die Evidenz, für jeden vordefinierten Endpunkt mit Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt bewertet, um abschließend die Beleglage für den Zusatznutzen in Anlehnung an das Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (18) ableiten zu können (Tabelle 4-6).

Tabelle 4-6: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Meta-Analyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte		
			deutlich	mäßig	nein	
qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	-
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	-
	gering	-	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	-	-
Quelle: IQWiG-Methodenpapier Version 5.0 (18)						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Informationen der eingeschlossenen einarmigen NAVIGATOR-Studie und der Studie BLU-285-1105 sowie der retrospektiven Beobachtungsstudie BLU-285-1002 wurde anhand der Items 2 bis 22 des TREND-Statements 2004 (25) in Anhang 4-E beschrieben. Dazu wurden Angaben zum Studienziel, Methodik (Design, Studienteilnehmer, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, statistische Methoden) und der Ergebnisdarstellung (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer und Aufnahme/Rekrutierung) dargestellt. Die Methodik der eingeschlossenen Studie, die Intervention sowie die Charakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 4-48, Tabelle 4-49, Tabelle 4-50 und Tabelle 4-51 dargestellt.

Die Informationen der eingeschlossenen RCT-Studie (VOYAGER-Studie) wurden anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 (26) in Anhang 4-E beschrieben. Hier wurden Angaben zum Studienziel, zur Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und zu den Resultaten (Patientenfluss, Anzahl an Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung) gemacht. Die Methodik der eingeschlossenen Studie, die Intervention sowie die Charakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 4-48, Tabelle 4-49, Tabelle 4-50 und Tabelle 4-51 dargestellt.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Die NAVIGATOR-Studie wird als Grundlage für die Nutzenbewertung von Avapritinib herangezogen. Ergänzend werden Ergebnisse eines PS-adjustierten indirekten Vergleichs zwischen der NAVIGATOR-Studie und der retrospektiven Beobachtungsstudie BLU-285-1002 sowie die VOYAGER-Studie dargestellt. Die Ergebnisse der randomisierten VOYAGER-Studie werden aufgrund der geringen Patientenzahl in beiden Behandlungsarmen deskriptiv berichtet. Die Studie BLU-285-1105 wird im Dossier dargestellt, aber aufgrund der unreifen Datenlage nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von Avapritinib herangezogen.

Für die NAVIGATOR-Studie werden zwei Datenschnitte berichtet. Der erste Datenschnitt für die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten (Datenschnitt des Studienberichts) erfolgte am 16. November 2018. Zu diesem Zeitpunkt war die Rekrutierung von Studienteilnehmern mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, unabhängig von der vorherigen Therapie bereits abgeschlossen (11). Am 9. März 2020 erfolgte ein weiterer Datenschnitt, der ebenfalls im Dossier dargestellt wird. Für die VOYAGER-Studie liegt noch kein finaler Studienbericht vor. Im Dossier werden die Ergebnisse eines Interim-Datenschnitts vom 9. März 2020 präsentiert. Die Daten der BLU-285-1002 Studie wurden am 7. Mai 2018 ausgewertet. Diese Ergebnisse wurden für die Berechnung des PS-adjustierten indirekten Vergleichs mit der NAVIGATOR-Studie herangezogen. Für die Studie BLU-285-1105 liegt kein finaler CSR vor. Im Dossier werden die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten eines Interim-Datenschnitts vom 31. März 2020 berichtet. Zu diesem Zeitpunkt war die Rekrutierung noch nicht abgeschlossen (6).

Patientencharakteristika

Für die NAVIGATOR-Studie, die VOYAGER-Studie, die Studie BLU-285-1105 sowie die Vergleichsstudie BLU-285-1002 werden, wenn möglich, folgenden Patientencharakteristika dargestellt (Tabelle 4-50 und Tabelle 4-51):

- Alter
- Geschlecht
- Region
- Studienabbrecher
- Therapieabbrecher
- Dauer der Behandlung
- Body-Mass-Index (BMI)
- “Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status“ (ECOG-PS)
- größte/primäre Zielläsionsgröße
- Tumorstadiums zum Zeitpunkt des Screenings nach der Tumor, Lymphknoten, Metastasen (TNM)-Klassifikation
- primäre Tumorstelle des GIST zum Zeitpunkt der Diagnose
- metastasierte Erkrankung
- Ort der metastasierten Erkrankung
- vorherige chirurgische Resektion
- Art der Resektion
- vorherige Behandlung

Abweichend zur Angabe im statistischen Analyseplan (SAP) der NAVIGATOR-Studie werden im Studienbericht Angaben zur Disposition, Demographie und Baseline-Charakteristika und zur Zusammenfassung der Studienbehandlung für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, berichtet.

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Nutzenbewertung von Avapritinib wurden die im Folgenden dargestellten patientenrelevanten Endpunkte zu den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen berücksichtigt. Endpunkte zur Lebensqualität wurden ausschließlich in der VOYAGER-Studie erhoben.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-7: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität (Gesamt- überleben)	Morbidität							gesundheitsbezogene Lebensqualität		Sicherheit	
		PFS	An- sprechen	EORTC -QLQ- C30	Abdominal- schmerzen	PGI-S	EQ-5D-VAS	PGI-C	EORTC- QLQ- C30	FACT- Cog		
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel												
NAVIGATOR (BLU-285- 1101)	ja	ja	ja ^a	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja ^d
VOYAGER (BLU-285- 1303)	ja	ja	ja ^a	ja ^b	ja	ja	ja	ja	ja	ja ^c	ja	ja ^d
BLU-285- 1105 (CS3007-101)	ja	ja	ja ^a	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja ^d
Vergleichsstudie												
BLU-285- 1002	ja	ja	ja ^a	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<p>a: Der übergeordnete Endpunkt Ansprechen beinhaltet die Endpunkte Gesamtansprechrates, Dauer des Ansprechens, Zeit bis zum Ansprechen, Rate des klinischen Nutzens und Rate der Krankheitskontrolle. Im Interim-Bericht der VOYAGER-Studie wurde der Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen und Rate der Krankheitskontrolle nicht erhoben. Im Interim-Studienbericht der Studie BLU-285-1105 wurde der Endpunkt Dauer des Ansprechens, Zeit bis zum Ansprechen und Rate der Krankheitskontrolle nicht erhoben. Bei der BLU-285-1002 Studie wurde ausschließlich das Gesamtansprechen und die Dauer des Ansprechens erhoben. Der Endpunkt Ansprechen ist jedoch nicht Teil des PS-adjustierten indirekten Vergleichs der BLU-285-1002 Studie mit der NAVIGATOR-Studie.</p> <p>b: Der Nutzendimension Morbidität werden Fragen zu den tumorbezogenen Symptomen/Symptomskalen Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhö und zudem zu den finanziellen Schwierigkeiten der Studienteilnehmer zugeordnet.</p> <p>c: Der Nutzendimension Lebensqualität werden Fragen zu fünf Funktionsskalen zur Bewertung der körperlichen Funktion, Rollenfunktion sowie zur emotionalen, kognitiven und sozialen Funktion sowie zum globalen Gesundheitsstatus der Studienteilnehmer zugeordnet.</p> <p>d: Unerwünschte Ereignisse beinhaltet eine Übersicht über jegliche UE, UE nach Schweregrad (CTCAE 1 – 5), SUE, UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führen, UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte und intrakranielle Blutungen). In der Studie BLU-285-1105 wurden die UE nach Schweregrad (CTCAE 1- 5) im Interim-Studienbericht nicht berechnet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>												

Mortalität

Die Erfassung der Mortalität erfolgte in allen drei herangezogenen Studien anhand des Gesamtüberlebens der Studienteilnehmer.

Gesamtüberleben*Operationalisierung in der NAVIGATOR-Studie*

Das Gesamtüberleben ist in der NAVIGATOR-Studie definiert als die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum Todeszeitpunkt (4). Studienteilnehmer, die vor oder am Stichtag der Datenerhebung versterben, werden als Ereignis gewertet. Alle Studienteilnehmer, die vor oder am Stichtag der Datenerhebung nicht verstorben sind, werden am letzten Tag an dem sie als lebend bekannt sind zensiert. Die Ergebnisse werden für die Safety-Population präsentiert. Dies schließt alle Studienteilnehmer ein, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben (27).

Operationalisierung in der VOYAGER-Studie

Das Gesamtüberleben in der VOYAGER-Studie ist definiert als die Zeit von Beginn der Randomisierung bis zum Tod, durch jeglichen Grund. Studienteilnehmer, die vor oder am Stichtag der Datenerhebung versterben, werden als Ereignis gewertet. Alle Studienteilnehmer, die vor oder am Stichtag der Datenerhebung nicht verstorben sind, werden am letzten Tag – an dem sie als lebend bekannt sind – zensiert. Die Ergebnisse werden für die ITT-Population präsentiert. Die ITT-Population schließt alle randomisierten Studienteilnehmer ein, unabhängig davon, ob sie das Studienmedikament erhalten haben. Für Studienteilnehmer mit der PDGFRA-D842V-Mutation entspricht die ITT-Population der Safety-Population und demnach allen Studienteilnehmern, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben (5, 16, 28).

Operationalisierung in der Studie BLU-285-1105

Das Gesamtüberleben in der Studie BLU-285-1105 ist definiert als die Zeit von Beginn der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zum Tod, durch jeglichen Grund (7). Alle Studienteilnehmer, die vor Stichtag der Datenerhebung nicht verstorben sind, werden am letzten Tag – an dem sie als lebend bekannt sind – zensiert. Studienteilnehmer, für die keine Werte nach Behandlungsbeginn vorliegen, werden am Datum der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments zensiert. Die Ergebnisse werden für die Safety-Population präsentiert. Laut Definition beinhaltet diese Population alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben (29). Das Gesamtüberleben für Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation wurde im Interim-Studienbericht nicht erhoben. Um den Anforderungen der VerfO zu entsprechen, wurde dieser Endpunkt nachberechnet (30).

Operationalisierung in der Studie BLU-285-1002

Das Gesamtüberleben wird in der Studie BLU-285-1002 über zwei Zeiträume analysiert, einschließlich der Zeit von der Erstdiagnose von GIST bis zum Todeszeitpunkt für die ITT-Population und vom Behandlungsbeginn (für jede Behandlungslinie) bis zum Todeszeitpunkt ebenfalls für die ITT-Population. Die Analyse des Gesamtüberleben wird nur dann durchgeführt, wenn sich mindestens fünf Personen in der Behandlungslinie befinden. Das Gesamtüberleben von der Erstdiagnose von GIST bis zum Todesdatum ist definiert als die Zeit in Monaten vom Datum der Erstdiagnose von GIST bis zum Todesdatum durch jeglichen Grund. Das Gesamtüberleben von Behandlungsbeginn (für jede Behandlungslinie) bis zum Todesdatum ist definiert als die Zeit in Monaten vom Beginn jeder Behandlungslinie bis zum Todesdatum durch jeglichen Grund. Wenn nicht bekannt ist, ob ein Studienteilnehmer gestorben ist, wird das Überleben zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem der Studienteilnehmer als lebend dokumentiert war, zensiert (31).

Operationalisierung PS-adjustierter indirekter Vergleich

Im Rahmen des PS-adjustierten indirekten Vergleichs wurde das Gesamtüberleben definiert als die Zeit vom Beginn der Referenzbehandlung (Avapritinib bzw. unspezifische TKIs) bis zum Datum des Todesereignisses (oder Datum der Zensur). Es wird hierbei angenommen, dass eine Behandlung mit TKIs mit dem Zeitpunkt der Inoperabilität oder Metastasierung der GIST gleichzusetzen ist.

Patientenrelevanz

Mortalität ist per Definition (10, 18) und die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist gemäß § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-Nutzen-V) (9) als patientenrelevant zu betrachten.

Validierung

Das Gesamtüberleben wird in allen drei Studien unabhängig von der Einschätzung der Studienteilnehmer bzw. der behandelten Personen erhoben. Die Erhebung des Endpunkts ist somit insgesamt als valide zu bewerten.

Morbidität

NAVIGATOR

Die Erfassung der Morbidität erfolgte in der NAVIGATOR-Studie anhand folgender patientenrelevanter Endpunkte (4, 27):

- progressionsfreies Überleben
 - progressionsfreies Überleben bewertet anhand der mRECIST 1.1-Kriterien – EMA-Zensurregeln
- Ansprechen
 - Gesamtansprechrates bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien

- Dauer des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien – EMA-Zensurregeln
- Zeit bis zum Ansprechen bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien
- Rate des klinischen Nutzens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien
- Rate der Krankheitskontrolle bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien

VOYAGER

Die Erfassung der Morbidität erfolgte in der VOYAGER-Studie anhand folgender patientenrelevanter Endpunkte (4, 27):

- progressionsfreies Überleben
 - progressionsfreies Überleben bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien – FDA-Zensurregeln
- Ansprechen
 - Gesamtansprechrates bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien
 - Dauer des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien – FDA-Zensurregeln
 - Rate des klinischen Nutzens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien
- krankheitsspezifische Symptomatik und Schwere der Erkrankung
 - Symptome gemäß EORTC QLQ-C30
 - Abdominalschmerzen
 - Schwere der Erkrankung gemäß PGI-S
- allgemeiner Gesundheitszustand
 - EQ-5D VAS
 - PGI-C-Skala

BLU-285-1105

Die Erfassung der Morbidität erfolgte in der Studie BLU-285-1105 anhand folgender relevanter Endpunkte

- progressionsfreies Überleben
 - progressionsfreies Überleben bewertet durch Prüferärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien

- Ansprechen
 - Gesamtansprechrates bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien
 - Rate des klinischen Nutzens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien

BLU-285-1002

Die Erfassung der Morbidität erfolgte in der Studie BLU-285-1002 anhand folgender patientenrelevanter Endpunkte:

- progressionsfreies Überleben
- Ansprechen
 - Gesamtansprechrates
 - Dauer des Ansprechens

Für den PS-adjustierten indirekten Vergleich wurde aus der Endpunktkategorie Morbidität nur der Endpunkt progressionsfreies Überleben herangezogen. Daher wird der Endpunkt Ansprechen im Folgenden für die BLU-285-1002 Studie nicht operationalisiert.

Progressionsfreies Überleben

Progressionsfreies Überleben ist ein kombinierter Endpunkt aus der Nutzendimension Mortalität und Morbidität (Ansprechen).

Operationalisierung in der NAVIGATOR-Studie

Progressionsfreies Überleben wurde in der NAVIGATOR-Studie definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum Datum der ersten dokumentierten Progression der Erkrankung oder Tod durch jeglichen Grund, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt. Der Zeitpunkt der Progression beruht auf einer Beurteilung durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien. Insbesondere, wenn nicht alle Scans am selben Tag durchgeführt wurden, wurde das Datum des ersten Scans verwendet. Wenn ein Studienteilnehmer kein Ereignis hatte, wurde das progressionsfreie Überleben zum Zeitpunkt der letzten gültigen Bewertung, die stabil oder besser ist, zensiert. Die Zensurregeln sind in Tabelle 4-10 dargestellt. Die Ergebnisse werden für die Safety-Population präsentiert. Neben der Bewertung des Endpunkts anhand der EMA-Zensurregeln (Hauptanalyse) erfolgte die Bewertung zusätzlich anhand der FDA-Zensurregeln (Sensitivitätsanalyse I) (27).

Die mRECIST 1.1-Kriterien wurden erstmals von Demetri et al. 2013 (32) beschrieben und wurden speziell für Patienten mit GIST entwickelt. Sie beruhen auf den RECIST 1.1-Kriterien (33). Abweichungen im Vergleich zu den RECIST 1.1-Kriterien sind in Tabelle 4-8 aufgeführt (4).

Tabelle 4-8: Abweichungen der Evaluationskriterien des Ansprechens für solide Tumore
Version 1.1 (mRECIST 1.1-Kriterien) für Patienten mit GIST

	Abweichung
1	Es dürfen keine Lymphknoten als Target-Läsion ausgewählt werden. Vergrößerte Lymphknoten sind als Nicht-Target-Läsionen nachzuverfolgen.
2	Es dürfen keine Knochenläsionen als Target-Läsion gewählt werden.
3	¹⁸ F-Fluoredesoxyglucose-Positronenemissionstomographie (¹⁸ F-FDG-PET) ist für die radiologische Beurteilung nicht akzeptabel.
4	Ein fortschreitender wachsender neuer Tumorknoten innerhalb einer vorher existierenden Tumormasse muss die folgenden Kriterien erfüllen, um als eindeutiger Hinweis auf eine fortschreitende Erkrankung gemäß der oben genannten GIST-spezifischen Modifikationen von RECIST 1.1 zu gelten: <ul style="list-style-type: none"> a. Die Läsion muss ≥ 2 cm groß sein und definitiv eine neue aktive GIST-Läsion sein (z. B. durch Kontrast oder andere Kriterien verstärkt, um Artefakte auszuschließen); ODER b. die Läsion muss sich bei mindestens zwei aufeinanderfolgenden Bildgebungsstudien ausgedehnt haben.
Quelle: Demetri et al. 2013 (32). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Operationalisierung in der VOYAGER-Studie

In der VOYAGER-Studie ist progressionsfreies Überleben definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Tod durch jegliche Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt. Studienteilnehmer ohne Fortschreiten der Erkrankung oder Tod zum Zeitpunkt der Analyse werden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung zensiert (5). Die Bewertung des Endpunktes erfolgte durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien und der FDA-Zensurregeln. Die Zensurregeln sind in Tabelle 4-10 dargestellt. Die Ergebnisse werden für die Safety-Population präsentiert.

Im SAP der VOYAGER-Studie sind Sensitivitätsanalysen basierend auf den EMA-Zensurregeln geplant. Bisher liegt der finale Studienbericht noch nicht vor. Im Interim-Datenschnitt vom 9. März 2020 liegt diese Sensitivitätsanalyse für Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation nicht vor.

Operationalisierung in der Studie BLU-285-1105

Das progressionsfreie Überleben wurde in der Studie BLU-285-1105 definiert als die Zeit von der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt. Studienteilnehmer ohne Fortschreiten der Erkrankung oder Tod zum Zeitpunkt der Analyse werden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung zensiert (29). Die Bewertung erfolgte durch Prüfärzte gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien. Ergebnisse zur Bewertung des Endpunkts durch die unabhängige zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien liegen im Interim-Studienbericht nicht vor. Die Ergebnisse werden für die Safety-Population präsentiert. Das progressionsfreie Überleben für Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation wurde im Interim-Studienbericht nicht erhoben. Um den Anforderungen der VerfO zu entsprechen, wurde dieser Endpunkt nachberechnet (30).

Operationalisierung in der Studie BLU-285-1002

Progressionsfreies Überleben ist in der Studie BLU-285-1002 definiert als die Zeit vom Beginn einer Therapielinie bis zum dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung auf dieser Therapielinie oder bis zum Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst eintritt. Wenn bei einem Studienteilnehmer kein Ereignis aufgetreten ist, wird das progressionsfreie Überleben zum Zeitpunkt der letzten Dosis oder zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung des Ansprechens zensiert, je nachdem, welches Ereignis später eingetreten ist. Wenn sowohl das Datum der letzten Dosis als auch das Datum der letzten Beurteilung des Ansprechens vollständig fehlen, wird das Datum des Beginns der nächsten Therapie als Datum der Zensierung verwendet; wenn auch das Datum des Beginns der nächsten Therapie fehlt, wird das Datum der ersten Dosis verwendet. Die Ergebnisse werden für die ITT-Population präsentiert (31).

Operationalisierung PS-adjustierter indirekter Vergleich

Progressionsfreies Überleben wurde im PS-adjustierten indirekten Vergleich definiert als die Zeit vom Beginn der Referenzbehandlung (Avapritinib bzw. TKIs) bis zum Datum der Progression der Erkrankung (oder Datum der Zensur). Es wird hierbei angenommen, dass eine Behandlung mit TKIs mit dem Zeitpunkt der Inoperabilität oder Metastasierung der GIST gleichzusetzen ist. Der Zeitpunkt der Progression wurde in Übereinstimmung mit dem Protokoll der NAVIGATOR-Studie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien, definiert. Der Zeitpunkt der Progression wurde in der BLU-285-1002 Studie aus den Patientenakten entnommen.

Patientenrelevanz

Für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, stehen zurzeit keine Therapieoptionen zur Verfügung. Eine Therapie mit Imatinib, Sunitinib oder Regorafenib ist unwirksam, weshalb diese Arzneimittel laut Leitlinien nicht eingesetzt werden sollen (20, 34). In einer retrospektiven europäischen Studie von Cassier et al. 2012 mit 58 Studienteilnehmern lag bei 32 Studienteilnehmern mit fortgeschrittenen GIST eine PDGFRA-D842V-Mutation vor (17). Kein Studienteilnehmer zeigte ein Ansprechen auf die Therapie mit Imatinib und das progressionsfreie Überleben betrug 2,8 Monate [95 %-KI: 2,6 – 3,2] (17).

Durch eine Progression kann es zu einer Vergrößerung des Tumors kommen, was wiederum mit einer verstärkten Symptomatik der Erkrankung einhergeht. In späteren Stadien der Erkrankungen treten bei den betroffenen Patienten häufig Blutungen in den Darm, in die Bauchhöhle oder in den Tumor auf, was wiederum akute oder chronische Anämien auslösen kann. Tumorrupuren, starke Blutungen oder ein Darmverschluss können Notfalloperationen und somit stationäre Aufenthalte verursachen (35). Zudem war laut einer Phase-III Studie die Lebensqualität (gemessen mittels „European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version“, EQ-5D-3L) von Studienteilnehmern mit fortgeschrittenen GIST nach einer bestätigten Progression der Erkrankung unter Therapie mit Imatinib und Sunitinib im Vergleich zu Studienteilnehmern mit einer progressionsfreien Zeit signifikant reduziert (36).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, derzeit keine Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Das Verhindern einer Progression sowie der Verschlechterung der Symptomatik und damit einhergehend eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten ist gemäß § 2 Satz 3 der Am-NutzenV als patientenrelevant zu bewerten (9).

Validität

Der Endpunkt progressionsfreies Überleben wird von der EMA und der FDA neben einer Heilungsrate, dem Gesamtüberleben und der Ansprechrates als wichtiger Studienendpunkt bei onkologischen Studien angesehen (37, 38). In der NAVIGATOR-Studie, der VOYAGER-Studie sowie der BLU-285-1105 erfolgte die Erhebung anhand von Computertomographie (CT)- und Magnetresonanztomographie (MRT)-Aufnahmen durch ein unabhängiges gut ausgebildetes Team von Radiologen anhand etablierter Kriterien. Die in allen drei Studien verwendeten mRECIST 1.1-Kriterien zur Erhebung des Endpunkts wurden erstmals von Demetri et al. 2013 (32) beschrieben und speziell für Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren entwickelt. Die Kriterien ermöglichen eine objektive Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung spezifisch bezogen auf das Anwendungsgebiet, weshalb die Beurteilung als valide einzustufen ist.

In der BLU-285-1002 Studie erfolgte die Erhebung des Endpunkts aufgrund des retrospektiven Studiendesigns anhand von Patientenakten durch den Prüfarzt.

Ansprechen

Operationalisierung in der NAVIGATOR-Studie

Die Gesamtansprechrates ist in der NAVIGATOR-Studie definiert als der prozentuale Anteil an Studienteilnehmern mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen. In der NAVIGATOR-Studie sollten zur Beurteilung der Gesamtansprechrates mindestens zwei nachfolgende Bewertungen der Gesamtansprechrates ohne zwischenzeitliche Krankheitsprogression vorliegen. Die Bewertung erfolgte durch die unabhängige zentrale Radiologie gemäß der RECIST Version 1.1-Kriterien modifiziert für Patienten mit GIST (siehe Tabelle 4-8). Als Sensitivitätsanalyse wurde eine Erhebung der Gesamtansprechrates durch Prüfarzte vorgenommen (Sensitivitätsanalyse I). Zusätzlich erfolgte die Erhebung der Gesamtansprechrates durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II). Die Ergebnisse werden jeweils für die Safety-Population präsentiert (27). Um den Anforderungen der Verfo zu entsprechen, wurden das 95 %-KI für das vollständige Ansprechen und das partielle Ansprechen für den ersten Datenschnitt am 16. November 2018 nachberechnet (12).

Die erste Erhebung des Endpunkts erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings. Die erste Folgeuntersuchung fand am ersten Tag des dritten Zyklus (C3D1) statt, was 57 Tage nach der ersten Einnahme der Studienmedikaments entspricht (1 Zyklus = 28 Tage). Anschließend erfolgte die Erhebung des Endpunkts alle zwei Zyklen bzw. nach Zyklus 13 alle 3 Zyklen (C16D1, C19D1, etc.) (11).

Die Choi-Kriterien wurden etabliert, um neben der Tumorgröße als Kriterium für ein Ansprechen auf eine Therapie auch die Dichte der Zelladhäsion zu beurteilen. Die Beurteilung anhand der RECIST 1.0-Kriterien führt laut einer Studie zu einer Unterschätzung der initialen Tumorantwort durch eine Behandlung mit TKIs bei Patienten mit metastasierten GIST (39, 40). Dies soll durch die Anwendung der Choi-Kriterien vermieden werden. In Tabelle 4-9 sind die Kriterien aufgelistet.

Tabelle 4-9: Choi-Kriterien

	Choi-Kriterien
vollständiges Ansprechen	<ul style="list-style-type: none"> • Verschwinden aller Läsionen • keine neuen Läsionen
partielles Ansprechen	<ul style="list-style-type: none"> • Abnahme der Tumorgröße um $\geq 10\%$ oder eine Abnahme der Tumordichte um $\geq 15\%$ im CT • keine neuen Läsionen • kein offensichtliches Fortschreiten einer nicht messbaren Krankheit
stabile Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> • erfüllt nicht die Kriterien für ein vollständiges Ansprechen, partielles Ansprechen oder einer fortschreitenden Erkrankung • keine symptomatische Verschlechterung der Tumorprogression

	Choi-Kriterien
fortschreitende Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> • Zunahme der Tumorgröße um $\geq 10\%$ und erfüllt nicht die Kriterien für ein partielles Ansprechen anhand der Tumordichte im CT • neue Läsionen • neuer intratumoraler Knoten oder Vergrößerungen der bestehenden intratumoralen Knoten
Quelle: Choi et al. 2007 (39).	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Die Dauer des Ansprechens ist in der NAVIGATOR-Studie definiert als die Zeit des ersten dokumentierten vollständigen oder partiellen Ansprechens, bis zum Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod durch jeglichen Grund, je nachdem welches Ereignis zuerst aufgetreten ist. Studienteilnehmer ohne ein bestätigtes vollständiges oder partielles Ansprechen werden von dieser Analyse ausgeschlossen. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch ein Ansprechen zeigen, werden bei der letzten gültigen Bewertung zensiert. In Tabelle 4-10 werden die Zensurregeln der EMA und der FDA spezifiziert. Der Zeitpunkt der Krankheitsprogression bzw. der Tod der Studienteilnehmer wurde sowohl durch die unabhängige zentrale Radiologie (EMA-Zensurregeln) als auch von Prüfern anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (EMA-Zensurregeln) (Sensitivitätsanalyse I) bestimmt. Weiterhin wurde die Dauer des Ansprechens auch durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien (EMA-Zensurregeln) (Sensitivitätsanalyse II) beurteilt. Schließlich erfolgte die Beurteilung durch die zentrale Radiologie anhand der FDA-Zensurregeln (Sensitivitätsanalyse III). Die Ergebnisse werden jeweils für die Safety-Population präsentiert (27).

Abweichend zur Angabe im SAP der NAVIGATOR-Studie ist im Studienbericht eine Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien – FDA-Zensurregeln“ enthalten. Um den Anforderungen der VerFO zu entsprechen, wurden zusätzlich auch für die Hauptanalyse sowie alle Sensitivitätsanalysen Kaplan-Meier-Kurven im Rahmen einer statistischen Nachberechnung für den ersten Datenschnitt am 16. November 2018 erstellt (12).

Die erste Erhebung des Endpunkts erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings. Die erste Folgeuntersuchung fand am ersten Tag des dritten Zyklus (C3D1) statt, was 57 Tage nach der ersten Einnahme der Studienmedikaments entspricht (1 Zyklus = 28 Tage). Anschließend erfolgte die Erhebung des Endpunktes alle zwei Zyklen bzw. nach Zyklus 13 alle 3 Zyklen (C16D1, C19D1, etc.) (12).

Tabelle 4-10: Zensurregeln für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ sowie „progressionsfreies Überleben“

Szenario	Zeitpunkt der Progression oder Zensur	EMA-Zensurregeln	FDA-Zensurregeln
Patient nach zwei planmäßigen Bewertungen (definiert durch 140 Tage / 130 Tage) am Leben und keine Baseline-Bewertungen vorhanden ^a	Datum der ersten Dosis / Datum der Randomisierung ^b	zensiert	zensiert
Progression zwischen planmäßigen Visiten dokumentiert	Datum der letzten radiologischen Bewertung zeigt neue Läsionen oder ein Wachstum der gemessenen Läsion	Ereignis	Ereignis
keine Progression	Datum der letzten radiologischen Bewertung mit einem Hinweis auf keine Progression (oder Termin der ersten Dosierung, wenn keine Bewertung vorliegt)	zensiert	zensiert
vor der Progression der Erkrankung wurde eine neue Krebsbehandlung oder ein „Non-Protocol Treatment“ begonnen	Datum der letzten radiologischen Bewertung mit einem Hinweis auf keine Progression vor dem Start der Behandlung des neuen Krebsmedikaments	zensiert	Ereignis am Tag der Krankheitsprogression oder Tod
Tod vor der zweiten planmäßigen Beurteilung nach Behandlungsbeginn (definiert als innerhalb von 140 Tagen / 130 Tagen nach der ersten Dosis) ^c	Todestag	Ereignis	Ereignis
Tod zwischen planmäßigen Beurteilungen	Todestag	Ereignis	Ereignis

Szenario	Zeitpunkt der Progression oder Zensur	EMA-Zensurregeln	FDA-Zensurregeln
Tod oder Krankheitsprogression unmittelbar nach einer verlängerten „Lost-To-Follow-up“ Zeit (zwei weitere verpasste planmäßige Beurteilungen definiert durch mindestens x ^d Tagen)	Datum der letzten radiologischen Bewertung mit einem Hinweis auf keine Progression (Datum der ersten Dosis, wenn die ersten beiden planmäßigen Beurteilungen fehlen)	zensiert	Ereignis am Tag der Krankheitsprogression oder Tod
<p>a: In der NAVIGATOR-Studie ist das Szenario als „Patient nach zwei planmäßigen Bewertungen (definiert durch 140 Tage) am Leben und keine Baseline-Bewertungen vorhanden“ definiert. In der VOYAGER-Studie hingegen ist das Szenario als „Patient nach zwei planmäßigen Bewertungen (definiert durch 130 Tage) am Leben und keine Baseline-Bewertungen vorhanden“ definiert.</p> <p>b: Zeitpunkt der Progression oder Zensur ist der NAVIGATOR-Studie als „Datum der ersten Dosis“ und in der VOYAGER-Studie als „Datum der Randomisierung“ definiert.</p> <p>c: In der NAVIGATOR-Studie ist das Szenario als „Tod vor der zweiten planmäßigen Beurteilung nach Behandlungsbeginn (definiert als innerhalb von 140 Tagen nach der Randomisierung)“ und in der VOYAGER-Studie als „Tod vor der zweiten planmäßigen Beurteilung nach Behandlungsbeginn (definiert als innerhalb von 130 Tagen nach der Randomisierung)“ definiert.</p> <p>d: NAVIGATOR-Studie: x = 140 Tage, wenn das Todes- oder Progressionsdatum ≤ 336 Tage seit der ersten Dosis ist, x = 210 Tage, wenn das Todes- oder Progressionsdatum ≥ 337 Tage seit der ersten Dosis ist. VOYAGER-Studie: x = 130 Tage, wenn das Todes- oder Progressionsdatum ≤ 336 Tage seit der ersten Dosis ist, x = 210 Tage, wenn das Todes- oder Progressionsdatum ≥ 337 Tage seit der ersten Dosis ist.</p> <p>Quelle: Statistischer Analyseplan der NAVIGATOR-Studie (27), Statistischer Analyseplan der VOYAGER-Studie (28).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Die Zeit bis zum Ansprechen ist in der NAVIGATOR-Studie definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis die Ansprechkriterien für ein vollständiges Ansprechen oder ein partielles Ansprechen, gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien bzw. der Choi-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I), zuerst erfüllt werden. Studienteilnehmer ohne ein bestätigtes vollständiges oder partielles Ansprechen werden von dieser Analyse ausgeschlossen. Wenn nicht alle Scans am selben Tag durchgeführt wurden, ist das Ansprechdatum das Datum des ersten Scans (27). Die Ergebnisse werden für die Safety-Population präsentiert. Um den Anforderungen der Verfo zu entsprechen, wurden für die Hauptanalyse und alle Sensitivitätsanalysen Abbildungen (kumulative Wahrscheinlichkeit des Ansprechens) im Rahmen einer statistischen Nachberechnung für den ersten Datenschnitt am 16. November 2018 erstellt (12).

Die erste Erhebung des Endpunkts erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings. Die erste Folgeuntersuchung fand am ersten Tag des dritten Zyklus (C3D1) statt, was 57 Tage nach der ersten Einnahme der Studienmedikaments entspricht (1 Zyklus = 28 Tage). Anschließend erfolgte die Tumordarstellung alle zwei Zyklen bzw. nach Zyklus 13 alle 3 Zyklen (C16D1, C19D1, etc.) (12).

Die Rate des klinischen Nutzens wurde definiert als der Anteil der Studienteilnehmer mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung, die vier Zyklen (16 Wochen) andauert. Das Ansprechen wurde gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien von der zentralen Radiologie und Prüfern bewertet. Weiterhin wurde die Rate des klinischen Nutzens durch die zentrale Radiologie auch anhand der Choi-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I) bewertet (27). Die Ergebnisse werden jeweils für die Safety-Population präsentiert. Die erste Erhebung des Endpunkts erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings. Die erste Folgeuntersuchung fand am ersten Tag des dritten Zyklus (C3D1) statt, was 57 Tage nach der ersten Einnahme der Studienmedikaments entspricht (1 Zyklus = 28 Tage). Anschließend erfolgte die Tumordarstellung alle zwei Zyklen bzw. nach Zyklus 13 alle 3 Zyklen (C16D1, C19D1, etc.) (11).

Die Rate der Krankheitskontrolle ist in der NAVIGATOR-Studie definiert als der Anteil an Studienteilnehmern mit einem bestätigten besten Ansprechen anhand eines vollständigen Ansprechens, partiellen Ansprechens oder einer stabilen Erkrankung. Die Bewertung erfolgte sowohl durch die unabhängige zentrale Radiologie als auch durch Prüfer (Sensitivitätsanalyse I) gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien. Zusätzlich erfolgte die Bewertung durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II) (27). Die Ergebnisse werden jeweils für die Safety-Population präsentiert. Die erste Erhebung des Endpunkts erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings. Die erste Folgeuntersuchung fand am ersten Tag des dritten Zyklus (C3D1) statt, was 57 Tage nach der ersten Einnahme der Studienmedikaments entspricht (1 Zyklus = 28 Tage). Anschließend erfolgte die Tumordarstellung alle zwei Zyklen bzw. nach Zyklus 13 alle 3 Zyklen (C16D1, C19D1, etc.) (11).

Operationalisierung in der VOYAGER-Studie

Die Gesamtansprechrates sind definiert als der prozentuale Anteil an Studienteilnehmern mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen. Die Bewertung erfolgte in der Hauptanalyse durch die unabhängige zentrale Radiologie gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien (5, 28). Die in der VOYAGER-Studie verwendeten mRECIST 1.1-Kriterien zur Evaluation des Ansprechens für Patienten mit GIST sind in der Tabelle 4-8 dargestellt. Die Ergebnisse werden für die ITT-Population dargestellt. Im SAP der VOYAGER-Studie sind Sensitivitätsanalysen geplant. Bisher liegt der finale Studienbericht jedoch noch nicht vor. Im Interim-Datenschnitt vom 9. März 2020 liegen diese Sensitivitätsanalysen für Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation nicht vor.

Die erste Erhebung des Endpunkts Gesamtansprechrates erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings. Anschließend fand die Erhebung jeweils am ersten Tag von Zyklus 3 (C3D1), Zyklus 4 (C4D1) und Zyklus 5 (C5D1) statt. Ein Zyklus entspricht 28 Tagen. Zudem erfolgte die Erhebung ab Zyklus 7 (C7D1) an jedem ungeraden Zyklus (z. B. C7D1, C9D1, usw.) bis zum Ende der Behandlung. Zum Ende der Behandlung und nach Abschluss des Safety-Follow-ups (30 Tage nach dem Ende der Behandlung) erfolgte die Erhebung des Endpunkts alle 8 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung, Tod, Einleitung einer neuen Therapie, Widerruf der Einwilligung oder bis zum Abschluss der Studie (5).

Fand bei Studienteilnehmern ein Cross-Over von einer Behandlung mit Regorafenib zu einer Behandlung mit Avapritinib statt, mussten die Studienteilnehmer eine Auswaschphase von sieben bis 28 Tagen durchlaufen. Danach erfolgen die Erhebungen im gleichen Abstand wie oben beschrieben (5).

Die Dauer des Ansprechens ist definiert als die Zeit des ersten dokumentierten vollständigen oder partiellen Ansprechens, bis zum Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod durch jeglichen Grund. Studienteilnehmer ohne ein vollständiges oder partielles Ansprechen werden von dieser Analyse ausgeschlossen. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch ein Ansprechen zeigen, werden bei der letzten gültigen Bewertung zensiert. In Tabelle 4-10 werden die Zensurregeln der FDA spezifiziert (5, 28). Die Ergebnisse werden für die ITT-Population dargestellt. Im SAP der VOYAGER-Studie sind Sensitivitätsanalysen geplant. Bisher liegt der finale Studienbericht noch nicht vor. Im Interim-Datenschnitt vom 9. März 2020 liegen diese Sensitivitätsanalyse für Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation nicht vor.

Die erste Erhebung des Endpunkts erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings. Anschließend fand die Erhebung jeweils am ersten Tag von Zyklus 3 (C3D1), Zyklus 4 (C4D1) und Zyklus 5 (C5D1) statt. Ein Zyklus entspricht 28 Tagen. Zudem erfolgte die Erhebung ab Zyklus 7 (C7D1) an jedem ungeraden Zyklus (z. B. C7D1, C9D1, usw.) bis zum Ende der Behandlung. Zum Ende der Behandlung und nach Abschluss des Safety-Follow-ups (30 Tage nach dem Ende der Behandlung) erfolgte die Erhebung alle 8 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung, Tod, Einleitung einer neuen Therapie, Widerruf der Einwilligung oder bis zum Abschluss der Studie (5). Fand bei Studienteilnehmern ein Cross-Over von einer Behandlung mit Regorafenib zu einer Behandlung mit Avapritinib statt, mussten die Studienteilnehmer eine Auswaschphase von sieben bis 28 Tagen durchlaufen. Danach erfolgen die Erhebungen der im gleichen Abstand wie oben beschrieben.

Die Rate des klinischen Nutzens ist definiert als der Anteil an Studienteilnehmern mit einem vollständigen Ansprechen oder partiellen Ansprechen beliebiger Dauer oder einer stabilen Erkrankung für mindestens 16 Wochen ab dem Beginn der Behandlung (5). Im Protokoll der VOYAGER-Studie ist der Endpunkt als „Rate der Krankheitskontrolle“ benannt. Da der Endpunkt laut Definition jedoch dem Endpunkt „Rate des klinischen Nutzens“ der NAVIGATOR-Studie entspricht, wird dieser Endpunkt hier unter dem Namen „Rate des klinischen Nutzens“ dargestellt.

Die erste Erhebung des Endpunkts erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings. Anschließend fand die Erhebung jeweils am ersten Tag von Zyklus 3 (C3D1), Zyklus 4 (C4D1) und Zyklus 5 (C5D1) statt. Ein Zyklus entspricht 28 Tagen. Zudem erfolgte die Erhebung ab Zyklus 7 (C7D1) an jedem ungeraden Zyklus (z. B. C7D1, C9D1, usw.) bis zum Ende der Behandlung. Zum Ende der Behandlung und nach Abschluss des Safety-Follow-ups (30 Tage nach dem Ende der Behandlung) erfolgte die Erhebung alle 8 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung, Tod, Einleitung einer neuen Therapie, Widerruf der Einwilligung oder bis zum Abschluss der Studie. Fand bei Studienteilnehmern ein Cross-Over von einer Behandlung mit Regorafenib zu einer Behandlung mit Avapritinib statt, mussten die Studienteilnehmer eine Auswaschphase von sieben bis 28 Tagen durchlaufen. Danach erfolgen die Erhebungen der im gleichen Abstand wie oben beschrieben.

Operationalisierung in der Studie BLU-285-1105

Die Gesamtansprechrates ist definiert als das bestätigte Ansprechen in der Zeit zwischen der ersten Dosis und dem ersten bestätigtem partiellen Ansprechen, dem Tod oder dem ersten Tag der Folgetherapie, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt. Die Bewertung erfolgte durch die unabhängige zentrale Radiologie gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien (siehe auch Tabelle 4-8) (7, 29). Als Sensitivitätsanalyse wurde eine Erhebung der Gesamtansprechrates durch Prüffärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien vorgenommen (Sensitivitätsanalyse I) (29). Für die Analyse werden nur solche Studienteilnehmer herangezogen, die mindestens eine Untersuchung nach Behandlungsbeginn abgeschlossen haben oder die Therapie abgebrochen haben (Efficacy-Population, N = 8) (29). Gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien sind zwei aufeinanderfolgende Bewertungen des Ansprechstatus der Studienteilnehmer notwendig. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten nur wenige Studienteilnehmer den Zeitpunkt der zweiten Tumorbeurteilung nach Baseline erreicht (6). In Abschnitt 4.3.2.3.3.2 werden die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Studienteilnehmer, bei denen noch eine zweite Bestätigung des Ansprechstatus aussteht, dargestellt. Die erste Erhebung des Endpunkts erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings. Die nächste Erhebung fand am ersten Tag des dritten Zyklus (C3D1) \pm 7 Tage statt, was 57 Tage \pm 7 Tage nach der ersten Einnahme des Studienmedikaments entspricht (1 Zyklus = 28 Tage). Anschließend erfolgte die Erhebung des Endpunkts alle zwei Zyklen bzw. nach Zyklus 13 alle drei Zyklen (C16D1, C19D1, etc.) sowie zur letzten geplanten Studienuntersuchung („End of Treatment“) (6).

Die Rate des klinischen Nutzens ist definiert als der Anteil an Studienteilnehmern mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung, die vier Zyklen (16 Wochen) andauert. Das Ansprechen wurde gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien von der zentralen Radiologie (Hauptanalyse) und Prüffärzten (Sensitivitätsanalyse I) bewertet (29). Analog zur Gesamtansprechrates werden in Abschnitt 4.3.2.3.3.2.2 die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Studienteilnehmer, bei denen noch eine zweite Bestätigung des Ansprechstatus aussteht, dargestellt. Die Ergebnisse werden ebenfalls für die Efficacy-Population dargestellt. Die erste Erhebung des Endpunkts erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings. Die nächste Erhebung fand am ersten Tag des dritten Zyklus (C3D1) \pm 7 Tage statt, was 57 Tage \pm 7 Tage nach der ersten Einnahme des Studienmedikaments entspricht (1 Zyklus = 28 Tage). Anschließend erfolgte die Erhebung des Endpunkts alle zwei Zyklen bzw. nach Zyklus 13 alle 3 Zyklen (C16D1, C19D1, etc.) sowie zur letzten geplanten Studienuntersuchung („End of Treatment“) (6).

Operationalisierung in der Studie BLU-285-1002

Für den PS-adjustierten indirekten Vergleich der NAVIGATOR-Studie und der BLU-285-1002 wurde der Endpunkt Ansprechen nicht herangezogen. Daher wird dieser Endpunkte für die Studie BLU-285-1002 hier und im Folgenden nicht beschreiben.

Patientenrelevanz

Für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, stehen zurzeit keine anderen Therapieoptionen zur Verfügung. Eine Therapie mit Imatinib, Sunitinib oder Regorafenib ist unwirksam, weshalb diese Arzneimittel laut Leitlinien nicht verwendet werden sollen (20, 34). In einer retrospektiven europäischen Studie von Cassier et al. 2012 lagen bei 32 Studienteilnehmern fortgeschrittene GIST mit einer PDGFRA-D842V-Mutation vor. Kein Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation zeigte ein Ansprechen auf die Therapie mit Imatinib (17).

Ein Ansprechen auf eine Therapie mit Avapritinib stellt das primäre Ziel im Anwendungsgebiet dar und konnte mit den bisher verwendeten Therapieoptionen in der Indikation nicht erreicht werden. Ein Therapieansprechen und die damit verbundene Reduktion der Tumorgroße ist ursächlich für die Reduktion der Symptome. In späteren Stadien der Erkrankungen treten bei den betroffenen Patienten häufig Blutungen in den Darm, in die Bauchhöhle oder in den Tumor auf, was wiederum akute oder chronische Anämien auslösen kann. Tumorrupturen, starke Blutungen oder ein Darmverschluss können Notfalloperationen und somit stationäre Aufenthalte verursachen (35). Eine fortgeschrittene GIST-Erkrankung führt im schlimmsten Fall dazu, dass der soziale Kontakt der Patienten eingeschränkt wird oder die Symptome es unmöglich machen das Haus zu verlassen, so dass eine Teilnahme am täglichen Leben nicht mehr stattfindet.

Die Lebensqualität (gemessen mittels EQ-5D-3L) von Studienteilnehmern mit fortgeschrittenen GIST wurde in einer Phase-III Studie nach dem Versagen einer Therapie mit Imatinib und Sunitinib untersucht. Die Lebensqualität der Studienteilnehmer nach einer bestätigten Progression der Erkrankung im Vergleich zu Studienteilnehmern mit einer progressionsfreien Zeit war signifikant reduziert (36). Eine Reduktion der Tumorgröße bzw. die Verbesserung der Symptome und damit einhergehend die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten durch das Ansprechen auf eine Therapie mit Avapritinib ist gemäß § 2 Satz 3 der Am-NutzenV als patientenrelevant zu bewerten (9).

Validierung

Sowohl die Wahl der Gesamtansprechrates als auch die Dauer des Ansprechens wird von der FDA als wichtiger Endpunkt bei onkologischen Studien angesehen (38). Laut der Richtlinie ist die Ansprechrates, wenn sie als die Summe des vollständigen und partiellen Ansprechens erhoben wird, ein direktes Maß für die Antitumoraktivität eines Arzneimittels (38). Zudem sollen möglichst standardisierte Kriterien, wie z. B. die mRECIST 1.1-Kriterien, verwendet werden (38).

In der NAVIGATOR-Studie, der VOYAGER-Studie sowie der Studie BLU-285-1105 erfolgte die Erhebung anhand von CT und MRT-Aufnahmen durch ein unabhängiges gut ausgebildetes Team von Radiologen anhand etablierter Kriterien. Die in allen drei Studien verwendeten mRECIST 1.1-Kriterien bzw. die in der NAVIGATOR-Studie zusätzlich angewendeten Choi-Kriterien zur Erhebung des Endpunkts ermöglichen eine objektive Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung spezifisch bezogen auf das Anwendungsgebiet und die Kriterien sind im Anwendungsgebiet angesehen (32, 39, 40). Die Beurteilung ist somit insgesamt als valide einzustufen.

In der BLU-285-1002 Studie erfolgte die Erhebung des Endpunkts aufgrund des retrospektiven Studiendesigns anhand von Patientenakten durch den Prüfarzt.

Krankheitsspezifische Symptomatik und Schwere der Erkrankung

Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

Operationalisierung in der VOYAGER-Studie

Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Onkologie. Der Fragebogen besteht aus 30 Fragen. Der Fragebogen erhebt unter anderem Fragen zu acht tumorbezogenen Symptomen bzw. Symptomskalen:

- Fatigue
- Schmerz
- Übelkeit und Erbrechen
- Dyspnoe
- Appetitlosigkeit

- Schlaflosigkeit
- Verstopfung
- Diarrhö

Zudem wird erhoben, ob die Studienteilnehmer finanzielle Schwierigkeiten haben.

Die anderen Fragen des EORTC QLQ-C30 werden nicht der Nutzendimension Morbidität, sondern der Lebensqualität zugeordnet. Der detaillierte Fragebogen ist in Tabelle 4-11 dargestellt. Der Fragebogen beinhaltet eine 4-Punkt-Skala mit Antworten von „überhaupt nicht“ bis „sehr“ für die symptomorientierten Skalen (28). Die Analyse umfasst nur die Studienteilnehmer der ITT-Population, bei denen eine Baseline-Bewertung des Endpunktes vorliegt. Die Ergebnisse der Skalen werden linear in Punkte zwischen 0 und 100 transformiert. Ein hoher Score in den Symptomskalen beschreibt einen höheren Schweregrad der Symptome (28).

Alle Fragebögen wurden zur Baseline und an Tag 1 (± 2 Tage) jedes Behandlungszyklus erhoben. Ab Zyklus 7 wurden die Fragebögen nur noch an jeden zweiten und somit ungeraden Zyklus erhoben. Nach einem Cross-Over von einer Behandlung mit Regorafenib zu einer Behandlung mit Avapritinib wurde der Fragebogen nicht mehr erhoben (5).

Tabelle 4-11: Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Version 3)

Kategorien	Antworten/Skalen			
	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
Wir sind an einigen Dingen über Sie selbst und Ihre Gesundheit interessiert. Bitte beantworten Sie alle Fragen selbst, indem Sie die Nummer auswählen, die am besten zu Ihnen passt. Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten. Die von Ihnen zur Verfügung gestellte Information wird streng vertraulich behandelt.				
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z. B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Während der letzten Woche:				
6. Waren Sie bei der Arbeit oder bei anderen täglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4

Kategorien	Antworten/Skalen			
	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
8. Waren Sie kurzatmig?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
9. Hatten Sie Schmerzen?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
12. Fühlten Sie sich schwach?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
14. War Ihnen übel?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
15. Haben Sie erbrochen?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
16. Hatten Sie Verstopfung?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
17. Hatten Sie Durchfall?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
18. Waren Sie müde?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
20. Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z. B. auf das Zeitunglesen oder das Fernsehen?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
21. Fühlten Sie sich angespannt?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
23. Waren Sie reizbar?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
25. Hatten Sie Schwierigkeiten sich an Dinge zu erinnern?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
26. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr <u>Familienleben</u> beeinträchtigt?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4

Kategorien	Antworten/Skalen			
	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
27. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen <u>mit anderen Menschen</u> beeinträchtigt?	○ 1	○ 2	○ 3	○ 4
28. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	○ 1	○ 2	○ 3	○ 4
Bitte kreisen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 ein, die am besten auf Sie zutrifft:				
29. Wie würden Sie insgesamt Ihren <u>Gesundheitszustand</u> während der letzten Woche einschätzen?				
<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 sehr schlecht ausgezeichnet				
30. Wie würden Sie insgesamt Ihre <u>Lebensqualität</u> während der letzten Woche einschätzen?				
<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 sehr schlecht ausgezeichnet				
Quelle: Statistischer Analyseplan der VOYAGER-Studie (28). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Patientenrelevanz

Krankheitsspezifische Symptome sind vom Patienten selbst erfahrbare negative Begleiterscheinungen der Erkrankung. Die Reduktion der Symptomatik wird gemäß § 2 Satz 3 der Am-NutzenV als patientenrelevant eingeschätzt (9).

Validierung

Der EORTC QLQ-C30 ist ein validierter Fragebogen, der speziell für die Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten entwickelt wurde (<https://qol.eortc.org/questionnaire/eortc-qlq-c30/>). In der VOYAGER-Studie wurde der EORTC QLQ-C30 von den Studienteilnehmern selbständig bis zum Ende der Studie erhoben und unterliegt keiner subjektiven Interpretation durch eine weitere Person. Daher kann die Erhebung des Endpunkts als valide betrachtet werden.

Abdominalschmerzen

Operationalisierung in der VOYAGER-Studie

Der Endpunkt Abdominalschmerzen wurde in der VOYAGER-Studie anhand einer numerischen Bewertungsskala (0 – 10) durch den Studienteilnehmer selbst eingeschätzt. Ein Wert von „0“ bedeutet „keine Abdominalschmerzen“ und „10“ bedeutet „die schlimmsten vorstellbaren Abdominalschmerzen“ (5). Dabei musste die folgende Frage anhand der Skala von den Studienteilnehmern beantwortet werden: „Markieren Sie die Zahl auf der Skala, die das Ausmaß ihrer durch GIST bedingten Abdominalschmerzen in den letzten 24 Stunden angibt“ (5). Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für die ITT-Population.

Die Erhebung fand jeweils am ersten Tag von Zyklus 3 (C3D1), Zyklus 4 (C4D1) und Zyklus 5 (C5D1) statt. Ein Zyklus entspricht 28 Tagen. Zudem erfolgte die Erhebung ab Zyklus 7 (C7D1) an jedem ungeraden Zyklus (z. B. C7D1, C9D1, usw.) bis zum Ende der Behandlung (5). Nach einem Cross-Over von einer Behandlung mit Regorafenib zu einer Behandlung mit Avapritinib erfolgte keine weitere Erhebung des Endpunkts Abdominalschmerzen.

Patientenrelevanz

Abdominalschmerzen stellen ein häufig auftretendes Symptom von GIST dar und können einen großen Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen haben. In Abhängigkeit des Schweregrads kann der Alltag der Patienten maßgeblich beeinflusst sein und die Schmerzen können im schlimmsten Fall zur Isolation bzw. zur Unfähigkeit normale Tagesabläufe zu absolvieren führen. Die Häufigkeit und Intensität abdominaler Schmerzen wurde vom G-BA bereits als patientenrelevant eingeschätzt (41). Eine Verbesserung der Lebensqualität durch die Reduktion von Abdominalschmerzen ist gemäß § 2 Satz 3 der Am-NutzenV als patientenrelevant zu bewerten (9). Im Beratungsgespräch mit dem G-BA am 25. Juni 2020 (Beratungsanforderung: 2020-B-012) wurden Schmerzen in der Nutzendimension Morbidität ebenfalls als patientenrelevant eingeschätzt (42).

Validierung

Die Daten zu dem Endpunkt Abdominalschmerz wurden von den Studienteilnehmern selbst erhoben und unterliegen keiner subjektiven Interpretation durch eine zweite Person. Zudem erfolgt die Erhebung der Schmerzintensität zu mehreren Zeitpunkten während der Studie, weshalb die Veränderung der krankheitsbedingten Schmerzen erhoben werden kann. Die Erhebung des Endpunkts kann somit als valide betrachtet werden. In verschiedensten Nutzenbewertungen des G-BA wurden Schmerzskaalen ebenfalls bereits als valide eingeschätzt (41, 43, 44).

Schwere der Erkrankung gemäß PGI-S

Operationalisierung in der VOYAGER-Studie

Die PGI-S ist eine Ein-Item-Skala und ermöglicht die Bewertung der Wahrnehmung von Krankheitssymptomen durch den Patienten. Eine Bewertung von „1“ entspricht „normal, überhaupt nicht krank“ und einer Einschätzung von „6“ entspricht „schwer krank“. Der Fragebogen ist in Tabelle 4-12 dargestellt.

Tabelle 4-12: Fragebogen zur Schwere der Erkrankung gemäß PGI-S

Kategorie	Antworten / Skalen
SCHWEREGRAD DER ERKRANKUNG: Wenn Sie Ihre gesamte Erfahrung mit GIST betrachten, wie krank fühlen Sie sich zum jetzigen Zeitpunkt?	<ol style="list-style-type: none"> 1. normal, überhaupt nicht krank 2. an der Grenze zu krank 3. leicht krank 4. mäßig krank 5. spürbar krank 6. schwer krank
Quelle: Statistischer Analyseplan der VOYAGER-Studie (28). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Die Erhebung fand jeweils am ersten Tag von Zyklus 3 (C3D1), Zyklus 4 (C4D1) und Zyklus 5 (C5D1) statt. Ein Zyklus entspricht 28 Tagen. Zudem erfolgte die Erhebung ab Zyklus 7 (C7D1) an jedem ungeraden Zyklus (z. B. C7D1, C9D1, usw.) bis zum Ende der Behandlung. Nach einem Cross-Over von einer Behandlung mit Regorafenib zu einer Behandlung mit Avapritinib erfolgte keine Erhebung des Endpunkts (5).

Patientenrelevanz

Die PGI-S ermöglichen eine Bewertung des Schweregrads der Symptome. Eine Verbesserung des Schweregrads der Symptome ist gemäß § 2 Satz 3 der Am-NutzenV als patientenrelevant zu bewerten (9).

Validierung

Der PGI-S Fragebogen wurde von den Studienteilnehmern selbst beantwortet und unterliegen somit keiner subjektiven Interpretation durch eine weitere Person. Zudem wurde der Fragebogen zu mehreren Zeitpunkten während der Studie erhoben und somit ist eine Verbesserung bzw. Verschlechterung des Schweregrads der Symptome eindeutig feststellbar.

Allgemeiner Gesundheitszustand

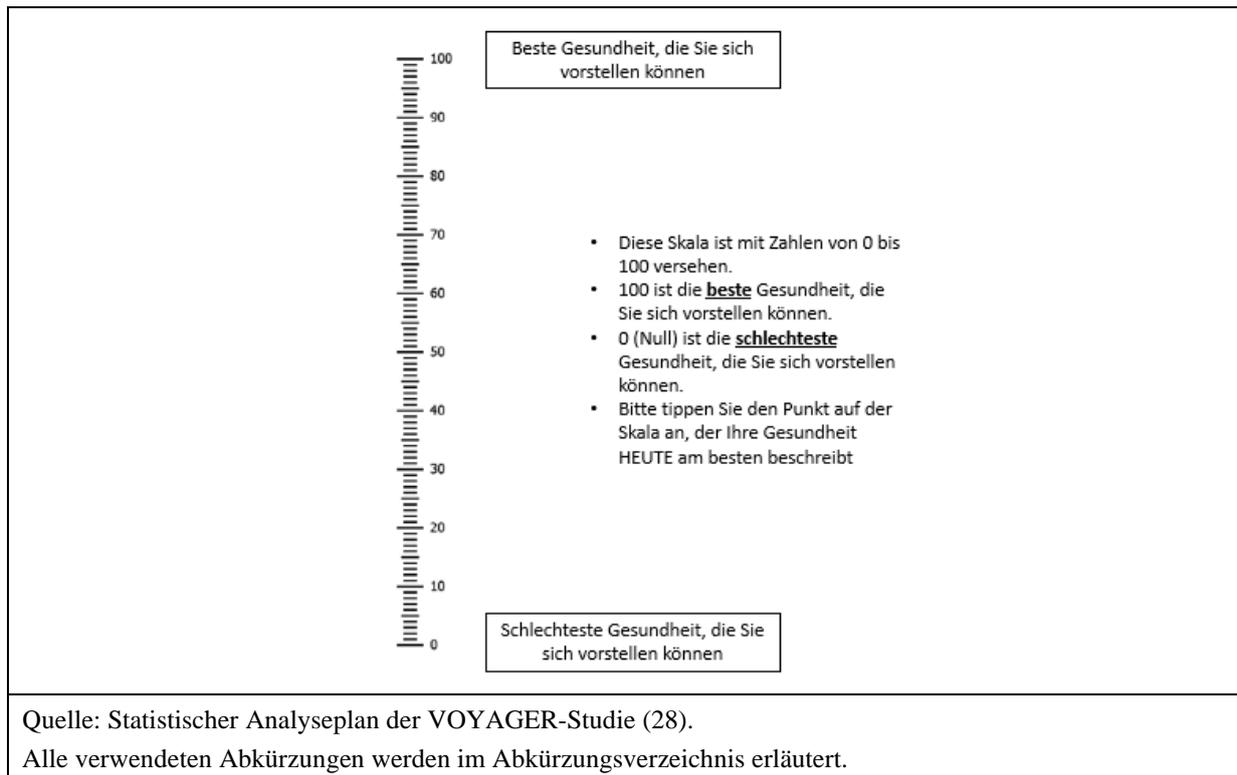
EQ-5D VAS

Operationalisierung in der VOYAGER-Studie

Die EQ-5D-5L ist ein standardisiertes Instrument, das den allgemeinen Gesundheitszustand von Patienten anhand von Fragen aus fünf Kategorien (Beweglichkeit/Mobilität, Fähigkeit für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit) und einer visuellen Analogskala (EQ-5D VAS) beurteilt. Diese Beurteilung anhand des EQ-5D-5L ist unabhängig von der Erkrankung.

Die EQ-5D VAS erfasst die Einschätzung der Studienteilnehmer auf einer 20 cm visuellen Analogskala. Ein Wert von „0“ entspricht dem „denkbar schlechtesten Gesundheitszustand“ und ein Wert von „100“ entspricht dem „denkbar besten Gesundheitszustand“. Die Studienteilnehmer markieren einen Punkt auf der Skala und notieren die markierte Nummer in einem Kästchen. Eine positive Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert ist gleichbedeutend mit einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands (Tabelle 4-13).

Tabelle 4-13: EQ-5D VAS



Die Erhebung fand jeweils am ersten Tag von Zyklus 3 (C3D1), Zyklus 4 (C4D1) und Zyklus 5 (C5D1) statt. Ein Zyklus entspricht 28 Tagen. Zudem erfolgte die Erhebung ab Zyklus 7 (C7D1) an jedem ungeraden Zyklus (z. B. C7D1, C9D1, usw.) bis zum Ende der Behandlung (5). Nach einem Cross-Over von einer Behandlung mit Regorafenib zu einer Behandlung mit Avapritinib erfolgte keine weitere Erhebung des Endpunkts.

Patientenrelevanz

Die EQ-5D VAS wird zu mehreren Zeitpunkten in der Studie erhoben, wodurch eine Verbesserung bzw. Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands quantifiziert werden kann. Die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes ist gemäß § 2 Satz 3 der Am-NutzenV als patientenrelevant zu bewerten (9).

Validierung

Der EQ-5D wurde bereits in einer Vielzahl an Studien zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands eingesetzt und ist als valides generisches Instrument angesehen (45). Die EQ-5D VAS wurde in einer Validierungsstudie von König et al. 2002 validiert und die Validität der VAS wurde bereits in anderen Indikationen bestätigt (46-48). Der EQ-5D ist zudem für verschiedene Länder validiert (49). Aus diesen Gründen wird die Erhebung des Endpunkts als valide angesehen.

PGI-C-SkalaOperationalisierung in der VOYAGER-Studie

Die PGI-C-Skala bewertet die Veränderung des Gesundheitszustands (Aktivitätsbeschränkungen, Symptome, Emotionen und Lebensqualität) der Patienten anhand einer 7-Punkte-Skala. Eine Bewertung von „1“ entspricht „keiner Veränderung“ und eine Bewertung von „7“ entspricht „einer erheblichen Verbesserung, die einen gewaltigen Unterschied macht“. Zudem wird die Veränderung seit Beginn der Erkrankung anhand von einer Skala von 0 – 10 bewertet. Ein Wert von „0“ entspricht „viel besser“, „5“ entspricht „keine Veränderung“, „10“ entspricht „viel schlechter“. Der Fragebogen ist in Tabelle 4-14 dargestellt.

Tabelle 4-14: Fragebogen Patient Global Impression of Change (PGI-C)-Skala

Kategorie	Antworten / Skalen
1. Hauptbeschwerde	Freier Text
2. Wie würden Sie die Veränderung (wenn überhaupt) der AKTIVITÄTSBESCHRÄNKUNGEN, SYMPTOME, EMOTIONEN und LEBENSQUALITÄT INGESAMT in Bezug auf Ihre Schmerzhafte Erkrankung seit Beginn der Behandlung beschreiben? (Ein Kästchen ankreuzen).	<ol style="list-style-type: none"> 1. keine Veränderung (oder die Erkrankung hat sich verschlimmert) 2. fast gleich, kaum Veränderung 3. ein wenig besser, aber keine deutliche Veränderung 4. etwas besser, aber die Veränderung macht keinen wirklichen Unterschied 5. mäßig besser, und eine leichte, aber deutliche Veränderung 6. besser, und eine eindeutige Verbesserung, die einen echten und lohnenden Unterschied macht 7. sehr viel besser, und eine erhebliche Verbesserung, die einen gewaltigen Unterschied macht
3. Kreisen Sie in ähnlicher Weise die Zahl ein, die dem Ausmaß der Veränderung seit Beginn der Behandlung in dieser Klinik entspricht.	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Viel besser</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Keine Veränderung</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Viel schlechter</div> </div> <div style="text-align: center; margin-top: 5px;"> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 </div>
Quelle: Statistischer Analyseplan der VOYAGER-Studie (28). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Die Erhebung fand jeweils am ersten Tag von Zyklus 3 (C3D1), Zyklus 4 (C4D1) und Zyklus 5 (C5D1) statt. Ein Zyklus entspricht 28 Tagen. Zudem erfolgte die Erhebung ab Zyklus 7 (C7D1) an jedem ungeraden Zyklus (z. B. C7D1, C9D1, usw.) bis zum Ende der Behandlung. Nach einem Cross-Over von einer Behandlung mit Regorafenib zu einer Behandlung mit Avapritinib erfolgte keine Erhebung des Endpunkts (5).

Patientenrelevanz

Der PGI-C Fragebogen ermöglicht eine Bewertung der Veränderung des Gesundheitszustands der Patienten. Die Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 der Am-NutzenV als patientenrelevant zu bewerten (9). Laut Meinung des G-BA ist die Einschätzung des Patienten zur Veränderung seines Gesundheitszustandes mittels PGI-C ebenfalls als patientenrelevant zu bewerten (50).

Validierung

Der PGI-C Fragebogen wurden von den Studienteilnehmern selbst beantwortet und unterliegen somit keiner subjektiven Interpretation durch eine weitere Person. Zudem wurden die Fragebögen an mehreren Zeitpunkten während der Studie erhoben, weshalb es möglich ist, eine Veränderung des Zustandes der Studienteilnehmer festzustellen. Die PGI-C-Skala wurde bereits häufiger zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln durch den G-BA bzw. das IQWiG herangezogen (43, 51, 52). Der G-BA bzw. das IQWiG stuft den PGI-C „grundsätzlich als geeignet“ ein, um den Behandlungseffekt eines Arzneimittels auf den globalen Zustand des Patienten zu bewerten (50).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Erfassung der Lebensqualität erfolge in der VOYAGER-Studie anhand folgender patientenrelevanter Endpunkte:

- Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30
- Beurteilung der kognitiven Funktion gemäß FACT-Cog

Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Operationalisierung in der VOYAGER-Studie

Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Onkologie. Der Fragebogen besteht aus 30 Fragen. Der Fragebogen beinhaltet unter anderem fünf Funktionsskalen zur Bewertung der körperlichen Funktion, Rollenfunktion sowie zur emotionalen, kognitiven und sozialen Funktion. Zudem beinhaltet der Fragebogen Fragen zum globalen Gesundheitsstatus der Studienteilnehmer. Die anderen Fragen des EORTC QLQ-C30 werden nicht der Lebensqualität, sondern der Morbidität zugeordnet. Der detaillierte Fragebogen ist in Tabelle 4-11 dargestellt. Der Fragebogen beinhaltet eine 4-Punkt-Skala mit Antworten von „überhaupt nicht“ bis „sehr“ für die funktionalen Skalen und eine 7-Punkt-Skala mit den Antworten „sehr schlecht“ und „ausgezeichnet“ für den globalen Gesundheitsstatus (28). Die Analyse umfasst nur die Studienteilnehmer der ITT-Population, bei denen eine Baseline-Bewertung des Endpunktes vorliegt. Die Ergebnisse der Skalen werden linear in Punkte zwischen 0 und 100 transformiert. Ein höherer Score in einer Funktionsskala oder dem globalen Gesundheitsstatus impliziert ein hohes Level an Lebensqualität (28).

Alle Fragebögen wurden zur Baseline und an Tag 1 (± 2 Tage) jedes Behandlungszyklus erhoben. Ab Zyklus 7 wurden die Fragebögen nur noch an jeden zweiten und somit ungeraden Zyklus erhoben. Nach einem Cross-Over von einer Behandlung mit Regorafenib zu einer Behandlung mit Avapritinib wurde der Fragebogen nicht mehr erhoben (5).

Patientenrelevanz

Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, sind in ihrer Lebensqualität auf Grund von vielseitigen physischen und psychischen Auswirkungen der Erkrankung eingeschränkt. Die Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV patientenrelevant (9).

Validierung

Der EORTC QLQ-C30 ist ein validierter Fragebogen, der speziell für die Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten entwickelt wurde (<https://qol.eortc.org/questionnaire/eortc-qlq-c30/>). In der VOYAGER-Studie wurde der EORTC QLQ-C30 von den Studienteilnehmern selbständig erhoben und unterliegt keiner subjektiven Interpretation. Daher kann die Erhebung des Endpunkts als valide betrachtet werden.

Beurteilung der kognitiven Funktion gemäß FACT-Cog

Operationalisierung in der VOYAGER-Studie

Der FACT-Cog Fragebogen wurde in der VOYAGER-Studie durch den Studienteilnehmer bewertet. Der Fragebogen ist in vier Abschnitte/Subscores gegliedert:

- wahrgenommene kognitive Beeinträchtigungen (18 Items)
- Anmerkungen von Anderen (4 Items)
- wahrgenommene kognitive Fähigkeiten (7 Items)
- Auswirkungen auf die Lebensqualität (4 Items)

Alle einzelnen Items des Fragebogens werden mit 0 bis 4 Punkten bewertet. Zur Berechnung der Subscores werden alle individuellen Item-Bewertungen mit Ausnahme derjenigen des Subscores „wahrgenommene kognitive Fähigkeiten“ umgekehrt, wobei eine Bewertung von „0“ zu einer Bewertung von „4“, eine Bewertung von „1“ zu einer Bewertung von „3“ usw. wird (28). Die Summe der einzelnen Item-Bewertungen für jeden Subscore wird mit der Anzahl der Items im Subscore multipliziert und durch die Anzahl der beantworteten Items geteilt, um die endgültige Punktzahl des Subscores zu erhalten. Höhere Bewertungen sind mit einer besseren Lebensqualität verbunden. Subscores werden berechnet, wenn mindestens 50 % der Items in diesem Abschnitt beantwortet wurden. Der Fragebogen ist in Tabelle 4-15 detailliert dargestellt.

Die Erhebung des FACT-Cog fand jeweils am ersten Tag von Zyklus 3 (C3D1), Zyklus 4 (C4D1) und Zyklus 5 (C5D1) statt. Ein Zyklus entspricht 28 Tagen. Zudem erfolgte die Erhebung ab Zyklus 7 (C7D1) an jedem ungeraden Zyklus (z. B. C7D1, C9D1, usw.) bis zum Ende der Behandlung. Nach einem Cross-Over von einer Behandlung mit Regorafenib zu einer Behandlung mit Avapritinib erfolgte keine weitere Erhebung des Endpunkts (5).

Tabelle 4-15: Fragebogen zur Beurteilung der kognitiven Funktion gemäß FACT-Cog (Version 3)

Kategorien	Antworten / Skalen				
	nie	ungefähr einmal pro Woche	zwei bis dreimal pro Woche	fast jeden Tag	mehr- mals täglich
Es folgt eine Liste mit Aussagen, die andere Personen in Ihrer Situation als wichtig bezeichnet haben. Bitte geben Sie jeweils an, wie sehr jede der folgenden Aussagen in Laufe der letzten 7 Tage auf Sie zugefallen hat, indem Sie die entsprechende Zahl ankreuzen.					
Ich habe Schwierigkeiten gehabt, Gedanken zu formen.	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Mein Denken ist langsam gewesen.	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Ich habe Schwierigkeiten gehabt, mich zu konzentrieren.	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Ich habe Schwierigkeiten gehabt, den Weg zu einem mir vertrauten Ort zu finden.	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Ich habe Schwierigkeiten gehabt, mich zu erinnern, wo ich Dinge wie meine Schlüssel oder Brieftasche hingelegt hatte.	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
WAHRGENOMMENE KOGNITIVE BEEINTRÄCHTIGUNGEN					
Ich habe Schwierigkeiten gehabt, mir neue Informationen wie Telefonnummern oder einfache Anweisungen zu merken.	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Ich habe Schwierigkeiten gehabt, mich an den Namen eines Gegenstands zu erinnern während ich mit jemandem redete.	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Ich habe Schwierigkeiten gehabt, die richtigen Worte zu finden, um mich auszudrücken.	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Ich habe zur Bezeichnung eines Gegenstands das falsche Wort verwendet.	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Ich habe Schwierigkeiten gehabt, im Gespräch mit anderen das zu sagen, was ich ausdrücken wollte.	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Ich bin in ein Zimmer gegangen und habe vergessen was ich dort holen oder tun wollte.	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Ich musste mir große Mühe geben, um bei der Sache zu bleiben, da ich sonst Fehler gemacht habe.	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Ich habe Namen von Personen vergessen, kurz nachdem wir uns vorgestellt wurden.	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Meine Reaktionen in alltäglichen Situationen sind langsam gewesen.	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Ich musste mir größere Mühe geben als sonst, um den Überblick über das zu bewahren, womit ich gerade beschäftigt war.	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4

Kategorien	Antworten / Skalen				
	nie	ungefähr einmal pro Woche	zwei bis dreimal pro Woche	fast jeden Tag	mehr- mals täglich
Mein Denken ist langsamer gewesen als sonst.	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Ich musste mir größere Mühe geben als sonst, mich klar auszudrücken.	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Ich musste häufiger als sonst geschriebene Listen verwenden, um Dinge nicht zu vergessen.	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Ich habe Schwierigkeiten, den Überblick darüber zu bewahren, was ich gerade tue, wenn ich unterbrochen werde.	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Ich habe Schwierigkeiten, zwischen verschiedenen Aktivitäten, die ein gewisses Nachdenken erfordern, hin und her zu wechseln.	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
ANMERKUNGEN VON ANDEREN					
Andere Leute haben mir gesagt, dass ich scheinbar Probleme habe mir <u>Informationen zu merken</u> .	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Andere Leute haben mir gesagt, dass ich scheinbar Probleme habe <u>deutlich zu sprechen</u> .	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Andere Leute haben mir gesagt, dass ich scheinbar Probleme habe, <u>klar zu denken</u> .	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Andere Leute haben mir gesagt, dass ich <u>verwirrt</u> wirke.	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
WAHRGENOMMENE KOGNITIVE FÄHIGKEITEN					
Ich bin fähig gewesen, mich zu konzentrieren.	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Während ich mit jemanden redete, bin ich fähig gewesen, die Wörter zu finden, die ich verwenden wollte.	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Ich bin fähig gewesen, mich an Dinge zu erinnern, z. B. wohin ich meine Schlüssel oder meine Brieftasche gelegt hatte.	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Ich bin fähig gewesen, mich an Dinge zu erinnern, die ich tun musste, wie z. B. Medikamente einnehmen oder etwas kaufen, das ich benötigte.	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Ich kann bei der Sache bleiben und den Überblick über das bewahren, was ich gerade tue, ohne mich extra anzustrengen.	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Mein Verstand ist scharf wie schon immer.	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Mein Gedächtnis ist so gut wie schon immer.	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4

Kategorien	Antworten / Skalen				
	nie	ungefähr einmal pro Woche	zwei bis dreimal pro Woche	fast jeden Tag	mehr- mals täglich
Ich bin in der Lage, den Überblick darüber zu bewahren, was ich gerade tue, wenn ich unterbrochen werde.	○ 0	○ 1	○ 2	○ 3	○ 4
AUSWIRKUNGEN AUF DIE LEBENSQUALITÄT					
Ich war wegen dieser Probleme aufgebracht.	○ 0	○ 1	○ 2	○ 3	○ 4
Diese Probleme haben meine Arbeitsfähigkeit beeinträchtigt.	○ 0	○ 1	○ 2	○ 3	○ 4
Diese Probleme haben meine Fähigkeit beeinträchtigt, Dinge zu tun, die mir Spaß machen.	○ 0	○ 1	○ 2	○ 3	○ 4
Diese Probleme haben meine Lebensqualität beeinträchtigt.	○ 0	○ 1	○ 2	○ 3	○ 4
Quelle: Statistischer Analyseplan der VOYAGER-Studie (28). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Patientenrelevanz

Die Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeit und damit der Lebensqualität der Patienten ist eine häufige Nebenwirkung bei Patienten mit Krebs bzw. unter einer Krebstherapie (53, 54). Eine Verbesserung oder eine ausbleibende Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten bzw. eine Verbesserung der Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant zu bewerten (9).

Validierung

In der VOYAGER-Studie wurde der FACT-Cog von den Studienteilnehmern selbst beantwortet und unterliegt somit keiner subjektiven Interpretation durch eine zweite Person. Zudem wurden die Fragebögen an mehreren Zeitpunkten während der Studie erhoben, weshalb es möglich ist, eine Veränderung der kognitiven Funktion festzustellen. Der FACT-Cog Fragebogen wird regelmäßig in Beobachtungs- und Behandlungsstudien eingesetzt (55, 56). Daher kann die Erhebung des Endpunkts als valide betrachtet werden.

Sicherheit***Unerwünschte Ereignisse***

Die Erfassung der UE erfolgte in der NAVIGATOR-Studie, der VOYAGER-Studie und der Studie BLU-285-1105 anhand folgender patientenrelevanter Endpunkte:

- jegliche UE
- UE nach Schweregrad (CTCAE 1 – 5)
- nicht schwere UE (CTCAE ≤ 2)

- schwere UE (CTCAE ≥ 3)
- SUE
- UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führen
- UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte und intrakranielle Blutungen)

Um den Anforderungen der VerFO zu entsprechen, wurden in der NAVIGATOR-Studie alle Analysen zur Sicherheit von Avapritinib zum ersten Datenschnitt nachberechnet, da im Studienbericht die Angaben zur Sicherheit nur für die Gesamtpopulation und nicht für Studienteilnehmer mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, dargestellt wurde. Für die Studie BLU-285-1105 wurden ebenfalls die Analysen zur Sicherheit nachberechnet, da zum Datenschnitt vom 31. März 2020 im Interim-Studienbericht die Ergebnisse ausschließlich für die Gesamtpopulation dargestellt sind. Nachberechnet wurden die Ergebnisse für Studienteilnehmer mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen und eine Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich einnahmen.

Operationalisierung in der NAVIGATOR und VOYAGER-Studie sowie der Studie BLU-285-1105

In der NAVIGATOR-Studie sind jegliche UE definiert als UE, die während oder nach der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments aufgetreten sind, jedes Ereignis das als im Zusammenhang mit dem Studienmedikament (unabhängig vom Startdatum des Ereignisses) betrachtet wird, oder jedes Ereignis das zu Beginn der Studie vorhanden ist, sich aber in der Intensität verschlechtert oder anschließend vom Prüfarzt als im Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend bewertet wird (27). In der VOYAGER-Studie sind jegliche UE definiert als UE, die zwischen der ersten Dosis eines Studienmedikaments bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikament auftreten. Fand bei Studienteilnehmern ein Cross-Over von einer Behandlung mit Regorafenib zu einer Behandlung mit Avapritinib statt, wurden die UE separat berichtet (5). In der Studie BLU-285-1105 sind jegliche UE definiert als UE, die nach der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikament aufgetreten sind, jedes Ereignis das zu Beginn der Studie vorhanden ist, sich aber in der Intensität verschlechtert oder jedes Ereignis, das vor Beginn der Behandlung aufgetreten und wieder abgeklungen ist, aber nach Beginn der Behandlung erneut auftritt (7).

In der NAVIGATOR- und VOYAGER-Studie sowie der Studie BLU-285-1105 wurde ein abnormaler Laborwert nicht als UE bewertet, es sei denn dieser Wert führte zum Absetzen, einer Verzögerung der Behandlung, einer Dosisanpassung, einer therapeutischen Intervention oder wurde vom Prüfarzt als klinisch signifikant eingestuft (5, 11). Zudem wurde in der Studie BLU-285-1105 wurde ein abnormaler Laborwert als UE bewertet wenn der Laborwert zusätzlich mit Symptomen einher ging und vom Sponsor als UE bewertet wurde (7).

In der NAVIGATOR- und VOYAGER-Studie sowie der Studie BLU-285-1105 wurde das Fortschreiten der Erkrankung nicht als UE oder Todesursache gewertet. Stattdessen wurde in

der NAVIGATOR- und der VOYAGER-Studie die UE als Komplikation der Erkrankung angesehen und musste gemeldet werden. Lagen jedoch keine spezifischen Krankheitskomplikationen vor, die das Fortschreiten der Erkrankung erklären konnten, wurde die Progression möglicherweise als UE, SAE oder Todesursache gemeldet (5, 7, 11).

Eine SUE ist als jegliches Ereignis definiert, dass die folgenden Kriterien erfüllt (4, 5, 7):

- resultiert im Tod
- war lebensbedrohlich
- erforderte einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts
- führte zu anhaltenden oder schwerwiegenden Behinderungen oder einer Arbeitsunfähigkeit
- löste eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler bei den Nachkommen eines Studienteilnehmers, der Avapritinib erhalten hat, aus
- wichtige Ereignisse, die nicht zum Tod geführt haben, nicht lebensbedrohlich waren oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich gemacht haben, aber den Studienteilnehmer gefährdet haben und medizinische oder chirurgische Eingriffe notwendig gemacht haben, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern

UE von besonderem Interesse werden anhand von Kategorien (kognitive Effekte und intrakranielle Blutungen) und der Preferred Terms (PTs) zusammengefasst (11, 28, 29):

- kognitive Effekte, bestehend aus vier PTs: kognitive Störung, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Verwirrheitszustand, Enzephalopathie
- intrakranielle Blutungen, bestehend aus drei PTs: intrakranielle Blutung, Hirnblutung, subdurales Hämatom

Abweichend zu den Angaben im SAP der NAVIGATOR-Studie wurde die PT Enzephalopathie zu der Definition von UE von besonderem Interesse hinzugefügt (11).

Die UE wurden in der NAVIGATOR-Studie, der VOYAGER-Studie sowie der Studie BLU-285-1105 anhand der Systemorganklassen („System Organ Class“, SOC) und den PT des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert (Version 18.1 für die NAVIGATOR- und VOYAGER-Studie und Version 22.1 in der Studie BLU-285-1105). Traten mehrere UEs bei einem Studienteilnehmer in derselben PT bzw. SOC auf, wurde die UE nur einmal mit dem maximalen Schweregrad aufgenommen. Fehlende Informationen zur Schwere, Kausalität oder Outcome wurden nicht imputiert, sondern als „fehlend“ eingestuft (5, 6, 27).

Die Schwere der UE wurde in der NAVIGATOR-Studie anhand der CTCAE, Version 4.03 eingestuft (8). In der VOYAGER-Studie wurde die Schwere der UE anhand der CTCAE, Version 4.03 für Studienteilnehmer, die vor dem Amendment 2 in die Studie eingeschlossen wurden oder später mittels der Version 5.0 eingestuft (28). In der Studie BLU-285-1105 wurde die Schwere der UE mittels der CTCAE, Version 5.0 klassifiziert (7):

- Grad 1: mild, das Ereignis war für den Studienteilnehmer spürbar, störte ihn jedoch nicht bei täglichen Aktivitäten
- Grad 2: moderat, das Ereignis beeinträchtigte die täglichen Aktivitäten, aber sprach auf eine symptomatische Therapie oder Ruhe an
- Grad 3: schwerwiegend, das Ereignis hat den Studienteilnehmer, trotz symptomatischer Therapie, erheblich eingeschränkt tägliche Aktivitäten durchzuführen
- Grad 4: lebensbedrohlich, das Ereignis setzte den Studienteilnehmer, zur Zeit des Ereignisses, einem Todesrisiko aus
- Grad 5: tödlich, das Ereignis führte zum Tod des Studienteilnehmers

In der NAVIGATOR-Studie sowie der Studie BLU-285-1105 wird der Tod eines Studienteilnehmers während der aktiven Behandlungsphase und innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments nach SOC und PT zusammengefasst. Es wird eine Liste der verstorbenen Studienteilnehmer mit Angabe des Todesdatums, der Ursache und des Datums der letzten Dosis des Studienmedikaments erstellt (7, 27). In der VOYAGER-Studie werden Todesfälle während der Behandlung nach Behandlungsgruppe und nach SOC und PT zusammengefasst. Es wird eine Liste der verstorbenen Patienten mit Angabe des Todesdatums, der Todesursache und des Datums der letzten Dosis des Studienmedikaments erstellt (28).

Patientenrelevanz

Die Beurteilung der Sicherheit eines Medikaments ist ein grundlegender Bestandteil der Nutzenbewertung und das Vermeiden von Nebenwirkungen ist gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant (9).

Validierung

Die Daten zu den UE werden gemäß der MedDRA (Version 18.1 für die NAVIGATOR- und VOYAGER-Studie und Version 22.1 in der Studie BLU-285-1105) klassifizierten PT und SOC unabhängig von der Einschätzung der Studienteilnehmer bzw. der behandelten Personen erhoben. Die Erhebung des Endpunkts ist somit insgesamt als valide zu bewerten.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

NAVIGATOR

Sensitivitätsanalysen werden durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse zu bestätigen.

In der NAVIGATOR-Studie erfolgte für den Endpunkt progressionsfreies Überleben die Bewertung anhand der zentralen Radiologie im Rahmen der Hauptanalyse anhand der mRECIST 1.1-Kriterien unter Verwendung der EMA-Zensurregeln. Als Sensitivitätsanalyse erfolgte die Bewertung durch die zentrale Radiologie ebenfalls auf Basis der mRECIST 1.1-Kriterien, aber anhand der FDA-Zensurregeln.

Für die Endpunkte Gesamtansprechrage, Dauer des Ansprechens und Rate der Krankheitskontrolle wurde das Ansprechen anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (Tabelle 4-8) nicht nur durch die zentrale Radiologie (Hauptanalyse), sondern in einer Sensitivitätsanalyse auch durch Prüfärzte bewertet. Weiterhin wurden für die Endpunkte Gesamtansprechrage, Dauer des Ansprechens, Zeit bis zum Ansprechen, Rate des klinischen Nutzens und Rate der Krankheitskontrolle das Ansprechen in einer Sensitivitätsanalyse anhand der Choi-Kriterien bewertet. Mit diesen Analysen wird überprüft, ob das Ansprechen, bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien, valide ist.

Im Rahmen der Hauptanalyse des Endpunkts „Dauer des Ansprechens“ erfolgte die Bewertung durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien unter Verwendung der EMA-Zensurregeln. Als Sensitivitätsanalyse erfolgte die Bewertung zusätzlich durch Prüferärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien und durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien jeweils unter Verwendung der EMA-Zensurregeln. Weiterhin erfolgte die Bewertung durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien auf Basis der FDA-Zensurregeln.

VOYAGER

Im SAP der VOYAGER-Studie sind Sensitivitätsanalysen geplant. Bisher liegt der finale Studienbericht noch nicht vor. Im Interim-Datenschnitt vom 9. März 2020 wurden keine Sensitivitätsanalysen für Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation durchgeführt.

BLU-285-1105

Für die Endpunkte Gesamtansprechrates und Rate des klinischen Nutzens wurde das Ansprechen anhand der mRECIST 1.1-Kriterien nicht nur durch die zentrale Radiologie (Hauptanalyse), sondern im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse auch durch Prüferärzte bewertet.

BLU-285-1002

In der Studie BLU-285-1002 waren für die dargestellten Endpunkte keine Sensitivitätsanalysen geplant.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Gemäß Anlage II.1 des fünften Kapitels der Verfo des G-BA (Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgabe für technische Standards) ist für Orphan Drugs (Abschnitt 1.3) eine Darstellung von Subgruppenanalysen nicht zwingend notwendig. Darüber hinaus ist die Durchführung von Subgruppenanalysen aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmern in der NAVIGATOR-Studie (N = 28), der VOYAGER-Studie [Avapritinib (N = 7), Regorafenib (N = 6)] und der Studie BLU-285-1105 (N = 13) nicht aussagekräftig, weshalb keine Subgruppenanalysen dargestellt werden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Ziel des PS-adjustierten indirekten Vergleichs

Laut des G-BA Beratungsgesprächs am 25. Juli 2020 (Beratungsanforderung: 2020-B-012) wurde Best-Supportive-Care (BSC) als zVT für Avapritinib festgelegt. Da es auch nach Meinung des G-BA zur Zeit keine zugelassenen Arzneimitteltherapien gibt, die laut Zulassung explizit bei Patienten mit PDGFRA-D842V-mutierten GIST angewandt werden, kommen laut G-BA grundsätzlich jene Therapieoptionen in Betracht, die bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST angewendet werden. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen in der vorliegenden Indikation laut G-BA Imatinib, Sunitinib und Regorafenib zur Verfügung (42).

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

Der PS-adjustierte indirekte Vergleich soll dazu dienen, neben der einarmigen Zulassungsstudie NAVIGATOR und der randomisierten VOYAGER-Studie (Vergleich Avapritinib vs. Regorafenib) zusätzliche Evidenz im Vergleich zur bisher verwendeten supportiven Therapien mit unspezifischen TKIs zu erhalten (15).

Ziele der Studie:

- Vergleich des Gesamtüberlebens von Studienteilnehmern, die mit Avapritinib behandelt wurden im Vergleich zur Behandlung mit unspezifischen TKIs
- Vergleich des progressionsfreien Überlebens von Studienteilnehmern, die mit Avapritinib behandelt wurden im Vergleich zur Behandlung mit unspezifischen TKIs

Methodik des PS-adjustierten indirekten Vergleichs

Studiendesign

Daten von zwei bereits existierenden Studien wurden für diese Analyse verwendet:

- die Zulassungsstudie von Avapritinib (NAVIGATOR)
- die retrospektive Beobachtungsstudie BLU-285-1002

Im vorliegenden PS-adjustierten indirekten Vergleich wird eine Behandlung erwachsener Studienteilnehmer mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, unter Behandlung mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich (NAVIGATOR) mit einer Behandlung von erwachsenen Studienteilnehmern mit lokal fortgeschrittenen, metastasierten oder rezidivierenden GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation unter Behandlung mit unspezifischen TKIs (BLU-285-1101) verglichen.

Aus der NAVIGATOR-Studie wurden alle Studienteilnehmer eingeschlossen, die mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich behandelt wurden (N = 28 Studienteilnehmer). Einige Studienteilnehmer waren zuvor mit einem oder mehreren TKIs (Imatinib, Sunitinib, Regorafenib) behandelt worden. Als Basis für die Analyse diente der Datenschnitt vom 9. März 2020. Aus der BLU-285-1002 Studie wurden 19 Studienteilnehmer eingeschlossen. 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, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Als Datengrundlage der BLU-285-1002 Studie dienten die retrospektiv erhobenen Daten des finalen Studienberichts (Tabelle 4-4) (15).

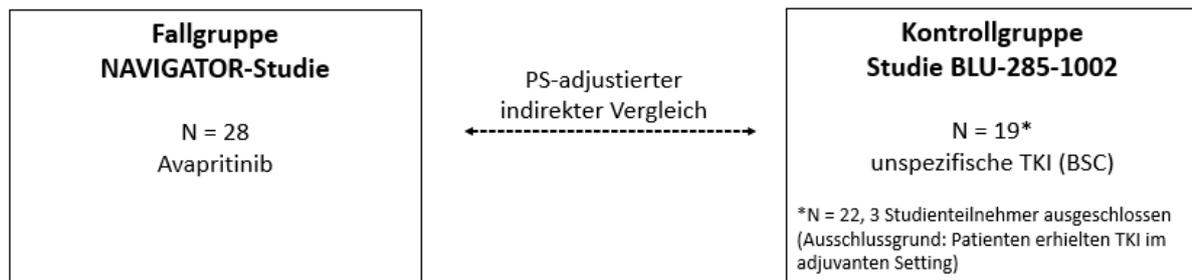


Abbildung 4-1: Schematische Darstellung des PS-adjustierten indirekten Vergleichs

Studien

NAVIGATOR

Ziel der Dosis-Eskalationsstudie ist es die Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und präliminäre Wirksamkeit von Avapritinib bei Studienteilnehmern mit GIST und anderen rezidivierten oder refraktären soliden Tumoren zu untersuchen. Die Studie besteht aus zwei Teilen, der Dosis-Eskalationsphase (Teil 1) und der Expansionsphase (Teil 2). In der NAVIGATOR-Studie wurden alle Studienteilnehmer kontinuierlich in wiederkehrenden 28-Tage-Zyklen ohne Ruhepausen mit Avapritinib behandelt (4). Für die Nutzenbewertung und durch die Zulassung relevant sind ausschließlich erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen (1).

In der NAVIGATOR-Studie wurden 56 Studienteilnehmer mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, eingeschlossen. 28 Studienteilnehmer erhielten die laut Fachinformation von Avapritinib empfohlene Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich (1, 11).

BLU-285-1002

Die Studie BLU-285-1002 ist eine retrospektive Beobachtungsstudie, bei der Daten aus Patientenakten herangezogen wurden, um eine Charakterisierung des natürlichen Krankheitsverlauf bei erwachsenen Studienteilnehmern mit lokal fortgeschrittenen, metastasierten oder rezidivierenden GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation unter vorheriger Behandlung mit unspezifischen TKIs (nicht Avapritinib) zu untersuchen. Die Daten wurden aus drei verschiedenen Studienzentren in den USA bereitgestellt. Da es sich bei der Studie um eine retrospektive Analyse von Patientenakten handelt, wurde keine Studienbehandlung verabreicht. Der Erhebungszeitraum fand vom 1. Januar 2000 bis zum 1. Juli 2016 statt (8). Die statistische Datenanalyse erfolgte am 7. Mai 2018. Alle Studienteilnehmer erhielten eine Erstlinientherapie mit einem TKI, wobei bei 91 % der Studienteilnehmer Imatinib eingesetzt wurde. 19 Studienteilnehmer (86 %) erhielten eine Zweitlinientherapie und 16 Studienteilnehmer (73 %) erhielten eine Drittlinientherapie (8).

Studienpopulation

In Tabelle 4-16 sind die Baseline-Charakteristika der beiden Studienpopulationen gegenübergestellt. Unterschiede im Hinblick auf die Geschlechter- und Altersverteilung traten in den beiden Studien nicht auf. Weiterhin konnten keine signifikanten Unterschiede bei der Tumorstelle, dem Anteil an Studienteilnehmer mit einem metastasierten Tumor, dem ECOG-PS, der Dauer der Erkrankung und der Anzahl an Behandlungen mit TKIs festgestellt werden. Der einzige signifikante Unterschied zwischen den beiden Studienpopulationen wurde hinsichtlich der Ethnie beobachtet. Da nicht bekannt ist, dass die Ethnie einen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung hat, ist davon auszugehen, dass eine Vergleichbarkeit der Studienpopulation gegeben ist (15).

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation des PS-adjustierten indirekten Vergleichs

	Behandlung		p-Wert
	NAVIGATOR	BLU-285-1002	
Geschlecht (n, %)	männlich: 18 (64,3) weiblich: 10 (35,7)	männlich: 12 (63,2) weiblich: 7 (36,8)	0,937
Alter (n, %) ^a	< 60 Jahre: 10 (35,7) > 60 Jahre: 18 (64,3)	< 60 Jahre: 11 (57,9) > 60 Jahre: 8 (42,1)	0,133
Abstammung (n, %)	Weiß: 17 (63,0) nicht-weiß: 10 (37,0) keine Angabe: 1	Weiß: 18 (94,7) nicht-weiß: 1 (5,3) keine Angabe: 0	0,013
primäre Tumorstelle (n, %) ^b	Magen: 21 (75,0) Dünndarm oder Rektum (jedes andere Organ): 7 (25,0)	Magen: 15 (79,0) Dünndarm oder Rektum (jedes andere Organ): 4 (21,0)	0,754
metastasierter Tumor (n, %)	nein: 1 (3,6) ja: 27 (96,4)	nein: 1 (5,3) ja: 18 (94,7)	0,778
ECOG-PS (n, %)	0: 9 (32,2) 1: 17 (60,7) 2+: 2 (7,1) keine Angabe: 0	0: 1 (100,0) 1: 0 (0,0) 2+: 0 (0,0) keine Angabe: 18	0,374
Dauer der Erkrankung (n, %) ^c	< 3 Jahre: 16 (57,1) > 3 Jahre: 12 (42,9)	< 3 Jahre: 13 (68,4) > 3 Jahre: 6 (31,6)	0,435
Anzahl der TKIs (n, %) ^d	1: 4 (14,3) 2: 14 (50,0) 3: 4 (14,3) 4: 6 (21,4)	1: 3 (15,8) 2: 3 (15,8) 3: 4 (21,0) 4: 9 (47,4)	0,095
<p>a: Gezählt ab zu Beginn der Referenzbehandlung b: Primäre Tumorstelle zum Zeitpunkt der Diagnose c: Dauer der Erkrankung gilt als Zeitraum von der Diagnose bis zum Start der Referenzbehandlung. d: Die Anzahl der TKIs werden beginnend mit der ersten TKI-Behandlung aufgrund von inoperablen oder metastasierten GIST gezählt.</p> <p>Quelle: Indirekte Vergleich für Avapritinib zur Behandlung von GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation (15).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Endpunkte

Der primäre Endpunkt des PS-adjustierten indirekten Vergleichs ist das Gesamtüberleben. Hierbei wurde das Gesamtüberleben definiert die Zeit vom Beginn der Referenzbehandlung (Avapritinib bzw. unspezifische TKIs) bis zum Datum des Todesereignisses (oder Datum der Zensur). Der sekundäre Endpunkt ist das progressionsfreie Überleben. Progressionsfreies Überleben wurde definiert als die Zeit vom Beginn der Referenzbehandlung (Avapritinib bzw. unspezifische TKIs) bis zum Datum der Progression der Erkrankung (oder Datum der Zensur). Die Progression wurde in Übereinstimmung mit dem Protokoll der NAVIGATOR-Studie nach den mRECIST 1.1-Kriterien (Tabelle 4-8) bewertet. Der Zeitpunkt der Progression wurde in der BLU-285-1002 Studie aus den Patientenakten entnommen. Es wird bei beiden Endpunkten angenommen, dass eine Behandlung mit TKIs mit dem Zeitpunkt der Inoperabilität oder Metastasierung der GIST gleichzusetzen ist.

Für beide Endpunkte wurde die Referenzbehandlung wie folgt definiert:

- NAVIGATOR-Studie: Referenzbehandlung = Avapritinib
- BLU-285-1002 Studie: Referenzbehandlung = erste TKI-Behandlung für inoperable oder metastasierte GIST

Statistische Analysen**Kovariablen**

Basierend auf wissenschaftlichen Veröffentlichungen und den vergleichbaren Variablen aus der NAVIGATOR-Studie und der Studie BLU-285-1002 wurden mögliche Faktoren, die die Berechnung beeinflussen könnten, identifiziert. Die Verteilung dieser Faktoren in der Fallgruppe und der Referenzgruppe wurde hinsichtlich der absoluten Zahlen und relativen Häufigkeit in Prozent mit einem Chi-Quadrat-Test verglichen. In Tabelle 4-17 sind die Kovariablen, die für die Berechnung des Propensity Scores getestet wurden, aufgelistet.

Tabelle 4-17: Kovariablen für die Berechnung des Propensity Scores

Parameter	Kategorisierung
Geschlecht	männlich; weiblich
Alter ^a	< 60 Jahre; ≥ 60 Jahre
Ethnie	Weiß; nicht weiß; keine Angabe
primäre Tumorstelle ^b	Magen; Dünndarm oder Rektum (jedes andere Organ)
metastasierte Erkrankung	nein; ja
ECOG-PS	0; 1; ≥ 2, keine Angabe
Dauer der Erkrankung ^c	< 3 Jahre; ≥ 3 Jahre
Gesamtzahl der TKIs ^d (einschließlich Avapritinib)	1; 2; 3; 4 +

Parameter	Kategorisierung
a: Gezählt ab zu Beginn der Referenzbehandlung b: Primäre Tumorstelle zum Zeitpunkt der Diagnose c: Dauer der Erkrankung gilt als Zeitraum von der Diagnose bis zum Start der Referenzbehandlung. d: Die Anzahl der TKIs werden beginnend mit der ersten TKI-Behandlung aufgrund von inoperablen oder metastasierten GIST gezählt. Quelle: Indirekte Vergleich für Avapritinib zur Behandlung von GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation (15). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Final flossen die folgenden Kovariablen mit der entsprechenden Definition in die Berechnung des Propensity Scores ein (15):

- Geschlecht
- Alter (zu Beginn der Referenzbehandlung)
- primäre Tumorstelle (zum Zeitpunkt der Diagnose)
- metastasierte Erkrankung zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns
- Dauer der Erkrankung (Zeitraum von der Diagnose bis zum Start der Referenzbehandlung)
- Gesamtzahl der TKI (gezählt wurde beginnend mit der ersten TKI-Behandlung auf Grund von inoperabler oder metastasierter Erkrankung)

Die Anzahl der Behandlungen mit einem TKI wurde manuell aus der Patientenliste der Studie BLU-285-1002 und aus der Krankengeschichte der Studienteilnehmer der NAVIGATOR-Studie ermittelt (15). Der ECOG-PS wurde nicht in die Berechnung eingeschlossen, da die Erhebung nicht vollständig war. Die Gewichtung der Propensity Scores ist in Tabelle 4-18 dargestellt.

Tabelle 4-18: Gewichtung der Propensity Scores

	Variationskoeffizient	Standard Fehler	z-Wert	P > z	95 %-KI
Geschlecht	-0,60	0,78	-0,77	0,44	-2,13; 0,93
Alter^a	0,99	0,76	0,76	0,19	-0,50; 2,47
Ethnie	2,73	1,23	1,23	0,03	0,31; 5,14
primäre Tumorstelle^b	0,81	0,99	0,82	0,41	-1,13; 2,74
metastasierte Erkrankung	-0,03	1,84	-0,02	0,99	-3,64; 3,58
Gesamtzahl der TKIs^c	-0,68	0,37	-1,85	0,07	-1,39; 0,04
Dauer der Erkrankung^d	0,79	0,86	0,93	0,35	-0,88; 2,47
a: Gezählt ab zu Beginn der Referenzbehandlung b: Primäre Tumorstelle zum Zeitpunkt der Diagnose c: Die Anzahl der TKIs werden beginnend mit der ersten TKI-Behandlung aufgrund von inoperablen oder metastasierten GIST gezählt. d: Dauer der Erkrankung gilt als Zeitraum von der Diagnose bis zum Start der Referenzbehandlung.					

	Variations- koeffizient	Standard Fehler	z-Wert	P > z	95 %-KI
Quelle: Indirekte Vergleich für Avapritinib zur Behandlung von GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation (15).					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Überlebenszeitanalyse (Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben)

Um die Effektivität der Behandlung mit Avapritinib im Vergleich zu einer Behandlung mit unspezifischen TKIs zu vergleichen wurde eine Überlebenszeitanalyse der beiden Gruppen durchgeführt. Die Kaplan-Meier-Methode wurde zur Erstellung der Überlebenskurven basierend auf der beobachteten Zeit bis zum Ereignis verwendet.

Der Vergleich der Kaplan-Meier Kurven erfolgte mit einem Log-Rank-Test. Die Nullhypothese ist, dass kein Unterschied zwischen den Kaplan-Meier-Kurven berechenbar ist. Unter Annahme der Null-Hypothese wurde das Sterberisiko basierend auf den kombinierten Daten beider Gruppen berechnet (Todesfälle / Anteil lebende Studienteilnehmer). Die mediane Überlebenszeit wurde hinsichtlich der noch lebenden Studienteilnehmer zu Monat 6, 12, 18 und 24 verglichen.

Die Propensity Score-Methode wird verwendet, um für Ungleichgewichte in den Merkmalen der beiden Gruppen zu adjustieren. In Anbetracht der geringen Patientenzahl in beiden Armen wurde eine Inverse-Probability-of-Treatment Weighting“(IPTW)-Schätzung anstatt eine PS-Matching Methode verwendet. Ein multivariates logistisches Regressionsmodell wurde verwendet, um den Propensity Score zu generieren. Anschließend wurden die Propensity Scores verwendet um die inversen wahrscheinlichkeitsgewichteten Überlebensfunktionen (IPTW-Schätzung) abzuschätzen und damit den Vergleich zwischen der NAVIGATOR-Studie und der Studie BLU-285-1002 "bereinigt von Störfaktoren (Kovariablen)" zu wiederholen (15). Alle Analysen wurden mit der STATA-Software (Version 13.0) durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-19: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
VOYAGER (BLU-285-1303) ^a	nein	ja	laufend (keine Rekrutierung)	<ul style="list-style-type: none"> • eine maximale Behandlungsdauer der Studienteilnehmer wurde nicht festgelegt • Einschluss erster Studienteilnehmer: 26.03.2018 • Interim-Datenschnitt: 09.03.2020 	<ul style="list-style-type: none"> • 300 mg/Tag Avapritinib (BLU-285) • 160 mg/Tag Regorafenib
<p>a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-19 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen: 21. Juli 2020

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-19 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
VOYAGER (BLU-285-1303)	Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

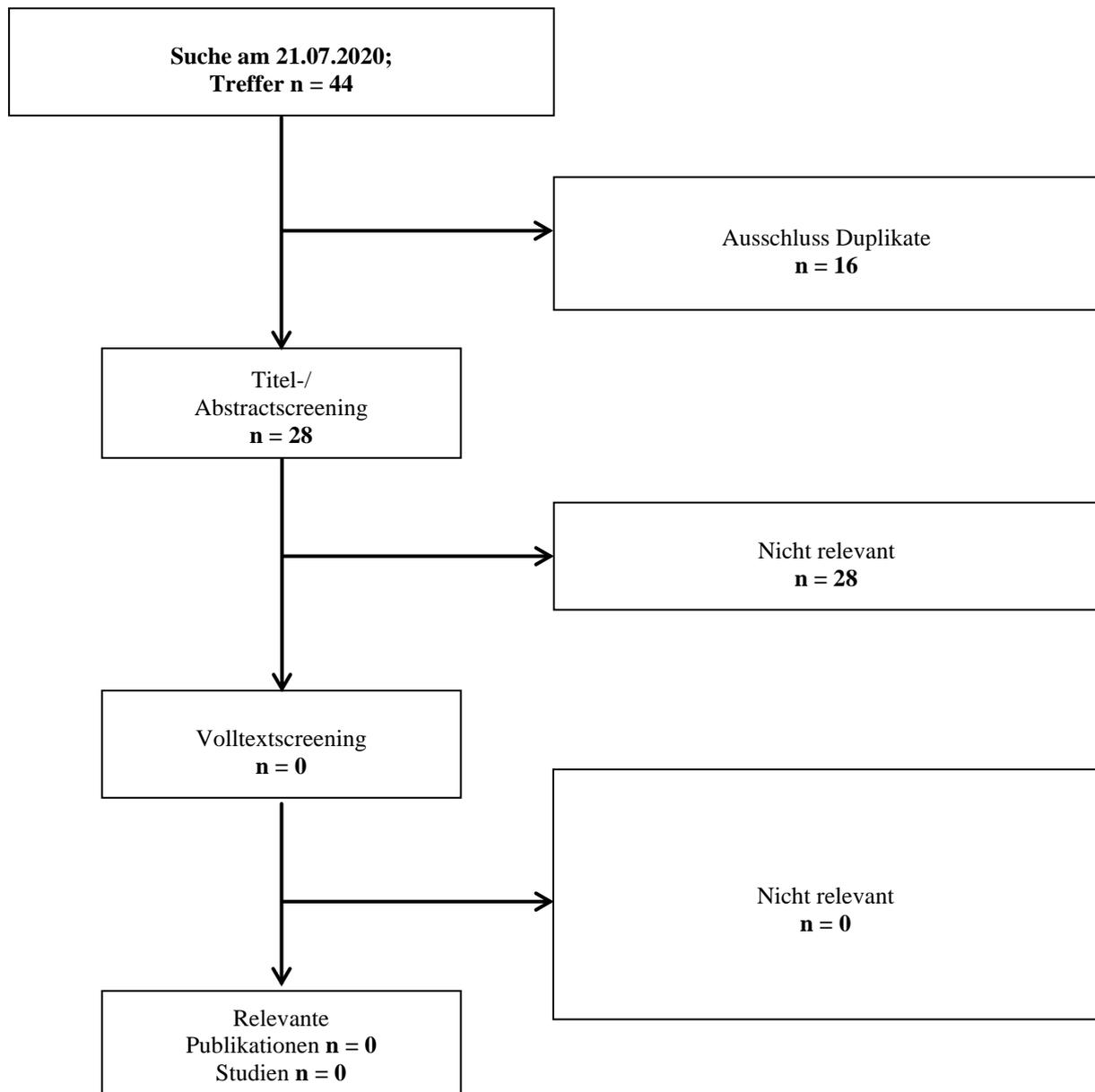


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane über die Suchoberfläche Ovid[®] durchgeführt. Die vollständige Suchstrategie ist in Anhang 4-A hinterlegt.

Die am 21. Juli 2020 durchgeführte bibliographische Literaturrecherche ergab insgesamt 44 Treffer. Es waren 16 Duplikate vorhanden, sodass nach der Duplikatentfernung 28 Treffer verblieben. Nach Sichtung von Titel und Abstract der 28 Treffer unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 wurden null Treffer als relevant bewertet. Eine Volltextsuchung war deshalb nicht notwendig.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-19) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-21: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^{a, b})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
VOYAGER (BLU-285-1303) ^c	ClinicalTrials.gov (NCT03465722): (21) WHO ICTRP (NCT03465722 / EUCTR2017-003497-14): (57, 58) EU Clinical Trials Register (NCT03465722, 2017-003497-14): (59)	ja	nein	laufend (keine Rekrutierung)
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: In dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) und dem Clinical Data Suchportal der EMA wurden keine relevanten Quellen identifiziert.</p> <p>c: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-21 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen: 21. Juli 2020

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-19) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-22: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
VOYAGER (BLU-285-1303) ^b	keine relevanten Quellen identifiziert	ja	nein	ja
<p>a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA b: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-22 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen: 28. Juli 2020

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-23: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
nicht zutreffend ^e						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
nicht zutreffend ^e						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-24: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
nicht zutreffend						

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
nicht zutreffend			

Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig
nicht zutreffend				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
nicht zutreffend					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive

Standardabweichung

- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als

Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	nicht zutreffend.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
	nicht zutreffend.					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
	nicht zutreffend.

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

¹⁶ unbesetzt

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-32: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
nicht zutreffend						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-33 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-33: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator- b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator- d>
nicht zutreffend						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert.

Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-35: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
nicht zutreffend	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-39: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
nicht zutreffend					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-41: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
nicht zutreffend	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-42: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-43: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
NAVIGATOR (BLU-285-1101)	ja	ja	laufend (keine Rekrutierung)	eine maximale Behandlungsdauer wurde nicht festgelegt. Einschluss erster Studienteilnehmer: 07.10.2015 Datenschnitte: PK-Analyse: 25.09.2018 Sicherheit und Wirksamkeit: 16.11.2018 Datenschnitt (von EMA gefordert): 09.03.2020	Anfangsdosierung der Erweiterungsphase: 300 mg/Tag Avapritinib 400 mg/Tag Avapritinib
VOYAGER ^a (BLU-285-1303)	nein	ja	laufend (keine Rekrutierung)	eine maximale Behandlungsdauer der Studienteilnehmer wurde nicht festgelegt. Einschluss erster Studienteilnehmer: 26.03.2018 Interim-Datenschnitt: 09.03.2020	300 mg/Tag Avapritinib (BLU-285) 160 mg/Tag Regorafenib
BLU-285-1105 (CS3007-101)	nein	ja ^b	laufend (Rekrutierung)	Einschluss erster Studienteilnehmer: 19.08.2019 Bisher liegt kein finaler CSR vor. Interim-Datenschnitt: 31.03.2020	Anfangsdosierung der Erweiterungsphase: 300 mg/Tag Avapritinib
BLU-285-1002	nein	ja	abgeschlossen	Einschluss der Studienteilnehmer zwischen 01.01.2000 bis 01.07.2016 Zeitpunkt der Analyse: 07.05.2018	nicht zutreffend ^c

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
<p>a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.</p> <p>b: Die Studie BLU-285-1105 wird von zwei pharmazeutischen Unternehmen finanziert: CStone Pharmaceuticals (Suzhou) Co., Ltd. und Blueprint Medicines Corporation.</p> <p>c: Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Auswertung von Patientenakten. Eine Studienintervention wurde nicht verabreicht.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-43 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen: 21. Juli 2020

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-43 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
BLU-285-1002	Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie. Diese Studie wird ausschließlich für einen PS-adjustierten indirekten Vergleich mit der NAVIGATOR-Studie herangezogen.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen

Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

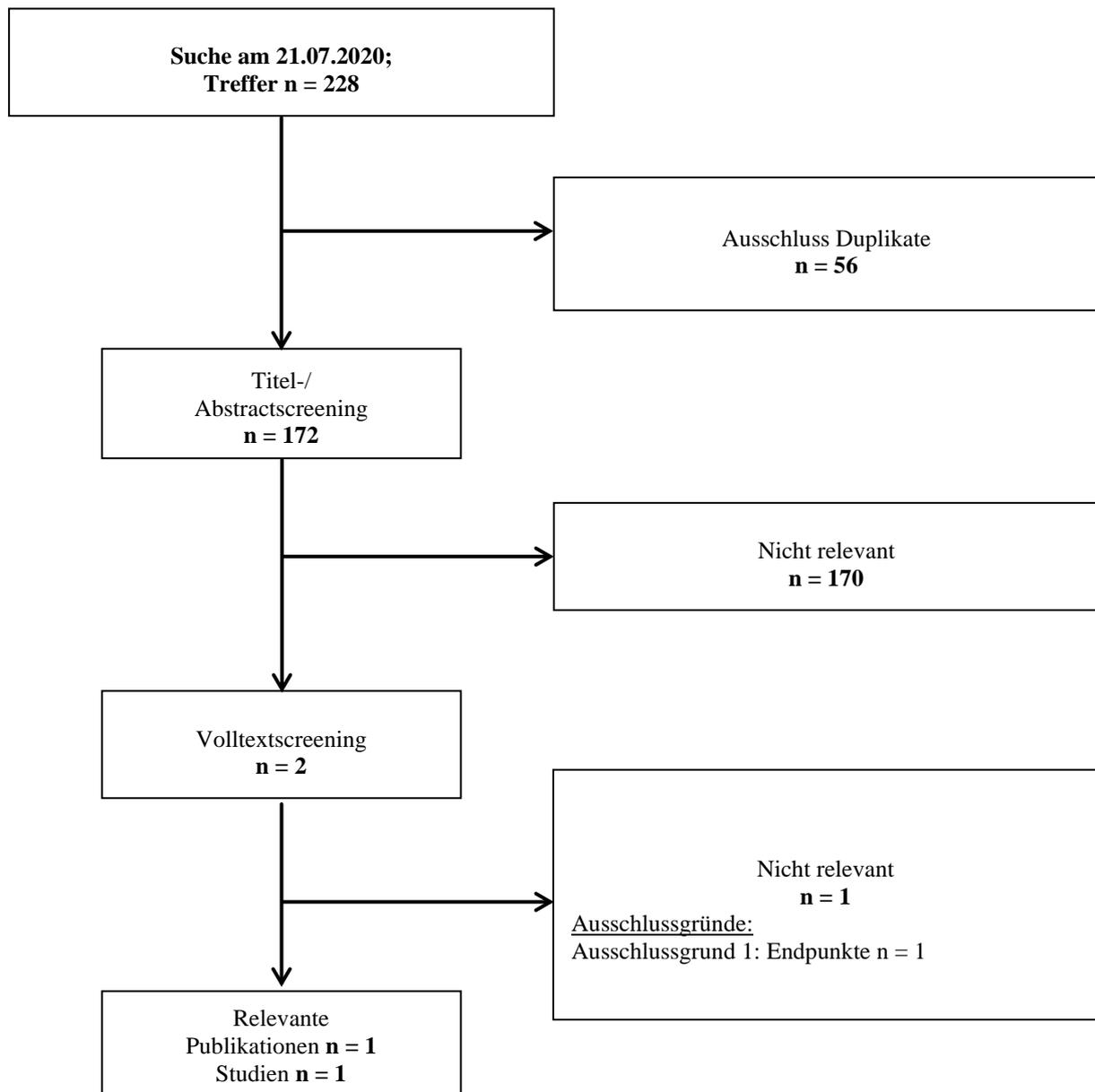


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane über die Suchoberfläche Ovid® durchgeführt. Die vollständige Suchstrategie ist in Anhang 4-A hinterlegt.

Die am 21. Juli 2020 durchgeführte bibliographische Literaturrecherche ergab insgesamt 228 Treffer. Es waren 56 Duplikate vorhanden, sodass nach der Duplikatentfernung 172 Treffer verblieben. Nach Sichtung von Titel und Abstract der 172 Treffer unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 wurden zwei Treffer als relevant bewertet. Nach der Volltextsichtung wurde ein Volltext ausgeschlossen, da keine Endpunkte erhoben wurden, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit herangezogen werden können. Ein Volltext wurde eingeschlossen. Dabei handelt es sich um die Publikation zur NAVIGATOR-Studie.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-19) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-45: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^{a, b})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
NAVIGATOR (BLU-285-1101)	ClinicalTrials.gov (NCT02508532): (60) WHO ICTRP (NCT02508532): (61)	ja	ja	laufend (keine Rekrutierung)

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^{a, b)}	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
VOYAGER ^c (BLU-285-1303)	ClinicalTrials.gov (NCT03465722): (21) WHO ICTRP (NCT03465722/ EUCTR2017-003497-14): (57, 58) EU Clinical Trials Register (NCT03465722, 2017- 003497-14): (59)	ja	nein	laufend (keine Rekrutierung)
BLU-285-1105 (CS3007-101)	ClinicalTrials.gov: (NCT04254939): (62) WHO ICTRP (NCT04254939): (63)	ja	nein	laufend (Rekrutierung)
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: In AMIS und dem Clinical Data Suchportal der EMA wurden keine Quellen identifiziert.</p> <p>c: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-45 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen: 21. Juli 2020

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-19) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-46: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
NAVIGATOR (BLU-285-1101)	keine relevanten Quellen identifiziert	ja	ja	ja
VOYAGER (BLU-285-1303) ^b	keine relevanten Quellen identifiziert	ja	nein	ja
BLU-285-1105 (CS3007-101)	keine relevanten Quellen identifiziert	ja	nein	ja
BLU-285-1002	keine relevanten Quellen identifiziert	ja	nein	nein

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

b: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-22 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen: 28. Juli 2020

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-47: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
NAVIGATOR (BLU-285-1101)	ja	ja	nein	ja (11)	ja ClinicalTrials.gov: (60) WHO ICTRP: (61)	ja (64)
VOYAGER ^e (BLU-285-1303)	nein	ja	nein	nein	ClinicalTrials.gov (NCT03465722): (21) WHO ICTRP (NCT03465722/ EUCTR2017-003497- 14): (57, 58) EU Clinical Trials Register (NCT03465722, 2017- 003497-14): (59)	nein
BLU-285-1105 (CS3007-101)	nein	ja ^f	ja	ja (6, 22)	ClinicalTrials.gov: (NCT04254939): (62) WHO ICTRP (NCT04254939): (63)	nein
Vergleichsstudie						
BLU-285-1002	nein	ja	nein	ja	nein	nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.</p> <p>f: Die Studie BLU-285-1105 wird von zwei pharmazeutischen Unternehmen finanziert: CStone Pharmaceuticals (Suzhou) Co., Ltd. und Blueprint Medicines Corporation.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzen wird die pivotale NAVIGATOR-Studie und unterstützend ein PS-adjustierter indirekter Vergleich der NAVIGATOR-Studie mit der BLU-285-1002 Studie sowie die VOYAGER-Studie herangezogen. Die Studie BLU-285-1105 wird aufgrund der unreifen Datenlage sowie der kurzen medianen Follow-up Zeit von 2,76 Monaten (Spanne: 0,03; 5,26) nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Studienergebnisse werden jedoch nachfolgend im Dossier dargestellt, um dem G-BA eine umfassende und transparente Übersicht der vorliegenden Daten zur Verfügung zu stellen. Die zur Nutzenbewertung dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Studienpopulation laut Fachinformation von Avapritinib – Avapritinib ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, indiziert – sowie auf die Anfangsdosierung von Avapritinib laut Fachinformation (300 mg/Tag) (1).

Die Charakterisierungen der eingeschlossenen Studien (Tabelle 4-48) sowie die Beschreibung der Intervention (Tabelle 4-49) und Studienpopulation (Tabelle 4-50, Tabelle 4-51) werden nachfolgenden dargestellt. Die Daten wurden aus dem jeweiligen Studienprotokoll (4, 5, 8) bzw. Studienbericht (11, 14, 16) entnommen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-48: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
NAVIGATOR (BLU-285-1101)	offene, einarmige Phase-I-Studie	Populationen: <ul style="list-style-type: none"> • erwachsene Studienteilnehmer (> 18 Jahre) mit inoperablen oder metastasierten GIST und mind. drei vorherigen Therapien (nicht im Label von Avapritinib) • erwachsene Studienteilnehmer (> 18 Jahre) mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen (im Label von Avapritinib) Die weitere Beschreibung erfolgt ausschließlich anhand der Label-Population.	Safety-Population: 237 Studienteilnehmer 56 Studienteilnehmer (23,6 %) wiesen eine PDGFRA-D842V-Mutation auf: <ul style="list-style-type: none"> • < 300 mg/Tag Avapritinib: 17 Studienteilnehmer (56,7 %) • 300 mg/Tag Avapritinib: 28 Studienteilnehmer (18,2 %) • 400 mg/Tag Avapritinib: 10 Studienteilnehmer (20 %) • 600 mg/Tag Avapritinib: 1 Studienteilnehmer (33,3 %) Die weitere Beschreibung erfolgt	keine festgelegte maximale Behandlungsdauer Screening: 8 Wochen Behandlung: kontinuierliche 28-Tage-Zyklen Datenschnitt (PK-Analyse): 25.09.2018 Datenschnitt (Sicherheit und Wirksamkeit): 16.11.2018 Datenschnitt (von EMA gefordert): 09.03.2020	Insgesamt wurde die Studie in 17 Studienzentren durchgeführt. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (300 mg Avapritinib) wurden in 12 Studienzentren eingeschlossen: <ul style="list-style-type: none"> • USA: 5 Zentren • Europa: 6 Zentren • Korea: 1 Zentrum Erhebungszeitraum: 10/2015 – laufend (keine Rekrutierung)	primäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrate • unerwünschte Ereignisse ^a sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Dauer des Ansprechens • progressionsfreies Überleben • Rate des klinischen Nutzens weitere Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Zeit bis zum Ansprechen • Rate der Krankheitskontrolle

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			ausschließlich anhand der zugelassenen Dosierung (300 mg/Tag)			
VOYAGER (BLU-285- 1303) ^b	offene, randomisierte Phase-III-Studie	Populationen: <ul style="list-style-type: none"> • erwachsene Studienteilnehmer (> 18 Jahre) mit inoperablen oder metastasierten GIST und einer oder zwei vorherigen Therapien (nicht im Label von Avapritinib) • erwachsene Studienteilnehmer (> 18 Jahre) mit inoperablen oder metastasierten GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation (im Label von Avapritinib) Die Beschreibung erfolgt ausschließlich anhand der Label-Population.	ITT-Population: 476 Studienteilnehmer 13 Studienteilnehmer (2,7 %) wiesen eine PDGFRA-D842V-Mutation auf: <ul style="list-style-type: none"> • 300 mg/Tag Avapritinib: 7 Studienteilnehmer (53,8 %) • 160 mg/Tag Regorafenib: 6 Studienteilnehmer (46,2 %) • Regorafenib zu Avapritinib Cross-Over: 2 Studienteilnehmer 	keine festgelegte maximale Behandlungsdauer Screening: 4 Wochen Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> • Avapritinib: kontinuierliche 28-Tage-Zyklen • Regorafenib: 28-Tage-Zyklen (21 Tage 160 mg/Tag Regorafenib und sieben Tage Pause) Interim-Datenschnitt: 09.03.2020 Der finale Datenschnitt liegt noch nicht vor	Insgesamt wurde die Studie in 95 Studienzentren durchgeführt. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation wurden in 12 Studienzentren eingeschlossen: <ul style="list-style-type: none"> • Australien: 1 Zentrum • Kanada: 1 Zentrum • China: 2 Zentren • Deutschland: 1 Zentrum • Spanien: 1 Zentrum • Italien: 1 Zentrum • Korea: 2 Zentren 	primäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • progressionsfreies Überleben sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrate • Gesamtüberleben • EORTC QLQ-C30 • unerwünschte Ereignisse^a • Rate des klinischen Nutzens • Dauer des Ansprechens • Abdominalschmerzen weitere Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • PGI-S • PGI-C • FACT-Cog • EQ-5D VAS

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
					<ul style="list-style-type: none"> • Polen: 1 Zentrum • USA: 2 Zentren Erhebungszeitraum: 03/2018 – laufend (keine Rekrutierung)	
BLU-285-1105 (CS3007-101)	offene, einarmige Phase-I/II-Studie	Population: <ul style="list-style-type: none"> • erwachsene chinesische Studienteilnehmer (> 18 Jahre) mit inoperablen oder metastasierten GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation (im Label von Avapritinib) • erwachsene chinesische Studienteilnehmer (> 18 Jahre) mit inoperablen oder metastasierten GIST, die mindestens eine Dritt- oder Viertlinientherapie erhalten haben (nicht 	Safety-Population: 44 Studienteilnehmer 13 Studienteilnehmer (29,5 %) wiesen eine PDGFRA-D842V-Mutation auf: <ul style="list-style-type: none"> • 300 mg/Tag Avapritinib: 13 Studienteilnehmer (Safety Population) • 300 mg/Tag Avapritinib: 8 Studienteilnehmer (Efficacy Analysis Set) 	Phase I/II: Screening: 4 Wochen Behandlung: kontinuierliche 28-Tage-Zyklen Interim-Datenschnitt: 31.03.2020 Der finale Datenschnitt liegt noch nicht vor.	Insgesamt wurde die Studie in 16 Studienzentren durchgeführt. In 12 Studienzentren wurden Patienten aufgenommen.	primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrate sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Dauer des Ansprechens • progressionsfreies Überleben • Rate des klinischen Nutzens • Gesamtüberleben • unerwünschte Ereignisse^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		im Label von Avapritinib) <ul style="list-style-type: none"> erwachsene chinesische Studienteilnehmer (> 18 Jahre) mit inoperablen oder metastasierten GIST, die eine Intoleranz oder eine Progression unter der Standardtherapie hatten (nicht im Label von Avapritinib) Die Beschreibung erfolgt ausschließlich anhand der Label-Population.				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Vergleichsstudie						
BLU-285-1002	offene, retrospektive, einarmige Beobachtungsstudie	Population: <ul style="list-style-type: none"> • erwachsene Studienteilnehmer (> 18 Jahre) mit lokal fortgeschrittene, metastasierte oder rezidivierende GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation unter Behandlung mit TKIs 	ITT-Population: 22 Studienteilnehmer (100 %) wiesen eine PDGFRA-D842V-Mutation auf	retrospektive Analyse von Patientenakten	Drei Studienzentren in den USA Erhebungszeitraum: Studienteilnehmer, die ihre Ersttherapie zwischen dem 01.01.2000 und dem 01.07.2016 erhielten	primäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechen • Dauer des Ansprechens • progressionsfreies Überleben sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben
<p>a: Unerwünschte Ereignisse beinhalten jegliche UE, UE nach Schweregrad, SUE, UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führen, UE von besonderem Interesse (auch nach Schweregrad).</p> <p>b: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.</p> <p>Quelle: NAVIGATOR (BLU-285-1101): Studienprotokoll (4), Studienbericht (11); VOYAGER (BLU-285-1303): Studienprotokoll (5), Interim-Bericht (16); BLU-285-1105: Studienprotokoll (7), Studienbericht (6, 22); BLU-285-1002: Studienprotokoll (8), Studienbericht (14).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Tabelle 4-49: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	Vergleichsgruppe
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
NAVIGATOR (BLU-285-1101)	In der Erweiterungsphase betrug die empfohlene Anfangsdosierung 300 mg/Tag bzw. 400 mg/Tag Avapritinib ^a	keine Vergleichsgruppe
VOYAGER (BLU-285-1303) ^b	300 mg/Tag Avapritinib	160 mg/Tag Regorafenib ^c
BLU-285-1105 (CS3007-101) ^d	In der Erweiterungsphase betrug die Anfangsdosierung 300 mg/Tag Avapritinib ^a	keine Vergleichsgruppe
Vergleichsstudie		
BLU-285-1002	Nicht zutreffend ^d	Nicht zutreffend ^d
<p>a: Avapritinib wird täglich in kontinuierlichen 28-Tage-Zyklen eingenommen. Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosierung 300 mg täglich. Im Dossier werden die Ergebnisse ausschließlich für eine Behandlung mit 300 mg Avapritinib täglich dargestellt.</p> <p>b: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.</p> <p>c: Regorafenib wird täglich in kontinuierlichen 28-Tage-Zyklen (21 Tage 160 mg/Tag Regorafenib und sieben Tage Pause) eingenommen</p> <p>d: Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Auswertung von Patientenakten. In der Studie wurde keine Studienintervention verabreicht.</p> <p>Quelle: NAVIGATOR (BLU-285-1101): Studienprotokoll (4), Studienbericht (11); VOYAGER (BLU-285-1303): Studienprotokoll (5), Interim-Bericht (16); BLU-285-1105: Studienprotokoll (7), Studienbericht (6, 22); BLU-285-1002: Studienprotokoll (8), Studienbericht (14).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-50: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Geschlecht w/m (%)	Region n (%)	Studienabbrecher n (%)	Therapieabbrecher n (%)	Dauer der Behandlung (Wochen) Mittelwert (SD)	BMI (kg/m ²) Mittelwert (SD)
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel								
NAVIGATOR (BLU-285-1101)								
300 mg/Tag Avapritinib	28	61,5 (12,90)	10/18 (35,7/64,3)	USA: 8 (28,6) Europa: 15 (53,6) Asien: 5 (17,9)	Datenschnitt vom 16.11.2018: 2 (7,1) Datenschnitt vom 09.03.2020: 10 (35,7)	Datenschnitt vom 16.11.2018: 5 (17,9) Datenschnitt vom 09.03.2020: 12 (42,9)	Datenschnitt vom 16.11.2018: 45,63 (20,867) Datenschnitt vom 09.03.2020: 94,82 (40,250)	26,38 (6,735)
VOYAGER (BLU-285-1303) ^a								
300 mg/Tag Avapritinib	7	67,0 (10,31)	2/5 (28,6/71,4)	Nordamerika: 1 (14,3) Europa und Australien: 4 (57,1) Asien: 2 (28,6)	0 (0,0)	1 (14,3) Fortsetzung der Behandlung nach einer Krankheits- progression ^b : 1 (14,3)	45,39 (13,020) Regorafenib to Avapritinib (Cross- Over): 14,00 (14,344)	26,73 (7,277)
160 mg/Tag Regorafenib	6	63,2 (9,06)	2/4 (33,3/66,7)	Nordamerika: 2 (33,3) Europa und Australien: 2 (33,3) Asien: 2 (33,3)	3 (50,0)	5 (83,3) Cross-over in den Avapritinib-Arm: 2 (33,3) Abbruch der Studie: 3 (50,0)	26,17 (26,719)	26,17 (2,807)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Geschlecht w/m (%)	Region n (%)	Studienabbrecher n (%)	Therapieabbrecher n (%)	Dauer der Behandlung (Wochen) Mittelwert (SD)	BMI (kg/m ²) Mittelwert (SD)
BLU-285-1105^c								
300 mg/Tag Avapritinib	13	59,4 (9,14)	6/7 (46,2/53,8)	Asien: 13 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	Follow-up: 2,76 Monate (0,03; 5,26)	25,27 (4,904)
Vergleichsstudie								
BLU-285-1002	22	55,6 (11,91)	7/15 (31,8/68,2)	-	-	-	-	-
<p>a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.</p> <p>b: Ein Studienteilnehmer unter Behandlung mit Avapritinib brach die Behandlung aufgrund einer bestätigten Krankheitsprogression ab. Der Patient entschied sich aber für die Fortsetzung der Behandlung mit Avapritinib, da der Prüfarzt der Meinung war, dass der Patient trotzdem weiterhin von einer Behandlung mit Avapritinib profitieren würde.</p> <p>c: Die Angaben zur Studienpopulation beziehen sich in der Studie BLU-285-1105 auf den Datenschnitt vom 31.03.2020. Die Charakterisierung der Studienpopulation basiert auf der Safety-Population.</p> <p>Quelle: NAVIGATOR (BLU-285-1101): Studienbericht (11); VOYAGER (BLU-285-1303): Interim-Bericht (16); BLU-285-1105: statistische Nachberechnungen (30), Studienbericht (6, 22); BLU-285-1002: Studienbericht (14).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-51: Charakterisierung der Studienpopulationen (Baseline-Charakteristika der Erkrankung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	ECOG PS n (%)	größte/primäre Ziel-läsion n (%)	Tumor-stadium nach TNM (Zeitpunkt: Screening) n (%)	primäre Tumorstelle (Zeitpunkt: Diagnose) n (%)	metastasierte Erkrankung n (%)	Ort der metasta-sierten Erkrankung n (%)	vorherige chirurgische Resektion n (%)	Art der Resektion n (%)	vorherige Behandlung n (%)
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel										
NAVIGATOR (BLU-285-1101)										
300 mg/Tag Avapritinib	28	0: 9 (32,1) 1: 17 (60,7) 2: 2 (7,1)	≤ 5 cm: 13 (46,4) > 5 bis ≤ 10 cm: 9 (32,1) > 10 cm: 6 (21,4)	Stadium I: 0 (0,0) Stadium II: 0 (0,0) Stadium III: 1 (3,6) Stadium IV: 13 (46,4) nicht bekannt: 14 (50,0)	Magen: 21 (75,0) Zwölffingerdarm: 0 (0,0) Jejunum/Ileum: 1 (3,6) Rektum: 1 (3,6) Omentum: 1 (3,6) Dünndarm: 0 (0,0) Speiseröhre: 0 (0,0) Dickdarm: 1 (3,6) Bauchfell: 3 (10,7) andere: 0 (0,0)	ja: 27 (96,4) nein: 1 (3,6)	Abdomen/Eingeweide: 1 (3,6) Nebennieren: 1 (3,6) Knochen: 1 (3,6) Leber: 13 (46,4) Lymph-knoten: 1 (3,6) Pankreas: 1 (3,6) Bauchfell: 17 (60,7) andere: 5 (17,9)	ja: 25 (89,3) nein: 3 (10,7)	völlig: 7 (25,0) partiell: 21 (75,0) andere: 13 (46,4)	<u>Imatinib:</u> ja: 22 (78,6) nein: 6 (21,4) <u>Sunitinib:</u> ja: 8 (28,6) nein: 20 (71,4) <u>Regorafenib:</u> ja: 4 (14,3) nein: 24 (85,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	ECOG PS n (%)	größte/ primäre Ziel-läsion n (%)	Tumor-stadium nach TNM (Zeitpunkt: Screening) n (%)	primäre Tumorstelle (Zeitpunkt: Diagnose) n (%)	metastasierte Erkrankung n (%)	Ort der metastasierten Erkrankung n (%)	vorherige chirurgische Resektion n (%)	Art der Resektion n (%)	vorherige Behandlung n (%)
VOYAGER (BLU-285-1303) ^a										
300 mg/Tag Avapritinib	7	0: 4 (57,1) 1: 3 (42,9) 2: 0 (0,0)	≤ 5 cm: 3(42,9) > 5 bis ≤ 10 cm: 3 (42,9) > 10 cm: 1 (14,3)	Stadium I: 0 (0,0) Stadium II: 0 (0,0) Stadium III: 0 (0,0) Stadium IV: 6 (85,7) nicht bekannt: 1 (14,3)	Magen: 5 (71,4) Zwölffingerdarm: 0 (0,0) Jejunum/Ileum: 0 (0,0) Rektum: 0 (0,0) Omentum: 0 (0,0) Dünndarm: 1 (14,3) Speiseröhre: 0 (0,0) Dickdarm: 0 (0,0) Bauchfell: 0 (0,0) andere: 1 (14,3)	ja: 7 (100,0) nein: 0 (0,0)	Abdomen/ Eingeweide: 3 (42,9) Brustwand: 1 (14,3) Leber: 6 (85,7) Lymphknoten: 1 (14,3) Bauchfell: 3 (42,9) andere: 2 (28,6)	ja: 7 (100,0) nein: 0 (0,0)	völlig: 3 (42,9) partiell: 4 (57,1) andere: 2 (28,6)	<u>Imatinib:</u> ja: 7 (100,0) nein: 0 (0,0) <u>Sunitinib:</u> ja: 6 (85,7) nein: 1 (14,3)
160 mg/Tag Regorafenib	6	0: 2 (33,3) 1: 4 (66,7) 2: 0 (0,0)	≤ 5 cm: 1 (16,7) > 5 bis ≤ 10 cm: 2 (33,3) > 10 cm: 3 (50,0)	Stadium I: 1 (16,7) Stadium II: 0 (0,0) Stadium III: 0 (0,0)	Magen: 4 (66,7) Zwölffingerdarm: 0 (0,0) Jejunum/Ileum: 0 (0,0)	ja: 5 (83,3) nein: 1 (16,7)	Leber: 3 (60,0) Lymphknoten: 1 (14,3) Bauchfell: 3 (60,0)	ja: 5 (83,3) nein: 1 (16,7)	völlig: 2 (40,0) partiell: 4 (80,0) andere: 1 (20,0)	<u>Imatinib:</u> ja: 6 (100,0) nein: 0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	ECOG PS n (%)	größte/ primäre Ziel-läsion n (%)	Tumor-stadium nach TNM (Zeitpunkt: Screening) n (%)	primäre Tumorstelle (Zeitpunkt: Diagnose) n (%)	metastasierte Erkrankung n (%)	Ort der metasta-sierten Erkrankung n (%)	vorherige chirurgische Resektion n (%)	Art der Resektion n (%)	vorherige Behandlung n (%)
				Stadium IV: 4 (66,7) nicht bekannt: 1 (16,7)	Rektum: 0 (0,0) Omentum: 0 (0,0) Dünndarm: 0 (0,0) Speiseröhre: 0 (0,0) Dickdarm: 0 (0,0) Bauchfell: 0 (0,0) andere: 2 (33,3)		Magen: 2 (40,0) andere: 2 (40,0)			<u>Sunitinib:</u> ja: 4 (66,7) nein: 2 (33,3)
BLU-285-1105										
300 mg/Tag Avapritinib	13	0: 4 (30,8) 1: 9 (69,2)	-	Stadium IV: 13 (100,0)	-	ja: 13 (100,0) nein: 0 (0,0)	-	-	-	-
Vergleichsstudie										
BLU-285-1002	22	-	≤ 5 cm: 0 (0) > 5 bis ≤ 10 cm: 6 (35,3) > 10 cm: 11 (64,7) keine	-	Omentum: 1 (4,5) Bauchfell: 1 (4,5) Gekröse: 1 (4,5)	-	-	-	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	ECOG PS n (%)	größte/ primäre Ziel-läsion n (%)	Tumor-stadium nach TNM (Zeitpunkt: Screening) n (%)	primäre Tumorstelle (Zeitpunkt: Diagnose) n (%)	metastasierte Erkrankung n (%)	Ort der metasta-sierten Erkrankung n (%)	vorherige chirurgische Resektion n (%)	Art der Resektion n (%)	vorherige Behandlung n (%)
			Angabe: 5		andere: 4 (18,2)					
<p>a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.</p> <p>Quelle: NAVIGATOR (BLU-285-1101): Studienbericht (11); VOYAGER (BLU-285-1303): Interim-Bericht (16); BLU-285-1105: Studienbericht (6, 22); BLU-285-1002: Studienbericht (14).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>										

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

NAVIGATOR

Bei der NAVIGATOR-Studie handelt es sich um eine einarmige Phase-I-Studie. Alle Studienteilnehmer erhielten Avapritinib. Ziel der Dosis-Eskalationsstudie ist es die Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und präliminäre Wirksamkeit von Avapritinib bei Studienteilnehmern mit GIST und anderen rezidivierten oder refraktären soliden Tumoren zu untersuchen. Für die Nutzenbewertung und durch die Zulassung relevant sind ausschließlich erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen (1).

Der erste Studienteilnehmer wurde am 7. Oktober 2015 in die NAVIGATOR-Studie aufgenommen. Die Studie ist noch laufend, aber es findet keine Rekrutierung mehr statt. Der Datenschnitt der PK-Analyse erfolgte am 25. September 2018 und der Datenschnitt für die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten erfolgte am 16. November 2018. Zu diesem Zeitpunkt war die Rekrutierung von Studienteilnehmern mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, bereits abgeschlossen (11). Der Datenschnitt des Studienberichts zur NAVIGATOR-Studie (16. November 2018) wird im Dossier dargestellt. Am 9 März 2020 erfolgte ein weiterer von der EMA geforderter Datenschnitt, der ebenfalls im Dossier dargestellt wird.

VOYAGER

Bei der unterstützend dargestellten VOYAGER-Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie. Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Avapritinib im Vergleich zu Regorafenib bei Studienteilnehmern mit lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten GIST, die zuvor Imatinib und ein oder zwei weitere TKIs erhalten haben, zu untersuchen. Studienteilnehmer werden zufällig im Verhältnis 1:1 auf die Behandlung mit Avapritinib (Arm A) oder Regorafenib (Arm B) aufgeteilt. Eine Stratifizierung fand nach TKI-Behandlung (Drittlinie vs. Viertlinie), geografischer Region (Asien vs. Welt) und Mutationsstatus (PDGFRA-D842V-Mutation vorhanden vs. Mutation nicht vorhanden) statt (1). Im Rahmen der Studie wurden 13 Studienteilnehmer mit inoperablen oder metastasierten GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation eingeschlossen (16).

Studienteilnehmern mit einem radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung unter Regorafenib und einer Auswaschperiode von 7 – 28 Tagen nach der letzten Regorafenib-Gabe, wurde ein Cross-Over zu Avapritinib ermöglicht. Für die Nutzenbewertung und durch die Zulassung relevant sind ausschließlich erwachsene Studienteilnehmer mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen (1).

Der erste Studienteilnehmer wurde am 26. März 2018 in die VOYAGER-Studie aufgenommen. Die Studie ist noch laufend, aber es findet keine Rekrutierung mehr statt. Das geschätzte primäre Abschlussdatum ist April 2021 (21). Bisher liegt der finale Studienbericht zur VOYAGER-Studie noch nicht vor. Die Ergebnisse eines Interim-Datenschnitts vom 9. März 2020 werden im Dossier dargestellt.

BLU-285-1105

Bei der Studie BLU-285-1105 handelt es sich um eine offene, einarmige Phase-I/II-Studie. Alle Studienteilnehmer erhielten Avapritinib. Ziel der Studie ist es die Sicherheit, Pharmakokinetik und klinische Wirksamkeit von Avapritinib bei chinesischen Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST zu untersuchen. Im Dossier zur Nutzenbewertung werden ausschließlich erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, dargestellt. Aufgrund der limitierten Datenlage und der kurzen medianen Follow-up Zeit von 2,76 Monaten (Spanne 0,03; 5,26) wird die Studie BLU-285-1105 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Der erste Studienteilnehmer wurde am 19. August 2019 in die Studie aufgenommen. Die Studie ist laufend und die Rekrutierung ist noch nicht abgeschlossen. Das geschätzte primäre Abschlussdatum der Studie ist der 30. Dezember 2020. Bisher liegt demnach kein finaler Studienbericht vor. Im Dossier werden die Ergebnisse der relevanten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit des Interim-Datenschnitts vom 31. März 2020 dargestellt.

BLU-285-1002

Bei der Studie BLU-285-1002 handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie. Ziel der Studie ist, den natürlichen Verlauf der Erkrankung bei erwachsenen Studienteilnehmern mit lokal fortgeschrittenen, metastasierten oder rezidivierenden GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation unter vorheriger Behandlung mit unspezifischen TKIs (nicht Avapritinib) zu untersuchen. Im Dossier wird ein PS-adjustierter indirekter Vergleich der NAVIGATOR-Studie mit der BLU-285-1002 Studie dargestellt, um die Wirksamkeit der vor der Zulassung von Avapritinib eingesetzten TKI-Therapien mit der Wirksamkeit einer Therapie mit Avapritinib zu vergleichen.

In der Studie wurden alle verfügbaren Daten aus Patientenakten von Studienteilnehmern, die zwischen dem 1. Januar 2000 und dem 1. Juli 2016 mit fortgeschrittenen GIST und einer PDGFRA-D842V-Mutation diagnostiziert wurden, erhoben. Patienten, die in einer klinischen Studie zur Behandlung mit Avapritinib aufgenommen wurden oder zuvor nur eine adjuvante TKI-Therapie erhalten hatten wurden von der Studie ausgeschlossen.

Studienpopulation**NAVIGATOR**

Im Rahmen der NAVIGATOR-Studie erhielten 237 Studienteilnehmer mindestens eine Dosis Avapritinib (Safety-Population). 56 Studienteilnehmer (23,6 %) wiesen eine PDGFRA-D842V-Mutation auf. Von diesen Studienteilnehmern wurden 17 Studienteilnehmer (56,7 %) mit einer Anfangsdosierung von < 300 mg Avapritinib täglich, 28 Studienteilnehmer (18,2 %) mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich, zehn Studienteilnehmer (20 %) mit einer Anfangsdosierung von 400 mg/Tag Avapritinib und ein Studienteilnehmer (33,3 %) mit einer Anfangsdosierung von 600 mg Avapritinib täglich behandelt (11). Im Dossier wird ausschließlich, die laut Fachinformation zugelassene Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich dargestellt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 9. März 2020 hatten zehn Studienteilnehmer die Studie abgebrochen. Acht Studienteilnehmer (28,6 %) verstarben, ein Studienteilnehmer (3,6 %) musste die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrechen und ein Studienteilnehmer (3,6 %) ist Lost-to-Follow-up (13).

VOYAGER

476 Studienteilnehmer wurden im Rahmen der VOYAGER-Studie randomisiert (ITT-Population). 13 Studienteilnehmer (2,7 %) wiesen eine PDGFRA-D842V-Mutation auf. Sieben Studienteilnehmer (53,8 %) wurden mit 300 mg Avapritinib täglich behandelt und sechs Studienteilnehmer (46,2 %) wurden mit 160 mg Regorafenib täglich behandelt (16). Die Behandlung mit Avapritinib erfolgte in kontinuierlichen Zyklen. Im Gegensatz dazu erfolgte die Behandlung mit Regorafenib in 28-Tage-Zyklen wobei die Studienteilnehmer nur an 21 Tagen mit Regorafenib behandelt wurden, anschließend erfolgte eine siebentägige Pause vor dem nächsten Zyklus. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 9. März 2020 hatte kein Studienteilnehmer im Avapritinib-Arm die Studie abgebrochen. Drei Studienteilnehmer (50,0 %) der Studienteilnehmer im Regorafenib-Arm brachen die Studie ab. Ein

Studienteilnehmer zog seine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück und zwei Studienteilnehmer verstarben (16).

BLU-285-1105

Zum Zeitpunkt des Datenschnitt wurden 50 Studienteilnehmer in die Studie BLU-285-1105 eingeschlossen. 44 Studienteilnehmer wurden mit 300 mg Avapritinib behandelt. 13 Studienteilnehmer (29,5 %) wiesen eine PDGFRA-D842V-Mutation auf (Safety-Population). Alle Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation wurden mit 300 mg Avapritinib behandelt. Kein Studienteilnehmer mit inoperablen oder metastasierten GIST und Vorliegen der PDGFRA-D842V-Mutation hatte die Studie zum Zeitpunkt des Interim-Datenschnitts vom 31. März 2020 abgebrochen (6, 22).

BLU-285-1002

Retrospektive Studiendaten von 22 Studienteilnehmern wurden in drei verschiedenen Studienzentren in den USA gesammelt. Alle Studienteilnehmer erhielten eine Erstlinientherapie mit einem TKI, wobei bei 20 von 22 Studienteilnehmer (91 %) Imatinib und bei jeweils einem Studienteilnehmer Nilotinib und Sunitinib eingesetzt wurde. 19 Studienteilnehmer (86 %) erhielten eine Zweitlinientherapie. Neun Studienteilnehmer (47 %) erhielten Sunitinib, vier Studienteilnehmer (21 %) erhielten Imatinib und drei Studienteilnehmer (16 %) erhielten ein Prüfpräparat in einer klinischen Studie. Jeweils ein Studienteilnehmer erhielt Dasatinib, Docetaxel/Gemcitabine und Regorafenib. 16 Studienteilnehmer (73 %) erhielten eine Drittlinientherapie. Jeweils vier Studienteilnehmer (25 %) erhielten Dasatinib, Imatinib und Sunitinib. Zwei Studienteilnehmer (13 %) erhielten ein Prüfpräparat in einer klinischen Studie und jeweils ein Studienteilnehmer erhielt Imatinib/Gemcitabine bzw. Regorafenib (65).

Intervention

NAVIGATOR

Avapritinib wird in der NAVIGATOR-Studie täglich morgens von Tag 1 bis Tag 28 oral in kontinuierlichen 28-Tage-Zyklen eingenommen. Die Einnahme von Avapritinib erfolgt ohne Ruhephasen zwischen den Behandlungszyklen. Zu Beginn der NAVIGATOR-Studie wurde die Dosis für die Erweiterungsphase bestimmt. In der Erweiterungsphase der NAVIGATOR-Studie erhielten die Studienteilnehmer eine Anfangsdosierung von 300 mg/Tag bzw. 400 mg/Tag Avapritinib (4). Entsprechend der Fachinformation von Avapritinib beträgt die empfohlene Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib täglich. Eine Dosisreduktion in 100-mg-Schritten auf eine Mindestdosis von 100 mg einmal täglich kann erfolgen (1). Im Dossier werden ausschließlich die Ergebnisse der Studienteilnehmer dargestellt, die entsprechend der Fachinformation mit der zugelassenen Dosierung von 300 mg Avapritinib täglich behandelt wurden.

Bei Studienteilnehmern in der Erweiterungsphase, die zwei Behandlungszyklen mit 300 mg Avapritinib täglich gut vertragen hatten (keine Toxizität \geq Grad 3 nach CTCAE), konnte der Prüfarzt, wenn es im besten klinischen Interesse des Studienteilnehmer lag, die Dosis auf 400 mg Avapritinib täglich erhöhen (4, 11). Bei Studienteilnehmern mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 9. März 2020 bei zwei von 28 Studienteilnehmern (7,1 %) die Dosierung einmal erhöht und bei einem Studienteilnehmer (3,6 %) mehr als zweimal erhöht (13).

Eine Unterbrechung der Behandlung war erforderlich, wenn eine schwerwiegende oder lebensbedrohliche Toxizität (Grad 3 oder 4, bewertet anhand der CTCAE, Ausnahmen sind im Studienbericht in Abschnitt 9.4.4.3 dargestellt) beobachtet wurde. Insgesamt waren maximal drei Dosisreduktionen erlaubt (4, 11). Bei Studienteilnehmern mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich erfolgte zum Datenschnitt vom 9. März 2020 bei elf von 28 Studienteilnehmern (39,3 %) eine Dosisreduktion, bei zehn Studienteilnehmern (35,7 %) zwei Dosisreduktionen und bei einem Studienteilnehmer (3,6 %) mehr als zwei Dosisreduktionen aufgrund einer Toxizität. Die Zeit bis zur ersten Dosisreduktion lag im Median bei 12,71 Wochen (Spanne: 4,3 – 76,1 Wochen) (13).

Eine maximale Behandlungsdauer der Studienteilnehmer wurde in der NAVIGATOR-Studie nicht festgelegt (4). Die Studienteilnehmer konnten Avapritinib erhalten solange die Behandlung nicht aus einem der folgenden Gründe beendet wurde (11):

- Toxizität
- „Non-compliance“
- Widerruf der Einwilligung
- Entscheidung des Arztes
- eine fortschreitende Erkrankung
- Tod
- Abbruch der Studie durch den Arzt oder Sponsor

Die mediane Behandlungsdauer betrug zum Datenschnitt am 9. März 2020 bei einer Anfangsdosierung von täglich 300 mg Avapritinib 100,71 Wochen (Spanne: 7,0 – 170,1 Wochen) (13).

VOYAGER

Studienteilnehmer werden zufällig im Verhältnis 1:1 auf die Behandlung mit Avapritinib (Arm A) oder Regorafenib (Arm B) aufgeteilt. Eine Stratifizierung fand nach der TKI-Behandlung (Drittlinie bzw. Viertlinie), geografischen Region (Asien bzw. Welt) und Mutationsstatus (PDGFRA-D842V Mutation vorhanden bzw. Mutation nicht vorhanden) statt (5).

Im Avapritinib-Arm erhielten die Studienteilnehmer, entsprechend der Fachinformation von Avapritinib, täglich 300 mg Avapritinib in kontinuierlichen 28-Tage-Zyklen. Wenn der Prüfarzt der Ansicht war, dass es im besten klinischen Interesse des Studienteilnehmers liegt, konnte die Dosis auf 400 mg Avapritinib pro Tag erhöht werden. Die Option der Dosiserhöhung wurde mit dem Amendment 3 aufgehoben (28). Bei einer Progression der Erkrankung wurde die Avapritinib-Behandlung fortgesetzt (5).

Im Vergleichsarm wurden die Studienteilnehmer, entsprechend der Fachinformation von Regorafenib, mit täglich 160 mg Regorafenib in kontinuierlichen 28-Tage-Zyklen (21 Tage 160 mg/Tag Regorafenib und sieben Tage Pause) behandelt. Studienteilnehmer mit einem radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung unter Regorafenib und einer Auswaschperiode von 7 – 28 Tagen nach der letzten Regorafenib-Gabe wurde ein Cross-Over zu Avapritinib ermöglicht (5).

Eine maximale Behandlungsdauer der Studienteilnehmer wurde nicht festgelegt. Die Studienteilnehmer konnten das Studienmedikament erhalten solange die Behandlung nicht aus einem der folgenden Gründe beendet wurde (5):

- Toxizität
- „Non-compliance“
- Schwangerschaft
- Widerruf der Einwilligung
- Entscheidung des Arztes
- eine fortschreitende Erkrankung
- Tod
- Abbruch der Studie durch den Arzt oder Sponsor

Die mediane Behandlungsdauer betrug zum Datenschnitt am 9. März 2020 unter Therapie mit Avapritinib 50,00 Wochen (Spanne: 24,7 – 63,6) und unter Behandlung mit Regorafenib 10,64 Wochen (Spanne: 3,9 – 63,9). Bei Patienten, die ein Cross-Over von einer Behandlung mit Regorafenib zu einer Behandlung mit Avapritinib gemacht haben, betrug die mediane Behandlungsdauer 14,00 Wochen (Spanne: 3,9 – 24,1).

BLU-285-1105

Avapritinib wird in der Studie BLU-285-1105 täglich morgens von Tag 1 bis Tag 28 oral in kontinuierlichen 28-Tage-Zyklen eingenommen. Die Einnahme von Avapritinib erfolgt ohne Ruhephasen zwischen den Behandlungszyklen. In der Erweiterungsphase der Studie BLU-285-1105 erhielten alle Studienteilnehmer eine Anfangsdosierung von 300 mg/Tag Avapritinib (6). Entsprechend der Fachinformation von Avapritinib beträgt die empfohlene Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib täglich. Eine Dosisreduktion in 100-mg-Schritten auf eine Mindestdosis von 100 mg einmal täglich kann erfolgen (1).

Eine Dosisreduktion in der Erweiterungsphase war erforderlich, wenn eine schwerwiegende oder lebensbedrohliche Toxizität (Grad 3 oder 4, bewertet anhand der CTCAE) beobachtet wurde. Dies trat bei keinem der Studienteilnehmer, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen und mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich behandelt wurden, auf (6, 22).

Eine maximale Behandlungsdauer der Studienteilnehmer wurde in der Studie BLU-285-1105 nicht festgelegt (7). Die Studienteilnehmer konnten Avapritinib erhalten, solange die Behandlung nicht aus einem der folgenden Gründe beendet wurde (7):

- Widerruf der Einwilligung
- Tod
- “Lost-To-Follow-up”

Die Studie BLU-285-1105 ist laufend und bis zum Datenschnitt am 31. März 2020 wurden insgesamt 50 Studienteilnehmer eingeschlossen. Die mediane Follow-up-Zeit für die Studienteilnehmer, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, beträgt 2,76 Monate (Spanne: 0,03; 5,26).

BLU-285-1002

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Patientenakten, weshalb keine Studienbehandlung verabreicht wurde.

Endpunkte

Die primären Endpunkte der NAVIGATOR-Studie waren die Gesamtansprechrate und unerwünschte Ereignisse. Sekundäre Endpunkte waren die Dauer des Ansprechens, progressionsfreies Überleben und die Rate des klinischen Nutzens. Zudem wurde das Gesamtüberleben, die Zeit bis zum Ansprechen und die Rate der Krankheitskontrolle erhoben.

In der VOYAGER-Studie wurde das progressionsfreie Überleben als primärer Endpunkt erhoben. Sekundäre Endpunkte waren die Gesamtansprechrate, das Gesamtüberleben, Symptomatik und Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30, unerwünschte Ereignisse, Rate des klinischen Nutzens, Dauer des Ansprechens und Abdominalschmerzen. Zudem wurde die Schwere der Erkrankung gemäß PGI-S, die Lebensqualität gemäß PGI-C-Skala, die Beurteilung der kognitiven Funktion gemäß FACT-Cog und der allgemeine Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS erhoben.

In der Studie BLU-285-1105 wurde das Gesamtansprechen als primärer Endpunkt erhoben. Sekundäre Endpunkte waren die Dauer des Ansprechens, das progressionsfreie Überleben, die Rate des klinischen Nutzens, das Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse. Im Interim-Studienbericht werden keine Daten zur Dauer des Ansprechens berichtet.

BLU-285-1002

Als primäre Endpunkte wurden in der Studie die Gesamtansprechrates, die Dauer des Ansprechens und progressionsfreies Überleben erhoben. Als sekundärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben erhoben. Der Endpunkt Ansprechen wurde in der BLU-285-1002 Studie erhoben, ist jedoch nicht Teil des PS-adjustierten indirekten Vergleichs der BLU-285-1002 Studie mit der NAVIGATOR-Studie.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***NAVIGATOR***

Die NAVIGATOR-Studie wurde insgesamt in 17 Studienzentren durchgeführt. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation unter Behandlung mit 300 mg Avapritinib, wurden in 12 Studienzentren, darunter einem deutschen Studienzentrum eingeschlossen. 14 Studienteilnehmer wurden in Europa (vier Studienteilnehmer in Deutschland), acht Studienteilnehmer in den USA und fünf Studienteilnehmer in Korea in die Studie eingeschlossen. Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass sich Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Studien auf den Versorgungskontext assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar sind.

VOYAGER

Die VOYAGER-Studie wurde in insgesamt 95 Studienzentren durchgeführt. Studienteilnehmer mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, wurden in 12 Studienzentren aufgenommen. Von den insgesamt 13 Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation und inoperablen oder metastasierten GIST wurden fünf Studienteilnehmer in Europa (ein Studienteilnehmer in Deutschland), jeweils zwei Studienteilnehmer in den USA, China und Korea sowie jeweils ein Studienteilnehmer in Kanada und Australien in die Studie eingeschlossen. Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass sich Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Studien auf den Versorgungskontext assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar sind.

BLU-285-1105

Die Studie BLU-285-1105 untersucht die Wirkung von Avapritinib bei inoperablen oder metastasierten GIST analog zur NAVIGATOR-Studie, jedoch ausschließlich bei chinesischen Patienten. In der NAVIGATOR-Studie, die Studienteilnehmer verschiedener Ethnien in 17 Studienzentren in den USA, Europa und Asien eingeschlossen hat, wurden keine Unterschiede hinsichtlich der ethnischen Herkunft festgestellt. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Studien auf den Versorgungskontext assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar sind.

BLU-285-1002

Drei Studienzentren in den USA nahmen an der BLU-285-1002 Studie teil. Bisher liegen keine Daten zum natürlichen Verlauf der Erkrankung unter Therapie mit unspezifischen TKIs bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation aus Europa oder Deutschland vor. Da sowohl in Europa als auch in den USA bisher keine spezifische Behandlung für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, vorlag und die Versorgung der Patienten in Deutschland und den USA in der Vergangenheit sehr ähnlich war, wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Studien auf den Versorgungskontext assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar sind.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-52: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel							
NAVIGATOR (BLU-285-1101)	nein ^a	nein ^a	nein ^a	nein ^a	ja	ja	hoch ^b
VOYAGER (BLU-285-1303) ^c	ja	nein ^d	nein ^d	nein ^d	ja	ja	niedrig
BLU-285-1105 (CS3007-101)	nein ^a	nein ^a	nein ^a	nein ^a	ja	ja	hoch ^b
Vergleichsstudie							
BLU-285-1002	nein ^a	nein ^a	nein ^a	nein ^a	ja	ja	hoch ^b
<p>a: Nicht zutreffend, da es sich bei der eingeschlossenen Studie um eine einarmige nicht randomisierte Studie handelt.</p> <p>b: Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.</p> <p>c: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer</p>							

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<p>PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenanzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt. d: Eine Verblindung der Gruppenzuteilung, Patienten oder der behandelten Personen fand nicht statt. Um eine optimale Patientenversorgung zu gewährleisten ist unbedingt erforderlich, dass der Arzt über das eingesetzte Arzneimittel informiert ist.</p> <p>Quelle: NAVIGATOR (BLU-285-1101): Studienprotokoll (4), Studienbericht (11), SAP (27), Datenbanken klinischer Studien (60, 61); VOYAGER (BLU-285-1303): Studienprotokoll (5), Studienbericht (16), SAP (28), Datenbank klinischer Studien (21, 57-59); BLU-285-1105: Studienprotokoll (7), Studienbericht (6, 22), SAP (29), Datenbanken klinischer Studien (62, 63); BLU-285-1002: Studienprotokoll (8), Studienbericht (14), SAP (31).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NAVIGATOR

Bei der pivotalen Zulassungsstudie NAVIGATOR handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Studie, weshalb keine Aussagen zur adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung der Studienteilnehmer und der behandelten Personen gemacht werden kann. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte auf Studienebene. Das Studienprotokoll (4), der Studienbericht (11), der SAP (27) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (60, 61) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Der Patientenfluss und die Methodik der Auswertung sind transparent dargestellt.

Bei der NAVIGATOR-Studie handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-I-Studie, die gemäß dem 5. Kapitel der VerfO § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt.

VOYAGER

Bei der VOYAGER-Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie. Studienteilnehmer werden zufällig über ein „Interactive Web Response System“ (IWRS)-System im Verhältnis 1:1 auf die Behandlung mit Avapritinib (Arm A) oder Regorafenib (Arm B) aufgeteilt, weshalb die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz gewährleistet ist. Eine Verblindung der Gruppeneinteilung, Patienten oder der behandelten Personen fand nicht statt. Im Rahmen der VOYAGER-Studie ist eine effektive Verblindung aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungen der Behandlung mit Avapritinib und Regorafenib nicht möglich. Darüber hinaus erfordert das Auftreten von Nebenwirkungen ggf. Dosisanpassungen, die zwischen Avapritinib und Regorafenib sehr unterschiedlich sind. Um eine optimale Patientenversorgung zu gewährleisten ist es somit erforderlich, dass der Arzt über das eingesetzte Arzneimittel informiert ist. Um Verzerrungen bei der Bewertung zu vermeiden, wurde der primäre Endpunkt der Studie durch die unabhängige zentrale Radiologie bewertet. Weiterhin wurde in der Studie ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee („Independent Data Monitoring Committee“, IDMC) eingesetzt (5). Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte auf Studienebene. Das Studienprotokoll (5), der Studienbericht (16), der SAP (28) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (21, 57-59) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Der Patientenfluss und die Methodik der Auswertung sind transparent dargestellt und die beiden Studienarme unterscheiden sich nicht signifikant in ihrer Demographie. Das Verzerrungspotential der VOYAGER-Studie ist als niedrig zu bewerten.

BLU-285-1105

Bei der Studie BLU-285-1105 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-I/II-Studie, weshalb keine Aussagen zur adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppeneinteilung, Verblindung der Studienteilnehmer und der behandelten Personen gemacht werden kann. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte auf Studienebene. Das Studienprotokoll (7), der Studienbericht (6, 22), der SAP (29) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (62, 63) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Der Patientenfluss und die Methodik der Auswertung sind transparent dargestellt.

Bei der Studie BLU-285-1105 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-I/II-Studie, die gemäß dem 5. Kapitel der VerfO § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt.

Vergleichsstudie

BLU-285-1002 Studie

Bei der Studie BLU-285-1002 handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, bei der Daten aus Patientenakten herangezogen wurden, um eine Charakterisierung des natürlichen Krankheitsverlauf bei erwachsenen Studienteilnehmern mit lokal fortgeschrittenen, metastasierten oder rezidivierenden GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation unter vorheriger Behandlung mit unspezifischen TKIs (nicht Avapritinib) zu untersuchen. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns können keine Aussagen zur adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung der Studienteilnehmer und der behandelten Personen gemacht werden kann. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung auf Studienebene oder sonstige verzerrende Aspekte auf Studienebene. Das Studienprotokoll (8), der Studienbericht (14), der SAP (31) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Der Patientenfluss und die Methodik der Auswertung sind transparent dargestellt. Gemäß dem 5. Kapitel der VerfO § 5 Abs. 6 entspricht diese Studie einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) und gilt demnach als potenziell hoch verzerrt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität (Gesamt- überleben)	Morbidität							gesundheitsbezogene Lebensqualität		Sicherheit
		PFS	An- sprechen	EORTC -QLQ- C30	Abdominal- schmerzen	PGI-S	EQ-5D-VAS	PGI-C	EORTC- QLQ- C30	FACT- Cog	
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel											
NAVIGATOR (BLU-285- 1101)	ja	ja	ja ^a	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja ^b
VOYAGER (BLU-285- 1303) ^c	ja	ja	ja ^a	ja ^d	ja	ja	ja	ja	ja ^e	ja	ja ^b
BLU-285- 1105 (CS3007-101)	ja	ja	ja ^a	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja ^b
Vergleichsstudie											
BLU-285- 1002	ja	ja	ja ^a	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Mortalität (Gesamt- überleben)	Morbidität						gesundheitsbezogene Lebensqualität		Sicherheit
		PFS	An- sprechen	EORTC -QLQ- C30	Abdominal- schmerzen	PGI-S	EQ-5D-VAS	PGI-C	EORTC- QLQ- C30	
<p>a: Der übergeordnete Endpunkt Ansprechen beinhaltet die Endpunkte Gesamtansprechrate, Dauer des Ansprechens, Zeit bis zum Ansprechen, Rate des klinischen Nutzens und Rate der Krankheitskontrolle. Im Interim-Bericht der VOYAGER-Studie wurde der Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen und Rate der Krankheitskontrolle nicht erhoben. Im Interim-Studienbericht der Studie BLU-285-1105 wurde der Endpunkt Dauer des Ansprechens, Zeit bis zum Ansprechen und Rate der Krankheitskontrolle nicht erhoben. Bei der BLU-285-1002 Studie wurde ausschließlich das Gesamtansprechen und die Dauer des Ansprechens erhoben. Der Endpunkt Ansprechen ist jedoch nicht Teil des PS-adjustierten indirekten Vergleichs der BLU-285-1002 Studie mit der NAVIGATOR-Studie.</p> <p>b: Unerwünschte Ereignisse beinhalten jegliche UE, UE nach Schweregrad (CTCAE 1 – 5), SUE, UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führen, UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte und intrakranielle Blutungen).</p> <p>c: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.</p> <p>d: Der Nutzendimension Morbidität werden Fragen zu den tumorbezogenen Symptomen/Symptomskalen Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhö und zudem zu den finanziellen Schwierigkeiten der Studienteilnehmer zugeordnet.</p> <p>e: Der Nutzendimension Lebensqualität werden Fragen zu fünf Funktionsskalen zur Bewertung der körperlichen Funktion, Rollenfunktion sowie zur emotionalen, kognitiven und sozialen Funktion sowie zum globalen Gesundheitsstatus der Studienteilnehmer zugeordnet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>										

4.3.2.3.1 Mortalität (Gesamtüberleben) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts „Mortalität (Gesamtüberleben)“

Studie	Operationalisierung
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
NAVIGATOR (BLU-285-1101)	<p>Das Gesamtüberleben ist in der NAVIGATOR-Studie definiert als die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum Todeszeitpunkt (4). Studienteilnehmer, die vor oder am Stichtag der Datenerhebung versterben, werden als Ereignis gewertet. Alle Studienteilnehmer, die vor oder am Stichtag der Datenerhebung nicht verstorben sind, werden am letzten Tag – an dem sie als lebend bekannt sind – zensiert (27).</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Ergebnisse werden für die Safety-Population präsentiert. Das Gesamtüberleben wird unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode beschrieben. Angegeben wird der Anteil an Studienteilnehmern mit einem Ereignis sowie die mediane Nachbeobachtungszeit der Studienteilnehmer. Das mediane Gesamtüberleben mit zweiseitigem 95 %-KI (berechnet mittels linearer Transformation) sowie 25 %-Perzentil und 75 %-Perzentil werden ebenfalls präsentiert. Zusätzlich wird die Überlebensrate zu spezifischen Zeitpunkten (z. B. nach zwölf Monaten) abgeschätzt und mit einem 95 %-KI angegeben. Die Ergebnisse werden neben der tabellarischen Darstellung mittels einer Kaplan-Meier-Kurve abgebildet.</p>
VOYAGER (BLU-285-1303) ^a	<p>Das Gesamtüberleben in der VOYAGER-Studie ist definiert als die Zeit von Beginn der Randomisierung bis zum Tod, durch jeglichen Grund. Studienteilnehmer, die vor oder am Stichtag der Datenerhebung versterben, werden als Ereignis gewertet. Alle Studienteilnehmer, die vor oder am Stichtag der Datenerhebung nicht verstorben sind, werden am letzten Tag – an dem sie als lebend bekannt sind – zensiert (5, 28).</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Ergebnisse werden für die ITT-Population präsentiert. Das Gesamtüberleben wird unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode für jede Behandlungsgruppe beschrieben. Angegeben wird der Anteil an Studienteilnehmern mit einem Ereignis sowie die mediane Nachbeobachtungszeit der Studienteilnehmer. Das mediane Gesamtüberleben mit 95 %-KI wird dargestellt. Die Ergebnisse werden neben der tabellarischen Darstellung zusätzlich mittels einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Aufgrund der geringen Patientenzahl in beiden Behandlungsarmen werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv dargestellt.</p>
BLU-285-1105 (CS3007-101)	<p>Das Gesamtüberleben in der Studie BLU-285-1105 ist definiert als die Zeit von der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zum Tod, durch jeglichen Grund. Alle Studienteilnehmer, die vor dem Stichtag der Datenerhebung nicht verstorben sind, werden am letzten Tag – an dem sie als lebend bekannt sind – zensiert. Studienteilnehmer, für die keine Werte nach Behandlungsbeginn vorliegen, werden am Datum der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments zensiert (6, 29).</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Ergebnisse werden für die Safety-Population präsentiert. Das Gesamtüberleben wird unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode beschrieben. Angegeben wird der Anteil an Studienteilnehmern mit einem Ereignis sowie das mediane Gesamtüberleben mit zweiseitigem 95 %-KI. Zusätzlich wird die Überlebensrate nach drei Monaten abgeschätzt und mit einem 95 %-KI angegeben. Die Ergebnisse werden neben der tabellarischen Darstellung mittels einer Kaplan-Meier-Kurve abgebildet.</p>

Studie	Operationalisierung
	Das Gesamtüberleben für Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation wurde im Interim-Studienbericht nicht erhoben. Um den Anforderungen der Verfo zu entsprechen, wurde dieser Endpunkt nachberechnet (30).
Vergleichsstudie	
BLU-285-1002	<p>Das Gesamtüberleben wird über mehrere Zeiträume analysiert, einschließlich der Zeit von der Erstdiagnose von GIST bis zum Todeszeitpunkt für die ITT-Population und vom Behandlungsbeginn (für jede Behandlungslinie) bis zum Todeszeitpunkt. Die Analyse des Gesamtüberleben wird nur dann durchgeführt, wenn sich mindestens fünf Personen in der Behandlungslinie befinden (31).</p> <p>Das Gesamtüberleben von der Erstdiagnose von GIST bis zum Todesdatum ist definiert als die Zeit in Monaten vom Datum der Erstdiagnose von GIST bis zum Todesdatum durch jeglichen Grund. Das Gesamtüberleben von Behandlungsbeginn (für jede Behandlungslinie) bis zum Todesdatum ist definiert als die Zeit in Monaten vom Beginn jeder Behandlungslinie bis zum Todesdatum durch jeglichen Grund. Wenn nicht bekannt ist, ob ein Studienteilnehmer gestorben ist, wird das Überleben zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem der Studienteilnehmer als lebend dokumentiert war, zensiert (31).</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Ergebnisse der BLU-285-1002 Studie werden ausschließlich im Rahmen des PS-adjustierten indirekten Vergleichs präsentiert. Das Gesamtüberleben wird mittels der Kaplan-Meier-Methode beschrieben und umfasst den geschätzten Median mit 95 %-KI. Der Anteil an überlebenden Studienteilnehmern zu verschiedenen Zeitpunkten (6 Monate, 12 Monate, 18 Monate, 24 Monate, 36 Monate, 48 Monate und 60 Monate) wird dargestellt. Zusätzlich werden die Ergebnisse mittels einer Kaplan-Meier-Kurve präsentiert.</p>
<p>a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mortalität (Gesamtüberleben)“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
NAVIGATOR (BLU-285-1101)	hoch ^a	nein ^b	ja	ja	ja	niedrig
VOYAGER (BLU-285-1303) ^c	niedrig	nein ^d	ja	ja	ja	niedrig
BLU-285-1105 (CS3007-101)	hoch ^a	nein ^b	ja	ja	ja	niedrig
Vergleichsstudie						
BLU-285-1002	hoch ^a	nein ^b	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.</p> <p>b: Nicht zutreffend, da es sich bei der eingeschlossenen Studie um eine einarmige nicht randomisierte Studie handelt.</p> <p>c: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.</p> <p>d: Eine Verblindung der Studie war aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile und der damit verbundenen Dosisanpassung nicht möglich.</p> <p>Quelle: NAVIGATOR (BLU-285-1101): Studienprotokoll (4), Studienbericht (11), SAP (27), Datenbanken klinischer Studien (60, 61); VOYAGER (BLU-285-1303): Studienprotokoll (5), Studienbericht (16), Statistischer Analyseplan (28), Datenbank klinischer Studien (21, 57-59); BLU-285-1105: Studienprotokoll (7), Studienbericht (6, 22), SAP (29), Datenbanken klinischer Studien (62, 63); BLU-285-1002: Studienprotokoll (8), Studienbericht (14), Statistischer Analyseplan (31).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**NAVIGATOR**

Bei der NAVIGATOR-Studie handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-I-Studie, die gemäß dem 5. Kapitel der Verfo § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt. Aufgrund des einarmigen Studiendesign können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber gemacht werden.

Das Gesamtüberleben wird in der NAVIGATOR-Studie unabhängig von subjektiven Einschätzungen der Studienteilnehmer bzw. behandelten Personen erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll (4), der Studienbericht (11), der SAP (27) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (60, 61) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit insgesamt als niedrig zu bewerten.

VOYAGER

Bei der Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand nicht statt. Im Rahmen der VOYAGER-Studie ist eine effektive Verblindung aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungen der Behandlung mit Avapritinib und Regorafenib nicht möglich. Darüber hinaus erfordert das Auftreten von Nebenwirkungen ggf. Dosisanpassungen, die zwischen Avapritinib und Regorafenib sehr unterschiedlich sind. Um eine optimale Patientenversorgung zu gewährleisten ist es somit erforderlich, dass der Arzt über das eingesetzte Arzneimittel informiert ist. Um eine Verzerrung durch die fehlende Verblindung zu vermeiden, wurde in der Studie ein IDMC eingesetzt (5).

Das Gesamtüberleben wird in der VOYAGER-Studie unabhängig von subjektiven Einschätzungen der Studienteilnehmer bzw. behandelten Personen erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll (5), der Studienbericht (16), der SAP (28) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (21, 57-59) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit insgesamt als niedrig zu bewerten.

BLU-285-1105

Bei der Studie BLU-285-1105 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-I/II-Studie, die gemäß dem 5. Kapitel der VerfO § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt. Aufgrund des einarmigen Studiendesign können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber gemacht werden.

Das Gesamtüberleben wird in der Studie BLU-285-1105 unabhängig von subjektiven Einschätzungen der Studienteilnehmer bzw. behandelten Personen erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll (7), der Studienbericht (6, 22), SAP (29) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (62, 63) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit insgesamt als niedrig zu bewerten.

Vergleichsstudie

BLU-285-1002

Bei der Studie BLU-285-1002 handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, bei der Daten aus Patientenakten herangezogen wurden, um eine Charakterisierung des natürlichen Krankheitsverlauf unter Behandlung mit TKIs (nicht Avapritinib) bei Studienteilnehmern mit lokal fortgeschrittenen, metastasierten oder rezidivierenden GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation zu erheben. Gemäß dem 5. Kapitel der VerFO § 5 Abs. 6 entspricht diese Studie einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) und gilt demnach als potenziell hoch verzerrt. Aufgrund des einarmigen Studiendesign können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber gemacht werden.

Das Gesamtüberleben wird in der Studie BLU-285-1002 unabhängig von subjektiven Einschätzungen der Studienteilnehmer bzw. behandelten Personen erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll (8), der Studienbericht (14) und der SAP (31) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit insgesamt als niedrig zu bewerten.

Einschätzung zur Vergleichbarkeit der in dem PS-adjustierten indirekten Vergleich berücksichtigten Studien

Im Folgenden werden die zu erwartenden Verzerrungen im Hinblick auf die Unterschiede zwischen den Studienpopulationen der NAVIGATOR und BLU-285-1002 Studie diskutiert. Das generelle Verzerrungspotential des PS-adjustierten indirekten Vergleichs wird an dieser Stelle nicht diskutiert.

Unterschiede im Hinblick auf die Geschlechter- und Altersverteilung waren in den Studien nicht signifikant. Weiterhin konnten keine signifikanten Unterschiede bei der Tumorstelle, dem Anteil an Studienteilnehmer mit einem metastasierten Tumor, dem ECOG-PS, der Dauer der Erkrankung und der Anzahl an Behandlungen mit TKIs festgestellt werden. Der einzige signifikante Unterschied zwischen den beiden Studienpopulationen wurde hinsichtlich der Ethnie beobachtet. Da nicht bekannt ist, dass die Ethnie einen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung hat, ist davon auszugehen, dass eine Vergleichbarkeit der Studienpopulation gegeben ist (15).

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Mortalität (Gesamtüberleben)**NAVIGATOR**

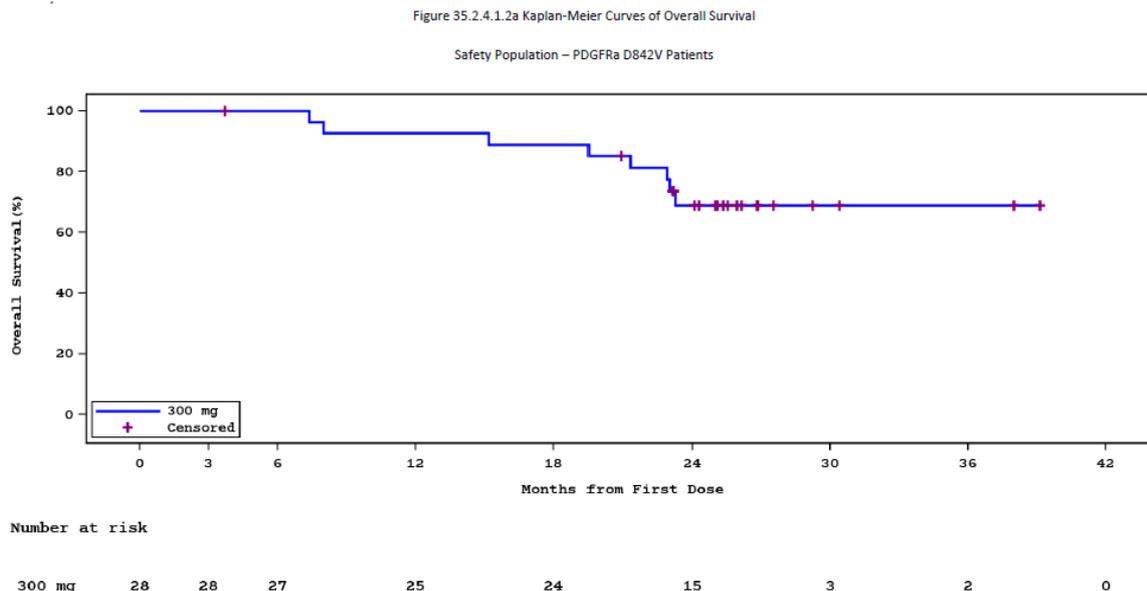
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität (Gesamtüberleben)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR)

Datenschnitt	N	Ereignis n (%)	zensierte Studien- teilnehmer n (%)	mediane Nachbeobachtungszeit (Monate)		Gesamtüberleben (Monate) Median [95 %-KI] ^a 25 % bzw. 75 %- Perzentil
				alle Studien- teilnehmer ^a	überlebende Studien- teilnehmer ^b	
NAVIGATOR (BLU-285-1101), Anfangsdosierung: 300 mg Avapritinib/Tag						
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)^b						
16. November 2018	28	2 (7,1)	26 (92,9)	9,9	9,7	n. e. [n. e.; n. e.] n. e.; n. e.
9. März 2020	28	8 (28,6)	20 (71,4)	25,5	25,4	n. e. [n. e.; n. e.] 23,0; n. e.
<p>Das Gesamtüberleben ist in der NAVIGATOR-Studie definiert als die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum Todeszeitpunkt. Studienteilnehmer, die vor oder am Stichtag der Datenerhebung versterben, werden als Ereignis gewertet. Alle Studienteilnehmer, die vor oder am Stichtag der Datenerhebung nicht verstorben sind, werden am letzten Tag – an dem sie als lebend bekannt sind – zensiert.</p> <p>a: Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode. Konfidenzintervalle wurden mittels einer linearen Transformation berechnet.</p> <p>b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>Quelle: Studienbericht BLU-285-1101 (11): Tabelle 14.2.4.1.2; Berechnungen zum Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 9. März 2020 (13): Tabelle 35.2.4.1.2.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Die Beschreibung des Endpunkts Gesamtüberleben bezieht sich auf den Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie vom 9. März 2020. Die Kaplan-Meier-Kurve für den ersten Datenschnitt vom 16. November 2018 ist in Anhang 4-G in Abbildung 4-24 dargestellt.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 25,5 Monaten wurde das mediane Gesamtüberleben bei Studienteilnehmern, die mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib pro Tag behandelt wurden, nicht erreicht. Zum Zeitpunkt der Analyse waren 20 von 28 Studienteilnehmern (71,4 %) am Leben. Der Anteil an Studienteilnehmern mit einer geschätzten Überlebenszeit von zwölf Monaten beträgt laut einer Kaplan-Meier-Analyse 92,6 % [95 %-KI: 82,7; 100,0] (Tabelle 4-56 und Abbildung 4-4).

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1 (Studiendesign und Studienpopulation) aufgeführt.



Quelle: Berechnungen zum Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 9. März 2020 (13): Abbildung 35.2.4.1.2a

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (NAVIGATOR)

VOYAGER

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität (Gesamtüberleben)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER)

Studienarm	N	Ereignis n (%)	zensierte Studienteilnehmer n (%)	mediane Nachbeobachtungszeit (Monate)		Gesamtüberleben (Monate) ^c Median [95 %-KI] 25 % bzw. 75 %-Perzentil
				alle Studienteilnehmer ^a	überlebende Studienteilnehmer ^b	
VOYAGER (BLU-285-1303), Datenschnitt: 9. März 2020						
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (ITT-Population)^d						
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)	7 (100,0)	11,5 (8,2; 12,4)	11,5 (5,7; 14,8)	n. e. [n. e.; n. e.] n. e.; n. e.
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	2 (33,3)	4 (66,7)	10,2 (3,3; 15,9)	10,2 (3,3; 15,9)	n. e. [1,9; n. e.] 1,9; n. e.

Das Gesamtüberleben in der VOYAGER-Studie ist definiert als die Zeit von Beginn der Randomisierung bis zum Tod, durch jeglichen Grund. Studienteilnehmer, die vor oder am Stichtag der Datenerhebung versterben, werden als Ereignis gewertet. Alle Studienteilnehmer, die vor oder am Stichtag der Datenerhebung nicht verstorben sind, werden am letzten Tag – an dem sie als lebend bekannt sind – zensiert

a: Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode.

b: Mediane Überlebenszeit für Studienteilnehmer, die während der Studie nicht verstorben sind.

c: Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode. Konfidenzintervalle wurden mittels einer linearen Transformation berechnet.

d: ITT-Population: Alle randomisierten Studienteilnehmer, unabhängig davon, ob sie das Studienmedikament erhalten haben oder nicht.

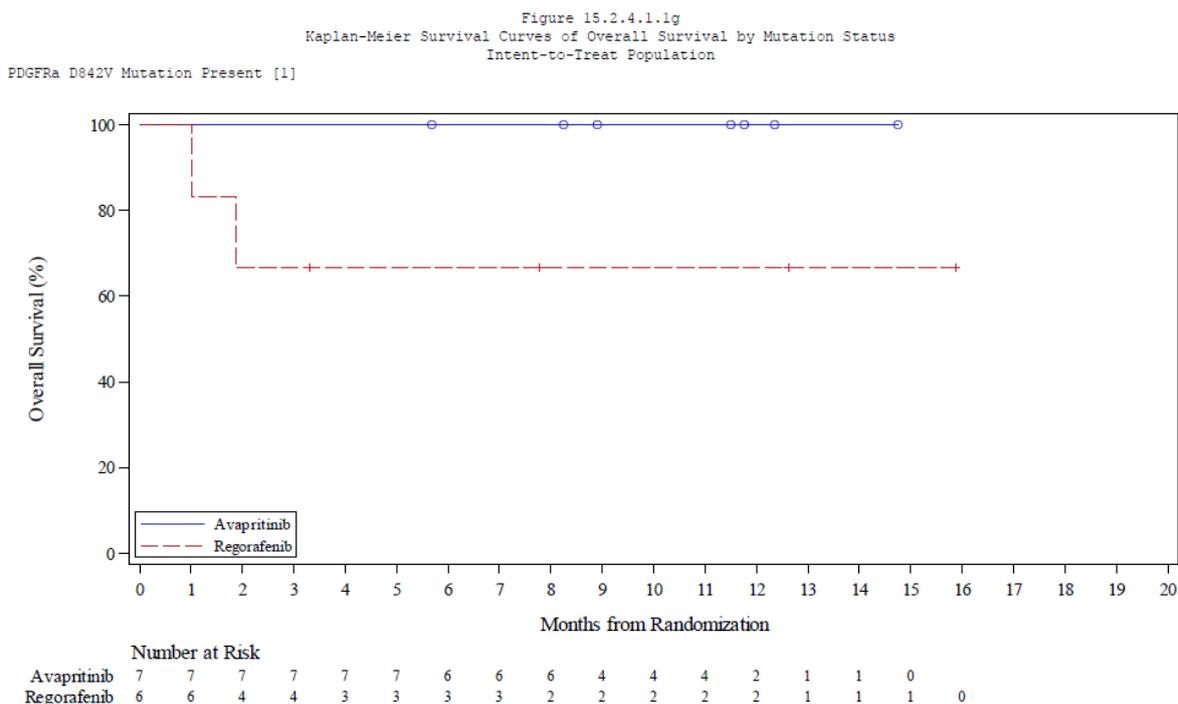
Studienarm	N	Ereignis n (%)	zensierte Studien- teilnehmer n (%)	mediane Nachbeobachtungszeit (Monate)		Gesamtüberleben (Monate) ^c Median [95 %-KI] 25 % bzw. 75 %- Perzentil
				alle Studien- teilnehmer ^a	überlebende Studien- teilnehmer ^b	
Quelle: Interim-Bericht BLU-285-1303 (VOYAGER) (16): Tabelle 14.2.4.1.1g. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Die Beschreibung des Endpunkts Gesamtüberleben bezieht sich auf einen Interim-Datenschnitt der VOYAGER-Studie vom 9. März 2020.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,5 Monaten im Avapritinib-Arm wurde das mediane Gesamtüberleben bei den Studienteilnehmern nicht erreicht. Zum Zeitpunkt der Analyse waren alle Studienteilnehmer am Leben. Der Anteil an Studienteilnehmern mit einer geschätzten Überlebenszeit von zwölf Monaten beträgt laut einer Abschätzung durch die Kaplan-Meier-Analyse 100,0 % [95 %-KI: 100,0; 100,0]. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10,2 Monaten im Regorafenib-Arm wurde das mediane Gesamtüberleben bei den Studienteilnehmern ebenfalls nicht erreicht. Zum Zeitpunkt der Analyse waren zwei Studienteilnehmer (33,3 %) verstorben (Tabelle 4-57 und Abbildung 4-5). Der Anteil an Studienteilnehmern mit einer geschätzten Überlebenszeit von zwölf Monaten beträgt laut einer Abschätzung durch die Kaplan-Meier-Analyse 66,7 % [95 %-KI: 28,9; 100,0].

Aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmern, sowohl im Avapritinib-Arm als auch im Regorafenib-Arm, werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv beschrieben. Es kann anhand der deskriptiven Ergebnisse jedoch von einer Überlegenheit von Avapritinib gegenüber Regorafenib ausgegangen werden (Tabelle 4-57 und Abbildung 4-5).

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1 (Studiendesign und Studienpopulation) aufgeführt.



Quelle: Interim-Bericht BLU-285-1303 (VOYAGER) (16): Abbildung 15.2.4.1.1g

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (VOYAGER)

BLU-285-1105

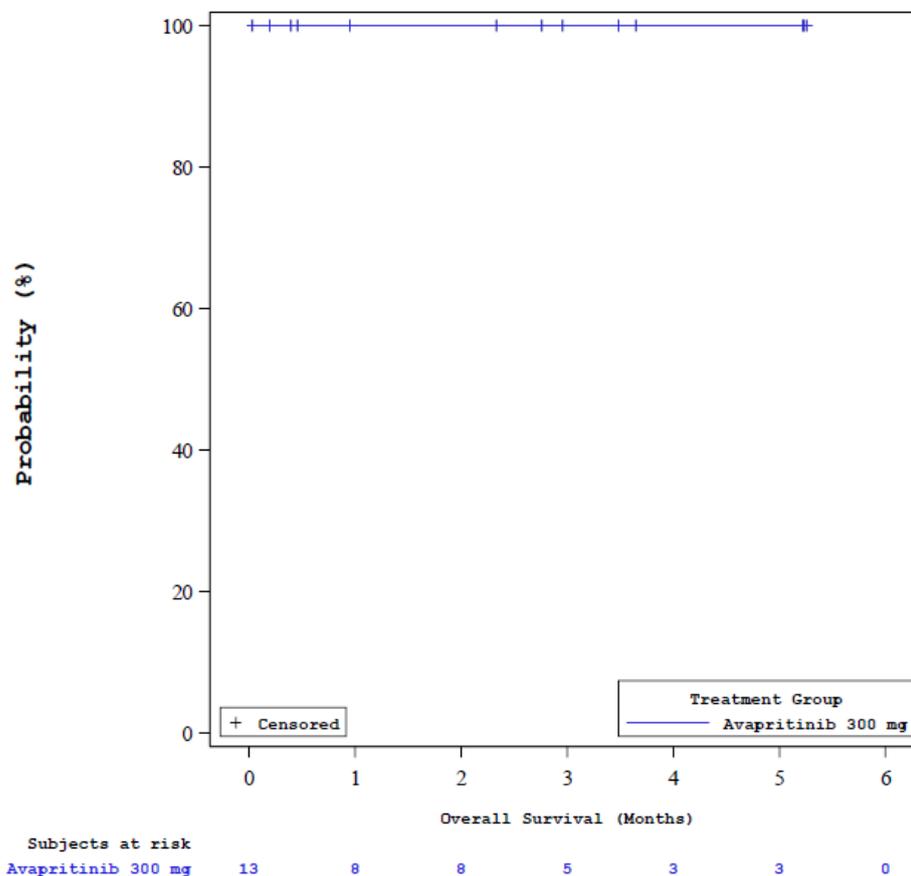
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität (Gesamtüberleben)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (BLU-285-1105)

Datenschnitt	N	Ereignis n (%)	zensierte Studienteilnehmer n (%)	mediane Nachbeobachtungszeit (Monate) ^a	Gesamtüberleben (Monate) Median [95 %-KI] ^b 25 % bzw. 75 %-Perzentil
BLU-285-1105, Anfangsdosierung: 300 mg Avapritinib/Tag					
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)^c					
31. März 2020	13	0 (0,0)	13 (100,0)	2,76 (0,39; 3,65)	n. e. [n. e.; n. e.] n. e.; n. e.
Das Gesamtüberleben in der Studie BLU-285-1105 ist definiert als die Zeit von der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zum Tod, durch jeglichen Grund. Alle Studienteilnehmer, die vor Stichtag der Datenerhebung nicht verstorben sind, werden am letzten Tag – an dem sie als lebend bekannt sind – zensiert.					
a: Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode.					
b: Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall für den Median wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet. Die log-log Transformation wurde verwendet.					
c: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.					
Quelle: Statistische Nachberechnungen zur Studie BLU-285-1105 (30).					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Die Beschreibung des Endpunkts Gesamtüberleben bezieht sich auf einen Interim-Datenschnitt der Studie BLU-285-1105 vom 31. März 2020.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2,76 Monaten wurde das mediane Gesamtüberleben bei Studienteilnehmern, die mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib pro Tag behandelt wurden, nicht erreicht. Zum Zeitpunkt der Analyse waren alle Studienteilnehmer (100,0 %) in der Safety-Population am Leben (Tabelle 4-58 und Abbildung 4-6). Der Anteil an Studienteilnehmern mit einer geschätzten Überlebenszeit von drei Monaten beträgt laut einer Abschätzung durch die Kaplan-Meier-Analyse 100,0 %. Aufgrund der unreifen Datenlage werden diese Ergebnisse nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und hier nur der Vollständigkeit und Transparenz halber dargestellt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1 (Studiendesign und Studienpopulation) aufgeführt.



Quelle: Statistische Nachberechnungen zur Studie BLU-285-1105 (30)

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (BLU-285-1105)

PS-adjustierter indirekter Vergleich

Im vorliegenden PS-adjustierten indirekten Vergleich wird eine Behandlung erwachsener Studienteilnehmer mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, unter Behandlung mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich (NAVIGATOR, Datenschnitt: 9. März 2020) mit einer Behandlung von erwachsenen Studienteilnehmern mit lokal fortgeschrittenen, metastasierten oder rezidivierenden GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation unter Behandlung mit TKIs (nicht Avapritinib) (BLU-285-1101) verglichen.

Aus der NAVIGATOR-Studie wurden alle Studienteilnehmer eingeschlossen, die mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich behandelt wurden (N = 28 Studienteilnehmer). Aus der BLU-285-1002 Studie 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.

Das Gesamtüberleben wurde im PS-adjustierten indirekten Vergleich definiert als die Zeit vom Beginn der Referenzbehandlung (Avapritinib bzw. unspezifische TKIs) bis zum Datum des Todesereignisses (oder Datum der Zensur). Es wird hierbei angenommen, dass eine Behandlung mit TKIs mit dem Zeitpunkt der Inoperabilität oder Metastasierung der GIST gleichzusetzen ist. Die genaue Beschreibung der Methodik sowie die Charakterisierung der Studienpopulationen des PS-adjustierten indirekten Vergleichs ist Abschnitt 4.2.5.6 zu entnehmen.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den IPW-adjustierten Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PS-adjustierter indirekter Vergleich)

	Anteil an lebenden Studienteilnehmer (%)	
PS-adjustierter indirekter Vergleich		
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)		
Zeit	NAVIGATOR ^a (zu bewertendes Arzneimittel) N = 28	BLU-285-1002 ^b (Vergleichstherapie) N = 19
6 Monate	100,00	66,97
12 Monate	93,45	60,61
18 Monate	91,07	52,09
24 Monate	75,32	49,10
36 Monate	75,32	19,72
48 Monate	-	16,04
60 Monate	-	12,37

Anteil an lebenden Studienteilnehmer (%)
<p>Das Gesamtüberleben wurde im PS-adjustierten indirekten Vergleich definiert als die Zeit vom Beginn der Referenzbehandlung bis zum Datum des Todesereignisses (oder Datum der Zensur).</p> <p>a: Eingeschlossen wurden erwachsene Studienteilnehmer mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, unter Behandlung mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich.</p> <p>b: Eingeschlossen wurden erwachsene Studienteilnehmer mit lokal fortgeschrittenen, metastasierten oder rezidivierenden GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation unter Behandlung mit TKIs (nicht Avapritinib). Drei Studienteilnehmer aus der BLU-285-1001 Studie wurden von der Analyse ausgeschlossen, da die Studienteilnehmer Imatinib ausschließlich im adjuvanten Setting erhielten.</p> <p>Quelle: Indirekter Vergleich für Avapritinib zur Behandlung von GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation (15).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>

Tabelle 4-60: Cox-Regressions-basierter Test – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PS-adjustierter indirekter Vergleich)

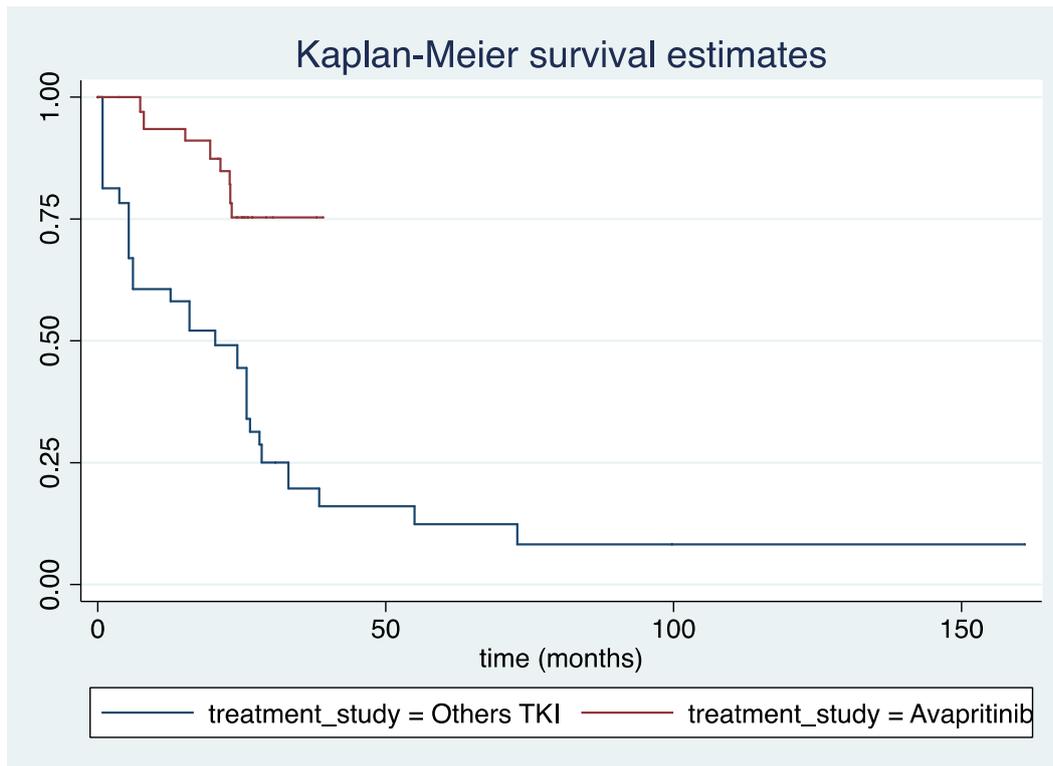
Behandlung	Ereignisse (beobachtet)	Ereignisse (erwartet)	Hazard Ratio (vs. SOC)	Wald-Chi ² p-Wert
Avapritinib (NAVIGATOR)^a	10,29	24,80	0,4909	9,12 0,0025
Andere TKIs (BLU-285-1002)^b	39,16	24,65		

a: Eingeschlossen wurden erwachsene Studienteilnehmer mit inoperablen oder metastasierten GIST die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, unter Behandlung mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich.

b: Eingeschlossen wurden erwachsene Studienteilnehmer mit lokal fortgeschrittenen, metastasierten oder rezidivierenden GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation unter Behandlung mit TKIs (nicht Avapritinib). Drei Studienteilnehmer aus der BLU-285-1001 Studie wurden von der Analyse ausgeschlossen, da die Studienteilnehmer Imatinib ausschließlich im adjuvanten Setting erhielten.

Quelle: Indirekte Vergleich für Avapritinib zur Behandlung von GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation (15).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: Indirekter Vergleich für Avapritinib zur Behandlung von GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation (15): Abbildung 3

Abbildung 4-7: IPW-adjustierte Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation unter Behandlung mit Avapritinib und unspezifischen TKIs

Laut einer Kaplan-Meier Analyse betrug der geschätzte Anteil an lebenden Studienteilnehmern nach zwölf Monaten unter Behandlung mit Avapritinib 93,45 % und unter Behandlung mit TKIs (nicht Avapritinib) 60,61 % (Tabelle 4-59). Das mediane Gesamtüberleben in der BLU-285-1002-Studie bei Studienteilnehmern mit lokal fortgeschrittenen, metastasierten oder rezidivierenden GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation unter Behandlung mit TKIs (nicht Avapritinib) beträgt 20,4 Monate. Zum Zeitpunkt der Analyse war das mediane Gesamtüberleben unter Behandlung mit Avapritinib (NAVIGATOR-Studie) noch nicht erreicht (Abbildung 4-7). Das Risiko unter einer Behandlung mit Avapritinib zu versterben ist somit im Vergleich zu einer Behandlung mit nicht spezifischen TKIs um ca. 50 % reduziert (HR: 0,4909) (Tabelle 4-60).

Zusammenfassung

Nach einer Nachbeobachtungszeit von 25,5 Monaten war das mediane Gesamtüberleben unter Therapie mit Avapritinib in der NAVIGATOR-Studie noch nicht erreicht. Der Anteil an Studienteilnehmern mit einer geschätzten Überlebenszeit von zwölf Monaten beträgt 92,6 %. Die Ergebnisse des PS-adjustierten indirekten Vergleichs und der VOYAGER-Studie konnten eine verlängerte Überlebenszeit unter Therapie mit Avapritinib im Vergleich zu unspezifischen TKIs bzw. Regorafenib zeigen. Avapritinib ist somit die erste Therapie, die bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, eine Verbesserung des Gesamtüberlebens zeigen konnte.

4.3.2.3.3.2 Morbidität – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.2.1 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“

Studie	Operationalisierung
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
NAVIGATOR (BLU-285-1101)	<p>Der Endpunkt wurde operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progressionsfreies Überleben bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien – EMA-Zensurregeln • Sensitivitätsanalyse I: Progressionsfreies Überleben bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien – FDA-Zensurregeln <p>Progressionsfreies Überleben ist ein kombinierter Endpunkt aus der Nutzendimension Mortalität und Morbidität (Ansprechen). Progressionsfreies Überleben wurde in der NAVIGATOR-Studie definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum Datum der ersten dokumentierten Progression der Erkrankung oder Tod durch jeglichen Grund, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt. Der Zeitpunkt der Progression beruht auf einer Beurteilung durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien. Insbesondere, wenn nicht alle Scans am selben Tag durchgeführt wurden, wird das Datum des ersten Scans verwendet. Wenn ein Studienteilnehmer kein Ereignis hatte, wird das progressionsfreie Überleben zum Zeitpunkt der letzten gültigen Bewertung, die stabil oder besser ist, zensiert. Die Zensurregeln sind in Abschnitt 4.2.5.2 (Tabelle 4-10) dargestellt. Neben der Bewertung des Endpunkts anhand der EMA-Zensurregeln (Hauptanalyse) erfolgte die Bewertung im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse zusätzlich anhand der FDA-Zensurregeln (27).</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Ergebnisse werden für die Safety-Population präsentiert. Das progressionsfreie Überleben wird unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode beschrieben. Angegeben wird der Anteil an Studienteilnehmer mit einem Ereignis sowie der Anteil an zensierten Studienteilnehmern. Dargestellt wird das mediane progressionsfreie Überleben mit zweiseitigem 95 %-KI (berechnet mittels linearer Transformation) sowie 25 %-Perzentil und 75 %-Perzentil. Zusätzlich wird die Ereignisrate zu spezifischen Zeitpunkten (z. B. zwölf Monaten) abgeschätzt und mit einem 95 %-KI angegeben. Die Ergebnisse werden neben der tabellarischen Darstellung mittels einer Kaplan-Meier-Kurve abgebildet.</p>
VOYAGER (BLU-285-1303) ^a	<p>Der Endpunkt wurde operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progressionsfreies Überleben bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien – FDA-Zensurregeln <p>In der VOYAGER-Studie ist progressionsfreies Überleben definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Tod durch jegliche Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt. Studienteilnehmer ohne Fortschreiten der Erkrankung oder Tod zum Zeitpunkt der Analyse werden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung zensiert (5). Die Zensurregeln sind in Abschnitt 4.2.5.2 (Tabelle 4-10) dargestellt.</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Ergebnisse werden für die ITT-Population präsentiert. Progressionsfreies Überleben wird unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode für jede Behandlungsgruppe beschrieben (5). Angegeben wird der Anteil an Studienteilnehmer mit einem Ereignis sowie der Anteil an zensierten Studienteilnehmern. Das mediane progressionsfreie Überleben mit 95 %-KI wird dargestellt. Zusätzlich wird die Ereignisrate zu spezifischen</p>

Studie	Operationalisierung
	Zeitpunkten (z. B. zwölf Monaten) abgeschätzt und mit einem 95 %-KI angegeben. Die Ergebnisse werden neben der tabellarischen Darstellung mittels einer Kaplan-Meier-Kurve abgebildet. Aufgrund der geringen Patientenzahl in beiden Behandlungsarmen werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv dargestellt.
BLU-285-1105 (CS3007-101)	<p>Der Endpunkt wurde operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben bewertet durch Prüfer anhand der mRECIST 1.1-Kriterien <p>In der Studie BLU-285-1105 ist progressionsfreies Überleben definiert als die Zeit von der Einnahme der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt. Studienteilnehmer ohne Fortschreiten der Erkrankung oder Tod zum Zeitpunkt der Analyse werden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung zensiert (29).</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Ergebnisse werden für die Efficacy-Population präsentiert. Das progressionsfreie Überleben wird unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode beschrieben. Angegeben wird der Anteil an Studienteilnehmern mit einem Ereignis sowie das mediane progressionsfreie Überleben mit zweiseitigem 95 %-KI. Zusätzlich wird das progressionsfreie Überleben nach drei Monaten abgeschätzt und mit einem 95 %-KI angegeben. Die Ergebnisse werden neben der tabellarischen Darstellung mittels einer Kaplan-Meier-Kurve abgebildet.</p> <p>Das progressionsfreie Überleben für Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation wurde im Interim-Studienbericht nicht erhoben. Um den Anforderungen der VerFO zu entsprechen, wurde dieser Endpunkt nachberechnet (30).</p>
Vergleichsstudie	
BLU-285-1002	<p>Progressionsfreies Überleben ist definiert als die Zeit vom Beginn einer Therapielinie bis zum dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung auf dieser Therapielinie oder bis zum Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst eintritt. Wenn bei einem Studienteilnehmer kein Ereignis aufgetreten ist, wird das progressionsfreie Überleben zum Zeitpunkt der letzten Dosis oder zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung des Ansprechens zensiert, je nachdem, welches Ereignis später eingetreten ist. Wenn sowohl das Datum der letzten Dosis als auch das Datum der letzten Beurteilung des Ansprechens vollständig fehlen, wird das Datum des Beginns der nächsten Therapie als Datum der Zensierung verwendet; wenn auch das Datum des Beginns der nächsten Therapie fehlt, wird das Datum der ersten Dosis verwendet (31).</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Ergebnisse der BLU-285-1002 Studie werden ausschließlich im Rahmen des PS-adjustierten indirekten Vergleichs präsentiert. Progressionsfreies Überleben wird mittels der Kaplan-Meier-Methode beschrieben und umfasst den geschätzten Median mit 95 %-KI. Der Anteil an Studienteilnehmern mit progressionsfreiem Überleben zu verschiedenen Zeitpunkten (6 Monate, 12 Monate, 18 Monate, 24 Monate, 36 Monate, 48 Monate und 60 Monate) wird dargestellt. Zusätzlich werden die Ergebnisse mittels einer adjustierten Kaplan-Meier-Kurve präsentiert.</p>

Studie	Operationalisierung
	a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
NAVIGATOR (BLU-285-1101)	hoch ^a	nein ^b	ja	ja	ja	niedrig
VOYAGER (BLU-285-1303) ^c	niedrig	nein ^d	ja	ja	ja	niedrig
BLU-285-1105 (CS3007-101)	hoch ^a	nein ^b	ja	ja	ja	niedrig
Vergleichsstudie						
BLU-285-1002	hoch ^a	nein ^b	ja	unklar	ja	hoch
<p>a: Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.</p> <p>b: Nicht zutreffend, da es sich bei der eingeschlossenen Studie um eine einarmige nicht randomisierte Studie handelt.</p> <p>c: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.</p> <p>d: Eine Verblindung der Studie war aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile und der damit verbundenen Dosisanpassung nicht möglich.</p> <p>Quelle: NAVIGATOR (BLU-285-1101): Studienprotokoll (4), Studienbericht (11), Statistischer Analyseplan (27), Datenbanken klinischer Studien (60, 61); VOYAGER (BLU-285-1303): Studienprotokoll (5), Studienbericht (16), Statistischer Analyseplan (28), Datenbank klinischer Studien (21, 57-59); BLU-285-</p>						

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
1105: Studienprotokoll (7), Studienbericht (6, 22), SAP (29), Datenbanken klinischer Studien (62, 63); BLU-285-1002: Studienprotokoll (8), Studienbericht (14), Statistischer Analyseplan (31). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NAVIGATOR

Bei der NAVIGATOR-Studie handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-I-Studie, die gemäß dem 5. Kapitel der VerfO § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt. Aufgrund des einarmigen Studiendesign können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber gemacht werden.

Die Erhebung des Endpunkts progressionsfreies Überleben erfolgte anhand von CT und MRT-Aufnahmen vor Ort idealerweise von derselben Person für jeden Studienteilnehmer und Zeitpunkt. Zudem erfolgte die Beurteilung durch ein unabhängiges gut ausgebildetes Team von Radiologen anhand etablierter Kriterien. Die verwendeten mRECIST 1.1-Kriterien wurden erstmals von Demetri et al. 2013 (32) beschrieben und speziell für Patienten mit GIST entwickelt. Die Kriterien ermöglichen somit eine objektive Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung spezifisch bezogen auf das Anwendungsgebiet GIST. Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte jeweils verblindet durch zwei Gutachter gleichzeitig und idealerweise bei der Folgeuntersuchung anhand derselben Methode wie zum Zeitpunkt des Screenings. Lagen Konflikte vor, wurde ein dritter unabhängiger Radiologe eingeschaltet (11, 66), weshalb die Beurteilung als valide einzustufen ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll (4), der Studienbericht (11), der SAP (27) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (60, 61) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Die Erhebung des Endpunkts ist somit als valide und das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig zu bewerten.

VOYAGER

Bei der Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand nicht statt. Im Rahmen der VOYAGER-Studie ist eine effektive Verblindung aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungen der Behandlung mit Avapritinib und Regorafenib nicht möglich. Darüber hinaus erfordert das Auftreten von Nebenwirkungen ggf. Dosisanpassungen, die zwischen Avapritinib und Regorafenib sehr unterschiedlich sind. Um eine optimale Patientenversorgung zu gewährleisten ist es somit erforderlich, dass der Arzt über das eingesetzte Arzneimittel informiert ist. Um Verzerrungen bei der Bewertung zu vermeiden, wurde das progressionsfreie Überleben durch die unabhängige zentrale Radiologie bewertet. Um eine Verzerrung durch die fehlende Verblindung zu vermeiden, wurde in der Studie ein IDMC eingesetzt (5).

Die Erhebung des Endpunkts progressionsfreies Überleben erfolgte anhand von CT und MRT-Aufnahmen. Zudem erfolgte die Beurteilung durch ein unabhängiges gut ausgebildetes Team von Radiologen anhand etablierter Kriterien. Die verwendeten mRECIST 1.1-Kriterien wurden erstmals von Demetri et al. 2013 (32) beschrieben und speziell für Patienten mit GIST entwickelt. Die Kriterien ermöglichen somit eine objektive Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung spezifisch bezogen auf das Anwendungsgebiet GIST. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll (5), der Studienbericht (16), der SAP (28) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (21, 57-59) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Die Erhebung des Endpunkts ist somit als valide und das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig zu bewerten.

BLU-285-1105

Bei der Studie BLU-285-1105 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-I/II-Studie, die gemäß dem 5. Kapitel der VerfO § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt. Aufgrund des einarmigen Studiendesign können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber gemacht werden.

Die Erhebung des Endpunkts progressionsfreies Überleben erfolgte anhand von CT und MRT-Aufnahmen vor Ort idealerweise von derselben Person für jeden Studienteilnehmer und Zeitpunkt. Die Beurteilung erfolgte durch Prüfarzte anhand etablierter Kriterien. Die verwendeten mRECIST 1.1-Kriterien wurden erstmals von Demetri et al. 2013 (32) beschrieben und speziell für Patienten mit GIST entwickelt. Die Kriterien ermöglichen somit eine objektive Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung spezifisch bezogen auf das Anwendungsgebiet GIST. Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte jeweils verblindet durch zwei Gutachter gleichzeitig und idealerweise bei der Folgeuntersuchung anhand derselben Methode wie zum Zeitpunkt des Screenings (7). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll (7), der Studienbericht (6, 22), SAP (29) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (62, 63) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit insgesamt als niedrig zu bewerten.

Vergleichsstudie

BLU-285-1002

Bei der Studie BLU-285-1002 handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, bei der Daten aus Patientenakten herangezogen wurden, um eine Charakterisierung des natürlichen Krankheitsverlauf bei Studienteilnehmern mit lokal fortgeschrittenen, metastasierten oder rezidivierenden GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation unter vorheriger Behandlung mit TKIs (nicht Avapritinib) zu erheben. Gemäß dem 5. Kapitel der VerfO § 5 Abs. 6 entspricht diese Studie einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) und gilt demnach als potenziell hoch verzerrt. Aufgrund des einarmigen Studiendesign können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber gemacht werden.

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns erfolgt die Erhebung des progressionsfreien Überlebens anhand von Patientenakten durch den Prüfarzt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung auf Studienebene. Das Studienprotokoll (8), der Studienbericht (14) und der SAP (31) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Aufgrund der Unsicherheiten bezüglich der Erhebung des Endpunkts progressionsfreies Überleben, ist das Verzerrungspotential als hoch zu bewerten.

Einschätzung zur Vergleichbarkeit der in dem PS-adjustierten indirekten Vergleich berücksichtigten Studien

Im Folgenden werden die zu erwartenden Verzerrungen im Hinblick auf die Unterschiede zwischen den Studienpopulationen der NAVIGATOR und BLU-285-1002 Studie diskutiert. Das generelle Verzerrungspotential des PS-adjustierten indirekten Vergleichs wird an dieser Stelle nicht diskutiert.

Unterschiede im Hinblick auf die Geschlechter- und Altersverteilung waren in den Studien nicht signifikant. Weiterhin konnten keine signifikanten Unterschiede bei der Tumorstelle, dem Anteil an Studienteilnehmer mit einem metastasierten Tumor, dem ECOG-PS, der Dauer der Erkrankung und der Anzahl an Behandlungen mit TKIs festgestellt werden. Der einzige signifikante Unterschied zwischen den beiden Studienpopulationen wurde hinsichtlich der Ethnie beobachtet. Da nicht bekannt ist, dass die Ethnie einen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung hat, ist davon auszugehen, dass eine gute Vergleichbarkeit der Studienpopulation vorliegt (15).

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

NAVIGATOR

Progressionsfreies Überleben bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien – EMA-Zensurregeln (Hauptanalyse)

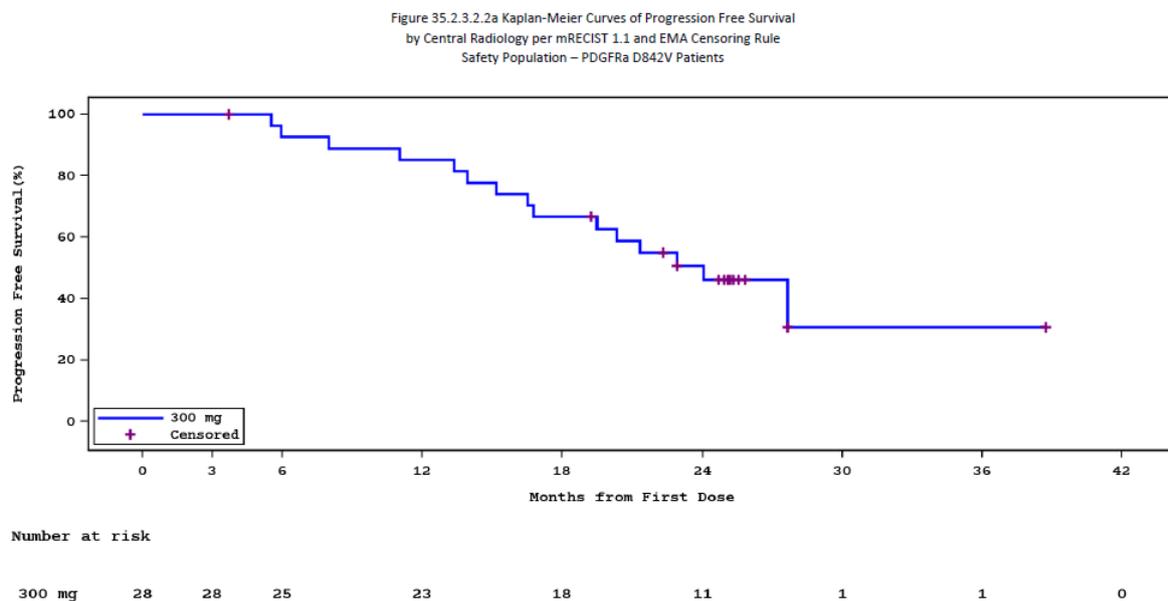
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien – EMA-Zensurregeln“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR)

Datenschnitt	N	Ereignis n (%)	zensierte Studien- teilnehmer n (%)	PFS (Monate) Median [95 %-KI] ^a 25 % bzw. 75 %-Perzentil
NAVIGATOR (BLU-285-1101), Anfangsdosierung: 300 mg Avapritinib/Tag				
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)^b				
16. November 2018	28	4 (14,3)	24 (85,7)	n. e. [13,4; n. e.] 13,4; n. e.
9. März 2020	28	15 (53,6)	13 (46,4)	24,0 [16,8; n. e.] 15,2; n. e.
<p>Das progressionsfreie Überleben ist definiert als die Zeit in Monaten vom Beginn der Behandlung bis zum ersten Zeitpunkt einer dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Tod, je nachdem was als erstes auftrat. Wenn ein Studienteilnehmer kein Ereignis hatte, wird das progressionsfreie Überleben zum Zeitpunkt der letzten gültigen Bewertung, die stabil oder besser ist, zensiert.</p> <p>a: Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode. Konfidenzintervalle wurden mittels einer linearen Transformation berechnet.</p> <p>b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>Quelle: Studienbericht BLU-285-1101 (11): Tabelle 14.2.3.2.2; Berechnungen zum Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 9. März 2020 (13): Tabelle 35.2.3.2.2.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Die Beschreibung des Endpunkts bezieht sich auf den Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie vom 9. März 2020. Die Kaplan-Meier-Kurve für den ersten Datenschnitt vom 16. November 2018 ist in Anhang 4-G in Abbildung 4-25 dargestellt. Progressionsfreies Überleben ist definiert als die Zeit in Monaten vom Beginn der Behandlung bis zum ersten Zeitpunkt einer dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Tod, je nachdem was als erstes auftrat. Die Erhebung erfolgte durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien und den EMA-Zensurregeln.

Das mediane progressionsfreie Überleben bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation, die mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich behandelt wurden, wurde nach 24 Monaten erreicht. Zum Zeitpunkt der Analyse zeigten 15 von 28 Studienteilnehmern eine Progression bzw. waren verstorben (53,6 %) und 46,4 % der Studienteilnehmer waren progressionsfrei bzw. sind nicht verstorben (Tabelle 4-63 und Abbildung 4-8). Der Anteil an Studienteilnehmern mit einem geschätzten progressionsfreien Überleben von zwölf Monaten beträgt laut einer Kaplan-Meier-Analyse 85,2 % [95 %-KI: 71,8; 98,6] (Abbildung 4-8).

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1 (Studiendesign und Studienpopulation) aufgeführt.



Quelle: Berechnungen zum Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 9. März 2020 (13): Abbildung 35.2.3.2.2a.

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (EMA-Zensurregeln) (NAVIGATOR)

Sensitivitätsanalyse

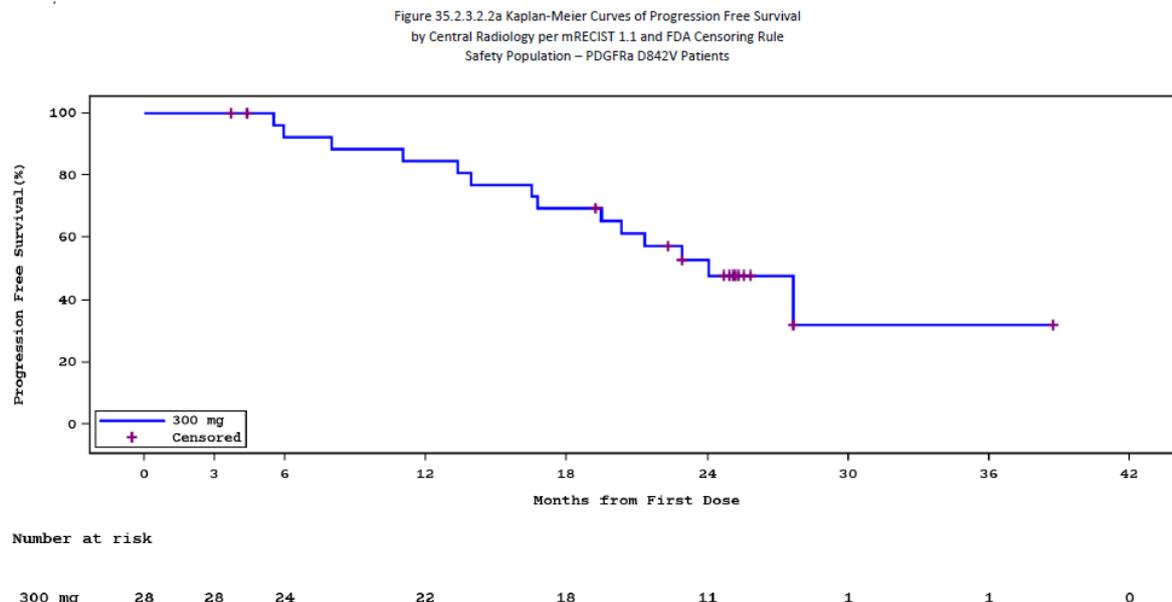
Progressionsfreies Überleben bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien – FDA-Zensurregeln (Sensitivitätsanalyse I)

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien – FDA-Zensurregeln (Sensitivitätsanalyse I)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR)

Datenschnitt	N	Ereignis n (%)	zensierte Studien- teilnehmer n (%)	PFS (Monate) Median [95 %-KI] ^a 25 % bzw. 75 %-Perzentil
NAVIGATOR (BLU-285-1101), Anfangsdosierung: 300 mg Avapritinib/Tag				
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)^b				
16. November 2018	28	4 (14,3)	24 (85,7)	n. e. [13,5; n. e.] 13,4; n. e.
9. März 2020	28	14 (50,0)	14 (50,0)	24,0 [19,5; n. e.] 16,5; n. e.
<p>Das progressionsfreie Überleben ist definiert als die Zeit in Monaten vom Beginn der Behandlung bis zum ersten Zeitpunkt einer dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Tod, je nachdem was als erstes auftrat. Wenn ein Studienteilnehmer kein Ereignis hatte, wird das progressionsfreie Überleben zum Zeitpunkt der letzten gültigen Bewertung, die stabil oder besser ist, zensiert.</p> <p>a: Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode. Konfidenzintervalle wurden mittels einer linearen Transformation berechnet.</p> <p>b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>Quelle: Studienbericht BLU-285-1101 (11): Tabelle 14.2.3.1.2; Berechnungen zum Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 9. März 2020 (13): Tabelle 14.2.3.1.2.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Die Beschreibung des Endpunkts bezieht sich auf den Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie vom 9. März 2020. Die Kaplan-Meier-Kurve für den ersten Datenschnitt vom 16. November 2018 ist in Anhang 4-G in Abbildung 4-26 dargestellt. Die Erhebung des Endpunkts erfolgte durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien und den FDA-Zensurregeln.

Das mediane progressionsfreie Überleben bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation, die mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich behandelt wurden, wurde nach 24 Monaten erreicht. Zum Zeitpunkt der Analyse zeigten 14 von 28 Studienteilnehmern eine Progression bzw. waren verstorben (50,0 %) (Tabelle 4-64 und Abbildung 4-9). Der Anteil an Studienteilnehmern mit einem geschätzten progressionsfreien Überleben von zwölf Monaten beträgt laut einer Kaplan-Meier-Analyse 84,6 % [95 %-KI: 70,7; 98,5] (Abbildung 4-9). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.



Quelle: Berechnungen zum Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 9. März 2020 (13): Abbildung 35.2.3.2.2a.

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (FDA-Zensurregeln) (NAVIGATOR)

VOYAGER

Progressionsfreies Überleben bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien – FDA-Zensurregeln (Hauptanalyse)

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien – FDA-Zensurregeln“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER)

Studienarm	N	Ereignis n (%)	zensierte Studien- teilnehmer n (%)	PFS (Monate) Median [95 %-KI] ^a 25 % bzw. 75 %-Perzentil
VOYAGER (BLU-285-1303), Datenschnitt: 9. März 2020				
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (ITT-Population)^b				
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)	6 (85,7)	n. e. [9,7; n. e.] n. e.; n. e.
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	4 (66,7)	2 (33,3)	4,5 [1,7; n. e.] 1,7; n. e.
Progressionsfreies Überleben ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Tod durch jegliche Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt. Studienteilnehmer ohne Fortschreiten der Erkrankung oder Tod zum Zeitpunkt der Analyse werden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung zensiert. a: Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode. Die FDA-Zensurregeln wurden angewendet. b: ITT-Population: Alle randomisierten Studienteilnehmer, unabhängig davon, ob sie das Studienmedikament erhalten haben oder nicht.				

Studienarm	N	Ereignis n (%)	zensierte Studien- teilnehmer n (%)	PFS (Monate) Median [95 %-KI] ^a 25 % bzw. 75 %-Perzentil
Quelle: Interim-Bericht BLU-285-1303 (VOYAGER) (16): Tabelle 14.2.3.1.1g. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Die Beschreibung des Endpunkts progressionsfreies Überleben bezieht sich auf einen Interim-Datenschnitt der VOYAGER-Studie vom 9. März 2020. Progressionsfreies Überleben ist in der VOYAGER-Studie definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Tod durch jegliche Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt. Die Erhebung des Endpunkts erfolgte durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien und den FDA-Zensurregeln.

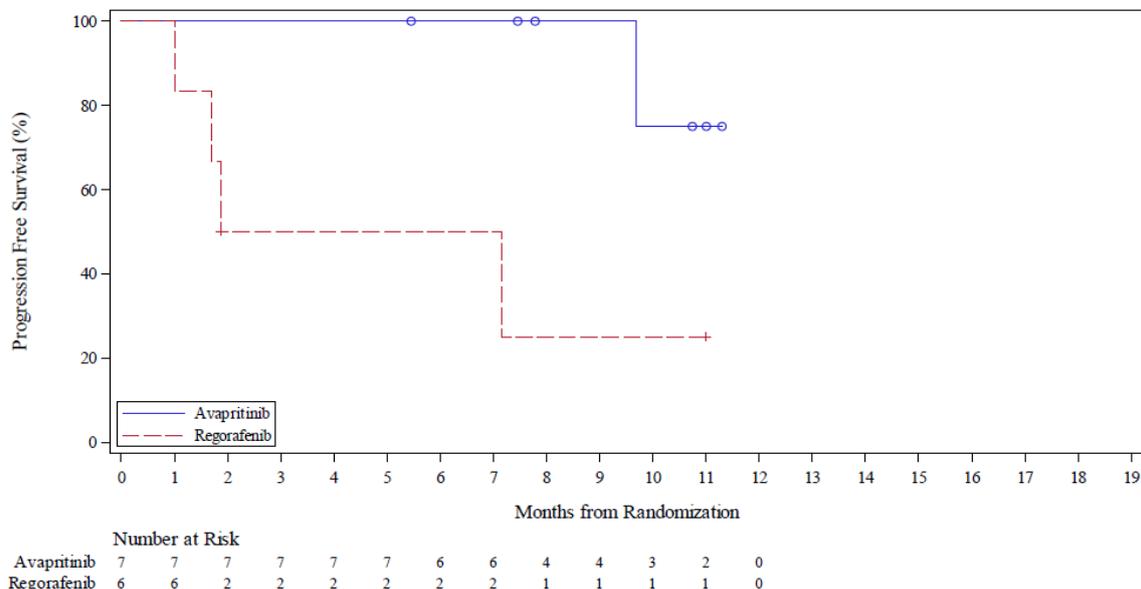
Das mediane progressionsfreie Überleben im Avapritinib-Arm bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation wurde nach einer medianen Beobachtungszeit von 11,5 Monaten nicht erreicht. Zum Zeitpunkt der Analyse zeigte ein Studienteilnehmer (14,3 %) eine Progression bzw. war verstorben (Tabelle 4-65). Der geschätzte Anteil an Studienteilnehmern mit einem progressionsfreien Überleben von neun Monaten beträgt laut einer Kaplan-Meier-Analyse 100,0 % [95 %-KI: 100,0; 100,0] (Abbildung 4-10).

Das mediane progressionsfreie Überleben im Regorafenib-Arm bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation wurde nach 4,5 Monaten [95 %-KI: 1,7; n. e.] erreicht. Zum Zeitpunkt der Analyse zeigten vier Studienteilnehmer (66,7 %) eine Progression bzw. war verstorben (Tabelle 4-65). Der geschätzte Anteil an Studienteilnehmern mit einem progressionsfreien Überleben von neun Monaten beträgt laut einer Kaplan-Meier-Analyse 25,0 % [95 %-KI: 0,0; 65,0] (Abbildung 4-10).

Aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmern, sowohl im Avapritinib-Arm als auch im Regorafenib-Arm, werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie ausschließlich deskriptiv dargestellt. Anhand der deskriptiven Ergebnisse kann jedoch von einer Überlegenheit von Avapritinib gegenüber Regorafenib ausgegangen werden (Tabelle 4-65).

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1 (Studiendesign und Studienpopulation) aufgeführt.

Figure 15.2.3.1.1g
Kaplan-Meier Survival Curves of Progression Free Survival by Central Radiology per mRECIST 1.1 and FDA Censoring Rule by Mutation Status
Intent-to-Treat Population
PDGFRA D842V Mutation Present [1]



Quelle: Interim-Bericht BLU-285-1303 (VOYAGER) (16): Abbildung 15.2.3.1.1g.

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (FDA-Zensurregeln) (VOYAGER)

BLU-285-1105

Progressionsfreies Überleben bewertet durch Prüfer durch die mRECIST 1.1-Kriterien

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben bewertet durch die Prüfer durch die mRECIST 1.1-Kriterien“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (BLU-285-1105)

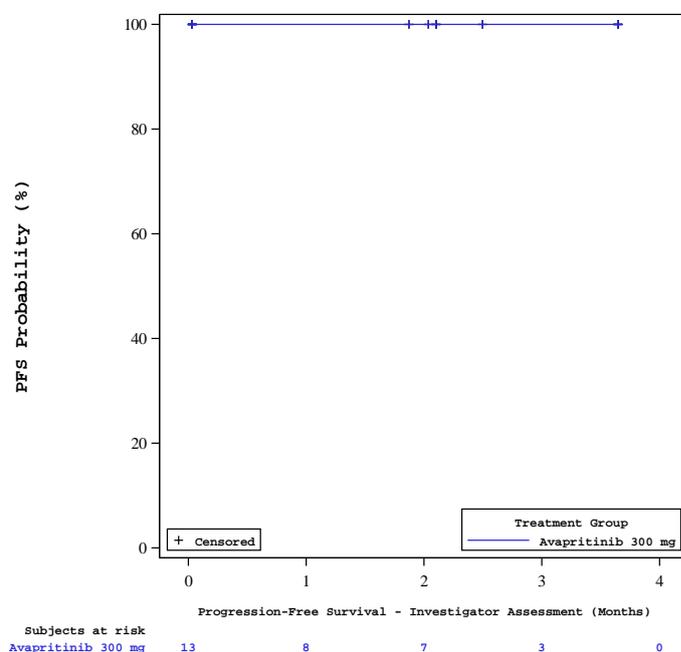
Datenschnitt	N	Ereignis n (%)	zensierte Studien- teilnehmer n (%)	PFS (Monate) Median [95 %-KI] ^a 25 % bzw. 75 %-Perzentil
BLU-285-1105, Anfangsdosierung: 300 mg Avapritinib/Tag				
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)^b				
31. März 2020	13	0 (0,0)	13 (100,0)	n. e. [n. e.; n. e.] n. e.; n. e.
Das progressionsfreie Überleben wurde in der Studie BLU-285-1105 definiert als die Zeit von der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt. a: Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode. Konfidenzintervalle für den Median wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crwoley berechnet. Die Log-log Transformation wurde verwendet. b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Quelle: Statistische Nachberechnungen zur Studie BLU-285-1105 (30).				

Datenschnitt	N	Ereignis n (%)	zensierte Studien- teilnehmer n (%)	PFS (Monate) Median [95 %-KI] ^a 25 % bzw. 75 %-Perzentil
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Die Beschreibung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“ bezieht sich auf einen Interim-Datenschnitt der Studie BLU-285-1105 vom 31. März 2020. Das progressionsfreie Überleben wurde in der Studie BLU-285-1105 definiert als die Zeit von der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt.

Das mediane progressionsfreie Überleben bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation, die mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich behandelt wurden, wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht. Zum Zeitpunkt der Analyse zeigte kein Studienteilnehmer eine Progression bzw. war verstorben (Tabelle 4-66 und Abbildung 4-11). Der Anteil an Studienteilnehmern mit einem geschätzten progressionsfreien Überleben von drei Monaten beträgt laut einer Kaplan-Meier-Analyse 100 % (Abbildung 4-11). Aufgrund der unreifen Datenlage werden diese Ergebnisse nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und hier nur der Vollständigkeit und Transparenz halber dargestellt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1 (Studiendesign und Studienpopulation) aufgeführt.



Quelle: Statistische Nachberechnungen zur Studie BLU-285-1105 (30).

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation bewertet durch Prüfer an der mRECIST 1.1-Kriterien (BLU-285-1105)

PS-adjustierter indirekter Vergleich

Im vorliegenden PS-adjustierten indirekten Vergleich wird eine Behandlung erwachsener Studienteilnehmer mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, unter Behandlung mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich (NAVIGATOR, Datenschnitt: 9. März 2020) mit einer Behandlung von erwachsenen Studienteilnehmern mit lokal fortgeschrittenen, metastasierten oder rezidivierenden GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation unter Behandlung mit unspezifischen TKIs (nicht Avapritinib) (BLU-285-1101) verglichen.

Aus der NAVIGATOR-Studie wurden alle Studienteilnehmer eingeschlossen, die mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich behandelt wurden (N = 28 Studienteilnehmer). Aus der BLU-285-1002 Studie 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.

Progressionsfreies Überleben wurde im PS-adjustierten indirekten Vergleich definiert als die Zeit vom Beginn der Referenzbehandlung (Avapritinib bzw. unspezifische TKIs) bis zum Datum der Progression der Erkrankung (oder Datum der Zensur). Es wird hierbei angenommen, dass eine Behandlung mit TKIs mit dem Zeitpunkt der Inoperabilität oder Metastasierung der GIST gleichzusetzen ist. Die Progression wurde in Übereinstimmung mit dem Protokoll der NAVIGATOR-Studie nach den mRECIST 1.1-Kriterien, definiert. In der BLU-285-1002 Studie erfolgte die Erhebung des Endpunkts aufgrund des retrospektiven Studiendesigns anhand von Patientenakten durch den Prüfarzt. Die genaue Beschreibung der Methodik des PS-adjustierten indirekten Vergleichs ist Abschnitt 4.2.5.6 zu entnehmen. Die Charakterisierung der Studienpopulation ist Tabelle 4-16 zu entnehmen.

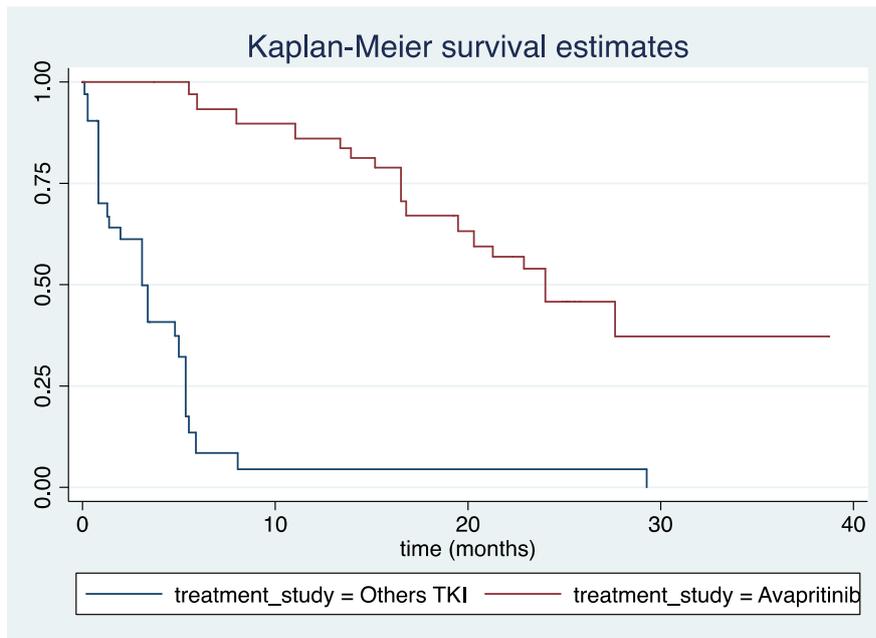
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „IPW-adjustiertes progressionsfreies Überleben“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PS-adjustierter indirekter Vergleich)

	Anteil an Studienteilnehmer mit PFS (%)	
Zeit	NAVIGATOR ^a (zu bewertendes Arzneimittel) N=28	BLU-285-1002 ^b (Vergleichstherapie) N=19
PS-adjustierter indirekter Vergleich		
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)		
6 Monate	93,28	8,50
12 Monate	86,05	4,49
18 Monate	67,04	4,49
24 Monate	53,92	4,49
36 Monate	37,23	-
48 Monate	-	-

Zeit	Anteil an Studienteilnehmer mit PFS (%)	
	NAVIGATOR ^a (zu bewertendes Arzneimittel) N=28	BLU-285-1002 ^b (Vergleichstherapie) N=19
60 Monate	-	-
<p>a: Eingeschlossen wurden erwachsene Studienteilnehmer mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, unter Behandlung mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich.</p> <p>b: Eingeschlossen wurden erwachsene Studienteilnehmer mit lokal fortgeschrittenen, metastasierten oder rezidivierenden GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation unter Behandlung mit TKIs (nicht Avapritinib). Drei Studienteilnehmer aus der BLU-285-1001 Studie wurden von der Analyse ausgeschlossen, da die Studienteilnehmer Imatinib ausschließlich im adjuvanten Setting erhielten.</p> <p>Quelle: Indirekte Vergleich für Avapritinib zur Behandlung von GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation (15).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „IPW-adjustiertes progressionsfreies Überleben“ – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PS-adjustierter indirekter Vergleich)

Behandlung	Ereignisse (beobachtet)	Ereignisse (erwartet)	Hazard Ratio (vs. TKIs)	Wald-Chi ² p-Wert
PS-adjustierter indirekter Vergleich				
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)				
Avapritinib (NAVIGATOR) ^a	23,84	47,61	0,6094	15,77 0,0001
Andere TKIs (BLU-285-1002) ^b	37,98	14,20		
<p>a: Eingeschlossen wurden erwachsene Studienteilnehmer mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, unter Behandlung mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich.</p> <p>b: Eingeschlossen wurden erwachsene Studienteilnehmer mit lokal fortgeschrittenen, metastasierten oder rezidivierenden GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation unter Behandlung mit TKIs (nicht Avapritinib). Drei Studienteilnehmer aus der BLU-285-1001 Studie wurden von der Analyse ausgeschlossen, da die erste Behandlung von inoperablen oder metastasierten GIST mit einem TKI nicht identifiziert werden konnte. Die Studienteilnehmer erhielten ausschließlich Imatinib im adjuvanten Setting.</p> <p>Quelle: Indirekte Vergleich für Avapritinib zur Behandlung von GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation (15).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				



Quelle: Indirekter Vergleich für Avapritinib zur Behandlung von GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation (15): Abbildung 3.

Abbildung 4-12: IPTW-Adjustierte Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation unter Behandlung mit Avapritinib und einer Behandlung mit anderen TKIs

Das mediane progressionsfreie Überleben in der BLU-285-1002 Studie bei Studienteilnehmern unter Behandlung mit TKIs (nicht Avapritinib) beträgt 3,1 Monate. In der NAVIGATOR-Studie beträgt das progressionsfreie Überleben 24,0 Monate (Abbildung 4-12). Nach zwölf Monaten betrug der geschätzte Anteil an Studienteilnehmern mit progressionsfreiem Überleben unter Behandlung mit Avapritinib 86,05 % und unter Behandlung mit TKIs (nicht Avapritinib) nur 4,49 % (Tabelle 4-67). Das Risiko unter einer Behandlung mit Avapritinib eine Progression zu erleiden oder zu sterben ist um ca. die Hälfte reduziert im Vergleich zur Therapie mit unspezifischen TKIs (ohne Avapritinib) [HR: 0,6094] (Tabelle 4-68).

Zusammenfassung

In der NAVIGATOR-Studie betrug die mediane progressionsfreie Zeit unter Behandlung mit Avapritinib 24,0 Monate. Der Anteil an Studienteilnehmern mit einem geschätzten progressionsfreiem Überleben von zwölf Monaten beträgt laut einer Kaplan-Meier-Analyse 85,2 %. Dieses Ergebnis konnte in einer Sensitivitätsanalyse bestätigt werden. Die Ergebnisse des PS-adjustierten indirekten Vergleichs und der VOYAGER-Studie konnten eine verlängerte progressionsfreie Zeit unter Therapie mit Avapritinib im Vergleich zu unspezifischen TKIs bzw. Regorafenib zeigen.

4.3.2.3.3.2.2 Ansprechen – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.2.2.1 Gesamtansprechrates – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-69: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtansprechrates“

Studie	Operationalisierung
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
NAVIGATOR (BLU-285-1101)	<p>Der Endpunkt wurde operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrates bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien • Sensitivitätsanalyse I: Gesamtansprechrates bewertet durch Prüffärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien • Sensitivitätsanalyse II: Gesamtansprechrates bewertet durch die Radiologie anhand der Choi-Kriterien <p>Die Gesamtansprechrates ist in der NAVIGATOR-Studie definiert als der prozentuale Anteil an Studienteilnehmern mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen. In der NAVIGATOR-Studie sollten zur Beurteilung der Gesamtansprechrates mindestens zwei nachfolgende Bewertungen der Gesamtansprechrates ohne zwischenzeitliche Krankheitsprogression vorliegen. Die Bewertung erfolgte in der Hauptanalyse durch die unabhängige zentrale Radiologie gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien. Als Sensitivitätsanalyse wurde eine Erhebung der Gesamtansprechrates durch Prüffärzte vorgenommen (Sensitivitätsanalyse I). Zusätzlich erfolgte die Erhebung der Gesamtansprechrates durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II) (27). Eine genauere Beschreibung der RECIST 1.1 Kriterien und der Choi-Kriterien ist Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Die erste Erhebung des Endpunkts erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings. Die erste Folgeuntersuchungen fand am ersten Tag des dritten Zyklus (C3D1) statt (1 Zyklus = 28 Tage). Anschließend erfolgte die Erhebung des Endpunkts alle zwei Zyklen bzw. nach Zyklus 13 alle 3 Zyklen (C16D1, C19D1, etc.) (11).</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Gesamtansprechrates wird als Häufigkeit, prozentualer Anteil und mit zweiseitigem 95 %-KI basierend auf der exakten Binomialverteilung (Clopper-Pearson-Methode) für die Safety-Population dargestellt.</p> <p>Um den Anforderungen der VerFO zu entsprechen, wurden das 95 %-KI für das vollständige Ansprechen und das partielle Ansprechen für den ersten Datenschnitt am 16. November 2018 nachberechnet (12).</p>
VOYAGER (BLU-285-1303) ^a	<p>Der Endpunkt wurde operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrates bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien <p>Die Gesamtansprechrates ist definiert als der prozentuale Anteil an Studienteilnehmern mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen. Die Bewertung erfolgte in der Hauptanalyse durch die unabhängige zentrale Radiologie gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien (5, 28).</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Die erste Erhebung des Endpunkts erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings. Anschließend fand die Erhebung jeweils am ersten Tag von Zyklus 3 (C3D1), Zyklus 4 (C4D1) und Zyklus 5 (C5D1) statt. Ein Zyklus entspricht 28 Tagen. Zudem erfolgte die Erhebung ab</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Zyklus 7 (C7D1) an jedem ungeraden Zyklus (z. B. C7D1, C9D1, usw.) bis zum Ende der Behandlung. Zum Ende der Behandlung und nach Abschluss des Safety-Follow-ups (30 Tage nach dem Ende der Behandlung) erfolgte die Erhebung des Endpunkts alle 8 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung, Tod, Einleitung einer neuen Therapie, Widerruf der Einwilligung oder bis zum Abschluss der Studie (5).</p> <p>Fand bei Studienteilnehmern ein Cross-Over von einer Behandlung mit Regorafenib zu einer Behandlung mit Avapritinib statt, mussten die Studienteilnehmer eine Auswaschphase von sieben bis 28 Tagen durchlaufen. Danach erfolgen die Erhebungen im gleichen Abstand wie oben beschrieben (5).</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Gesamtansprechrates wird als Häufigkeit, prozentualer Anteil und mit 95 %-KI basierend auf der exakten Binomialverteilung (Clopper-Pearson-Methode) für die ITT-Population dargestellt (5, 28). Aufgrund der geringen Patientenzahl in beiden Behandlungsarmen werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv dargestellt.</p>
BLU-285-1105 (CS3007-101)	<p>Der Endpunkt wurde operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrates (zweite Bestätigung des Ansprechstatus teilweise ausstehend) bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien • Sensitivitätsanalyse I: Gesamtansprechrates (zweite Bestätigung des Ansprechstatus teilweise ausstehend) bewertet durch Prüffärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien <p>Die Gesamtansprechrates ist definiert als das bestätigte Ansprechen in der Zeit zwischen der ersten Dosis und dem ersten bestätigten partiellen Ansprechen, dem Tod oder dem ersten Tag der Folgetherapie, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt. Die Bewertung erfolgte in der Hauptanalyse durch die unabhängige zentrale Radiologie gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien. Als Sensitivitätsanalyse wurde eine Erhebung der Gesamtansprechrates durch Prüffärzte vorgenommen (Sensitivitätsanalyse I) (29). Eine genauere Beschreibung der RECIST 1.1 Kriterien ist Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. Für die Analyse werden nur solche Studienteilnehmer herangezogen, die mindestens eine Untersuchung nach Behandlungsbeginn abgeschlossen haben oder die Therapie abgebrochen haben (Efficacy-Population, N = 8) (29). Gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien sind zwei aufeinanderfolgende Bewertungen des Ansprechstatus der Studienteilnehmer notwendig. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten nur wenige Studienteilnehmer den Zeitpunkt der zweiten Tumorbeurteilung nach Baseline erreicht (6). Nachfolgend werden die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Studienteilnehmer, bei denen noch eine zweite Bestätigung des Ansprechstatus aussteht, dargestellt.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Die erste Erhebung des Endpunkts erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings. Die nächste Erhebung fand am ersten Tag des dritten Zyklus (C3D1) ± 7 Tage statt, was 57 Tage ± 7 Tage nach der ersten Einnahme des Studienmedikaments entspricht (1 Zyklus = 28 Tage). Anschließend erfolgte die Erhebung des Endpunkts alle zwei Zyklen bzw. nach Zyklus 13 alle 3 Zyklen (C16D1, C19D1, etc.) sowie zur letzten geplanten Studienuntersuchung („End of Treatment“) (6).</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Gesamtansprechrates wird als Häufigkeit, prozentualer Anteil und mit 95 %-KI basierend auf der exakten Binomialverteilung (Clopper-Pearson-Methode) für die Efficacy-Population dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtansprechrates“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
NAVIGATOR (BLU-285-1101)	hoch ^a	nein ^b	ja	ja	ja	niedrig
VOYAGER (BLU-285-1303) ^c	niedrig	nein ^d	ja	ja	ja	niedrig
BLU-285-1105 (CS3007-101)	hoch ^a	nein ^b	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.</p> <p>b: Nicht zutreffend, da es sich bei der eingeschlossenen Studie um eine einarmige nicht randomisierte Studie handelt.</p> <p>c: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.</p> <p>d: Eine Verblindung der Studie war aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile und der damit verbundenen Dosisanpassung nicht möglich.</p> <p>Quelle: NAVIGATOR (BLU-285-1101): Studienprotokoll (4), Studienbericht (11), SAP (27), Datenbanken klinischer Studien (60, 61); VOYAGER (BLU-285-1303): Studienprotokoll (5), Studienbericht (16), SAP (28), Datenbank klinischer Studien (21, 57-59); BLU-285-1105: Studienprotokoll (7), Studienbericht (6, 22), SAP (29), Datenbanken klinischer Studien (62, 63).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

NAVIGATOR

Bei der NAVIGATOR-Studie handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-I-Studie, die gemäß dem 5. Kapitel der VerfO § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt. Aufgrund des einarmigen Studiendesign können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber gemacht werden.

Die Erhebung des Endpunkts Gesamtansprechen erfolgte anhand von CT und MRT-Aufnahmen vor Ort idealerweise von derselben Person für jeden Studienteilnehmer und Zeitpunkt. Zudem erfolgte die Beurteilung durch ein unabhängiges gut ausgebildetes Team von Radiologen und Prüfarzten anhand etablierter Kriterien (mRECIST 1.1-Kriterien und Choi-Kriterien). Die verwendeten mRECIST 1.1-Kriterien bzw. die Choi-Kriterien ermöglichen eine objektive Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung spezifisch bezogen auf das Anwendungsgebiet GIST und sind im Anwendungsgebiet angesehen (32, 39, 40). Die Beurteilung fand jeweils verblindet durch zwei Gutachter gleichzeitig statt und idealerweise bei der Folgeuntersuchung anhand derselben Methode wie zum Zeitpunkt des Screenings. Lagen Konflikte bei der Entscheidung zum besten Gesamtansprechen vor, wurde ein dritter unabhängiger Radiologe eingeschaltet (11, 66). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll (4), der Studienbericht (11), der SAP (27) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (60, 61) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Die Erhebung des Endpunkts ist somit als valide und das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig zu bewerten.

VOYAGER

Bei der Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand nicht statt. Im Rahmen der VOYAGER-Studie ist eine effektive Verblindung aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungen der Behandlung mit Avapritinib und Regorafenib nicht möglich. Darüber hinaus erfordert das Auftreten von Nebenwirkungen ggf. Dosisanpassungen, die zwischen Avapritinib und Regorafenib sehr unterschiedlich sind. Um eine optimale Patientenversorgung zu gewährleisten ist es somit erforderlich, dass der Arzt über das eingesetzte Arzneimittel informiert ist. Um eine Verzerrung durch die fehlende Verblindung zu vermeiden, wurde in der Studie ein IDMC eingesetzt (5).

Die Erhebung des Endpunkts „Gesamtansprechen“ erfolgte anhand von CT und MRT-Aufnahmen. Zudem erfolgte die Beurteilung durch ein unabhängiges gut ausgebildetes Team von Radiologen anhand etablierter Kriterien. Die verwendeten mRECIST 1.1-Kriterien ermöglichen eine objektive Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung spezifisch bezogen auf das Anwendungsgebiet GIST und sind im Anwendungsgebiet angesehen (32). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll (5), der Studienbericht (16), der SAP (28) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (21, 57-59) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Die Erhebung des Endpunkts ist somit als valide und das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig zu bewerten.

BLU-285-1105

Bei der Studie BLU-285-1105 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-I/II-Studie, die gemäß dem 5. Kapitel der VerFO § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt. Aufgrund des einarmigen Studiendesign können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber gemacht werden.

Die Erhebung des Endpunkts Gesamtansprechen erfolgte anhand von CT und MRT-Aufnahmen vor Ort idealerweise von derselben Person für jeden Studienteilnehmer und Zeitpunkt. Zudem erfolgte die Beurteilung durch ein unabhängiges gut ausgebildetes Team von Radiologen und Prüfern anhand etablierter Kriterien (mRECIST 1.1-Kriterien). Die verwendeten mRECIST 1.1-Kriterien wurden erstmals von Demetri et al. 2013 (32) beschrieben und speziell für Patienten mit GIST entwickelt. Die Kriterien ermöglichen somit eine objektive Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung spezifisch bezogen auf das Anwendungsgebiet GIST. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll (7), der Studienbericht (6, 22), SAP (29) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (62, 63) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit insgesamt als niedrig zu bewerten.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

NAVIGATOR***Gesamtansprechrates bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (Hauptanalyse)***

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtansprechrates bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR)

Datenschnitt	N	Gesamtansprechrates n (%) [95 %-KI] ^a	vollständiges Ansprechen n (%) [95 %-KI] ^a	partielleres Ansprechen n (%) [95 %-KI] ^a
NAVIGATOR (BLU-285-1101), Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag				
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)^b				
16. November 2018	28	26 (92,9) [76,5; 99,1]	1 (3,6) [0,1; 18,3]	25 (89,3) [71,8; 97,7]
9. März 2020	28	27 (96,4) [81,7; 99,9]	3 (10,7) [2,3; 28,2]	24 (85,7) [67,3; 96,0]
<p>Die Gesamtansprechrates ist in der NAVIGATOR-Studie definiert als der prozentuale Anteil an Studienteilnehmern mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen.</p> <p>a: Zweiseitiger 95 %-KI basierend auf der exakten Binomialverteilung unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode.</p> <p>b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>Quelle: Studienbericht BLU-285-1101 (11): Tabelle 14.2.1.1.2, Statistische Nachberechnungen zur Studie BLU-285-1101 (12): Tabelle 35.2.1.1.2; Berechnungen zum Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 9. März 2020 (13): Tabelle 35.2.1.1.2.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Die Beschreibung des Endpunkts Gesamtüberleben bezieht sich auf den Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie vom 9. März 2020. Die Gesamtansprechrates ist in der NAVIGATOR-Studie definiert als der prozentuale Anteil an Studienteilnehmern mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen.

Basierend auf der Beurteilung durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien zeigten 27 von 28 Studienteilnehmern (96,4 %) mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib pro Tag ein vollständiges oder partielleres Ansprechen. Drei Studienteilnehmer (10,7 %) [95 %-KI: 2,3; 28,2] zeigten ein vollständiges Ansprechen und 24 Studienteilnehmer (85,7 %) [95 %-KI: 67,3; 96,0] zeigten ein partielleres Ansprechen auf die Therapie (Tabelle 4-71).

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1 (Studiendesign und Studienpopulation) aufgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Gesamtansprechrates bewertet durch Prüfer an der mRECIST 1.1-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtansprechrates bewertet durch Prüfer an der mRECIST 1.1-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR)

Datenschnitt	N	Gesamtansprechrates n (%) [95 %-KI] ^a	vollständiges Ansprechen n (%) [95 %-KI] ^a	partielleres Ansprechen n (%) [95 %-KI] ^a
NAVIGATOR (BLU-285-1101), Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag				
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)^b				
16. November 2018	28	24 (85,7) [67,3; 96,0]	1 (3,6) [0,1; 18,3]	23 (82,1) [63,1; 93,9]
9. März 2020	28	24 (85,7) [67,3; 96,0]	1 (3,6) [0,1; 18,3]	23 (82,1) [63,1; 93,9]
<p>Die Gesamtansprechrates ist in der NAVIGATOR-Studie definiert als der prozentuale Anteil an Studienteilnehmern mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen.</p> <p>a: Zweiseitiger 95 %-KI basierend auf der exakten Binomialverteilung unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode.</p> <p>b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>Quelle: Studienbericht BLU-285-1101 (11): Tabelle 14.2.1.2.2; Statistische Nachberechnungen zur Studie BLU-285-1101 (12): Tabelle 35.2.1.2.2; Berechnungen zum Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 9. März 2020 (13): Tabelle 35.2.1.2.2.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Bei der Sensitivitätsanalyse I wurde untersucht, ob die Ergebnisse der zentralen Radiologie (Hauptanalyse) durch eine Bewertung durch Prüfer, jeweils anhand der mRECIST 1.1-Kriterien, bestätigt werden kann.

Basierend auf der Beurteilung durch Prüfer anhand der mRECIST 1.1-Kriterien zeigten 85,7 % der Studienteilnehmer mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib pro Tag ein vollständiges oder partielleres Ansprechen. Ein Studienteilnehmer (3,6 %) zeigte ein vollständiges Ansprechen und 23 Studienteilnehmer (82,1 %) zeigten ein partielleres Ansprechen auf die Therapie (Tabelle 4-72). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Gesamtansprechrates bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II)

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtansprechrates bewertet durch die Radiologie anhand der Choi-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR)

Datenschnitt	N	Gesamtansprechrates n (%) [95 %-KI] ^a	vollständiges Ansprechen n (%) [95 %-KI] ^a	partielleres Ansprechen n (%) [95 %-KI] ^a
NAVIGATOR (BLU-285-1101), Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag				
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)^b				
16. November 2018	28	28 (100,0) [87,7; 100,0]	1 (3,6) [0,1; 18,3]	27 (96,4) [81,7; 99,9]
9. März 2020	28	28 (100,0) [87,7; 100,0]	2 (7,1) [0,9; 23,5]	26 (92,9) [76,5; 99,1]
<p>Die Gesamtansprechrates ist in der NAVIGATOR-Studie definiert als der prozentuale Anteil an Studienteilnehmern mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen.</p> <p>a: Zweiseitiger 95 %-KI basierend auf der exakten Binomialverteilung unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode.</p> <p>b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>Quelle: Studienbericht BLU-285-1101 (11): Tabelle 14.2.1.3.2, Statistische Nachberechnungen zur Studie BLU-285-1101 (12): Tabelle 35.2.1.3.2; Berechnungen zum Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 9. März 2020 (13): Tabelle 35.2.1.3.2.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Bei der Sensitivitätsanalyse II wurde untersucht, ob die Ergebnisse der zentralen Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (Hauptanalyse) durch eine Bewertung anhand der Choi-Kriterien bestätigt werden kann.

Basierend auf der Beurteilung durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien zeigten alle Studienteilnehmer mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib pro Tag ein vollständiges oder partielleres Ansprechen. Zwei Studienteilnehmer (7,1 %) zeigten ein vollständiges Ansprechen und 26 Studienteilnehmer (92,9 %) zeigten ein partielleres Ansprechen (Tabelle 4-73). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

VOYAGER***Gesamtansprechrates bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien***

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtansprechrates bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER)

Studienarm	N	Gesamtansprechrates n (%) [95 %-KI] ^a	vollständiges Ansprechen n (%) [95 %-KI] ^a	partielleres Ansprechen n (%) [95 %-KI] ^a
VOYAGER (BLU-285-1303), Datenschnitt: 9. März 2020				
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (ITT-Population)^b				
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	3 (42,9) [9,9; 81,6]	0 (0) [0,0; 41,0]	3 (42,9) [9,9; 81,6]
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0) [0; 45,9]	0 (0) [0,0; 45,9]	0 (0) [0,0; 45,9]
<p>Die Gesamtansprechrates ist definiert als der prozentuale Anteil an Studienteilnehmern mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen. a: Zweiseitiger 95 %-KI basierend auf der exakten Binomialverteilung unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode. b: ITT-Population: Alle randomisierten Studienteilnehmer, unabhängig davon, ob sie das Studienmedikament erhalten haben oder nicht. Quelle: Interim-Bericht BLU-285-1303 (VOYAGER) (16): Tabelle 14.2.1.1.1g. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Die Beschreibung des Endpunkts Gesamtansprechrates bezieht sich auf einen Interim-Datenschnitt der VOYAGER-Studie vom 9. März 2020. Die Gesamtansprechrates ist in der VOYAGER-Studie definiert als der prozentuale Anteil an Studienteilnehmern mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen.

Basierend auf der Beurteilung durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien zeigten drei von sieben Studienteilnehmern unter einer Behandlung mit Avapritinib ein partielleres Ansprechen. Unter Therapie mit Regorafenib zeigte kein Studienteilnehmer ein vollständiges oder partielleres Ansprechen (Tabelle 4-74).

Aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmern, sowohl im Avapritinib-Arm als auch im Regorafenib-Arm, erfolgt die Darstellung der Ergebnisse der VOYAGER-Studie ausschließlich deskriptiv. Es kann anhand der deskriptiven Ergebnisse von einer Überlegenheit von Avapritinib gegenüber Regorafenib ausgegangen werden (Tabelle 4-74).

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1 (Studiendesign und Studienpopulation) aufgeführt.

BLU-285-1105***Gesamtansprechrates (zweite Bestätigung des Ansprechstatus teilweise ausstehend) bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (Hauptanalyse)***

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtansprechrates (zweite Bestätigung des Ansprechstatus teilweise ausstehend) bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (BLU-285-1105)

Datenschnitt	N	Gesamtansprechrates n (%) [95 %-KI] ^a	vollständiges Ansprechen n (%) [95 %-KI] ^a	partielles Ansprechen n (%) [95 %-KI] ^a
BLU-285-1105, Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag				
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Efficacy-Population) ^b				
31. März 2020	8	2 (25,0) [3,2; 65,1]	0 (0) [-; -]	2 (25,0) [3,2; 65,1]
<p>Die Gesamtansprechrates ist definiert als das bestätigte Ansprechen in der Zeit zwischen der ersten Dosis und dem ersten bestätigtem partiellen Ansprechen, dem Tod oder dem ersten Tag der Folgetherapie, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt. Die dargestellte Analyse schließt Studienteilnehmer ohne ein zweites bestätigtes Ansprechen (laut mRECIST 1.1-Kriterien notwendig) ein.</p> <p>a: Zweiseitiger 95 %-KI basierend auf der exakten Binomialverteilung unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode.</p> <p>b: Studienteilnehmer bei denen keine Beurteilung nach Behandlungsbeginn vorlag oder Studienteilnehmer, die die Therapie abgebrochen haben wurden aus der Analyse ausgeschlossen (Efficacy-Population).</p> <p>Quelle: Studienbericht der BLU-285-1105 Studie (6, 22).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Die Beschreibung des Endpunkts Gesamtansprechrates bezieht sich auf den Interim-Datenschnitt vom 31. März 2020. Die Gesamtansprechrates ist in der Studie BLU-285-1105 definiert als das bestätigte Ansprechen in der Zeit zwischen der ersten Dosis und dem ersten bestätigtem partiellen Ansprechen, dem Tod oder dem ersten Tag der Folgetherapie, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt. Für die Analyse werden nur solche Studienteilnehmer herangezogen, die mindestens eine Untersuchung nach Behandlungsbeginn abgeschlossen haben oder die Therapie abgebrochen haben (Efficacy-Population, N = 8).

Gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien sind zwei aufeinanderfolgende Bewertungen des Ansprechstatus der Studienteilnehmer notwendig. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten nur wenige Studienteilnehmer den Zeitpunkt der zweiten Tumorbeurteilung nach Baseline erreicht (6). Unter Berücksichtigung der Studienteilnehmer, bei denen noch eine zweite Bestätigung des Ansprechstatus aussteht, beträgt die Gesamtansprechrates 25 % [95 %-KI: 3,2; 65,1] (Tabelle 4-79). Bei beiden Studienteilnehmern, die ein Ansprechen auf die Therapie mit Avapritinib zeigten, lag die zweite Bestätigung des Ansprechstatus zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht vor (6, 22). Aufgrund der unreifen Datenlage werden diese Ergebnisse nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und hier nur der Vollständigkeit und Transparenz halber dargestellt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1 (Studiendesign und Studienpopulation) aufgeführt.

Sensitivitätsanalyse

Gesamtansprechrates (zweite Bestätigung des Ansprechstatus teilweise ausstehend) bewertet durch Prüfer anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtansprechrates (zweite Bestätigung des Ansprechstatus teilweise ausstehend) bewertet durch Prüfer anhand der mRECIST 1.1-Kriterien“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (BLU-285-1105)

Datenschnitt	N	Gesamtansprechrates n (%) [95 %-KI] ^a	vollständiges Ansprechen n (%) [95 %-KI] ^a	partielles Ansprechen n (%) [95 %-KI] ^a
BLU-285-1105, Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag				
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Efficacy-Population) ^b				
31. März 2020	8	5 (62,5) [24,5; 91,5]	0 (0) [-; -]	5 (62,5) [24,5; 91,5]
<p>Die Gesamtansprechrates ist definiert als das bestätigte Ansprechen in der Zeit zwischen der ersten Dosis und dem ersten bestätigtem partiellen Ansprechen, dem Tod oder dem ersten Tag der Folgetherapie, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt. Die dargestellte Analyse schließt Studienteilnehmer ohne ein zweites bestätigtes Ansprechen (laut mRECIST 1.1-Kriterien notwendig) ein.</p> <p>a: Zweiseitiger 95 %-KI basierend auf der exakten Binomialverteilung unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode.</p> <p>b: Studienteilnehmer bei denen keine Beurteilung nach Behandlungsbeginn vorlag oder Studienteilnehmer, die die Therapie abgebrochen haben wurden aus der Analyse ausgeschlossen (Efficacy-Population).</p> <p>Quelle: Studienbericht der BLU-285-1105 Studie (6, 22).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Bei der Sensitivitätsanalyse I wurde untersucht, ob die Ergebnisse der zentralen Radiologie (Hauptanalyse) durch eine Bewertung durch Prüfer, jeweils anhand der mRECIST 1.1-Kriterien, bestätigt werden kann.

Unter Berücksichtigung der Studienteilnehmer, bei denen noch eine zweite Bestätigung des Ansprechstatus aussteht, beträgt die Gesamtansprechrates 62,5 % [95 %-KI: 24,5; 91,5] (Tabelle 4-76). Bei zwei Studienteilnehmern (25,0 %) lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts bereits die zweite Bestätigung des Ansprechstatus vor (6, 22). Aufgrund der unreifen Datenlage werden diese Ergebnisse nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und hier nur der Vollständigkeit und Transparenz halber dargestellt.

Zusammenfassung

In der NAVIGATOR-Studie konnte unter Behandlung mit Avapritinib eine Gesamtansprechrates von 96,4 % erreicht werden. Dieses Ergebnis konnte in Sensitivitätsanalysen bestätigt werden. In der VOYAGER-Studie zeigte sich ein deutlicher Vorteil in Bezug auf die Gesamtansprechrates unter Therapie mit Avapritinib. Kein Studienteilnehmer unter Behandlung mit Regorafenib zeigte ein Ansprechen.

4.3.2.3.3.2.2.2 Dauer des Ansprechens – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-77: Operationalisierung des Endpunkts „Dauer des Ansprechens“

Studie	Operationalisierung
NAVIGATOR (BLU-285-1101)	<p>Der Endpunkt wurde operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien – EMA-Zensurregeln • Sensitivitätsanalyse I: Dauer des Ansprechens bewertet durch Prüfarzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien – EMA-Zensurregeln • Sensitivitätsanalyse II: Dauer des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien – EMA-Zensurregeln • Sensitivitätsanalyse III: Dauer des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien – FDA-Zensurregeln <p>Die Dauer des Ansprechens ist in der NAVIGATOR-Studie definiert als die Zeit des ersten dokumentierten vollständigen oder partiellen Ansprechens, bis zum Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod durch jeglichen Grund, je nachdem welches Ereignis zuerst aufgetreten ist. Studienteilnehmer ohne ein bestätigtes vollständiges oder partielles Ansprechen werden von dieser Analyse ausgeschlossen. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch ein Ansprechen zeigen, werden bei der letzten gültigen Bewertung zensiert. In Abschnitt 4.2.5.2 (Tabelle 4-10) werden die Zensurregeln der EMA und der FDA spezifiziert. Der Zeitpunkt der Krankheitsprogression bzw. der Tod der Studienteilnehmer wurde sowohl durch die unabhängige zentrale Radiologie (EMA-Zensurregeln) als auch von Prüfarzten anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (EMA-Zensurregeln) (Sensitivitätsanalyse I) bestimmt. Weiterhin wurde die Dauer des Ansprechens auch durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien (EMA-Zensurregeln) (Sensitivitätsanalyse II) beurteilt. Schließlich erfolgte die Beurteilung durch die zentrale Radiologie anhand der FDA-Zensurregeln (Sensitivitätsanalyse III) (27).</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Die erste Erhebung des Endpunkts erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings. Die erste Folgeuntersuchungen fand am ersten Tag des dritten Zyklus (C3D1) statt (1 Zyklus = 28 Tage). Anschließend erfolgte die Erhebung des Endpunktes alle zwei Zyklen bzw. nach Zyklus 13 alle 3 Zyklen (C16D1, C19D1, etc.) (11).</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Ergebnisse werden für die Safety-Population präsentiert. Die Dauer des Ansprechens wird unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode beschrieben. Angegeben wird der Anteil an Studienteilnehmer mit einem Ereignis sowie der Anteil an zensierten Studienteilnehmern. Dargestellt wird die mediane Dauer des Ansprechens mit beidseitigem 95 %-KI (berechnet mittels linearer Transformation) und 25 %-Perzentil sowie 75 %-Perzentil dargestellt. Zusätzlich wird die Dauer des Ansprechens zu spezifischen Zeitpunkten (z. B. zwölf Monaten) abgeschätzt und mit einem 95 %-KI angegeben.</p> <p>Um den Anforderungen der VerfO zu entsprechen, wurden Kaplan-Meier-Kurven für die Dauer des Ansprechens im Rahmen einer statistischen Nachberechnung für den ersten Datenschnitt am 16. November 2018 erstellt (12).</p>
VOYAGER (BLU-285-1303) ^a	<p>Der Endpunkt wurde operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien – FDA-Zensurregeln

Studie	Operationalisierung
	<p>Die Dauer des Ansprechens ist definiert als die Zeit des ersten dokumentierten vollständigen oder partiellen Ansprechens, bis zum Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod durch jeglichen Grund. Studienteilnehmer ohne ein vollständiges oder partielles Ansprechen werden von dieser Analyse ausgeschlossen. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch ein Ansprechen zeigen, werden bei der letzten gültigen Bewertung zensiert. In Abschnitt 4.2.5.2 (Tabelle 4-10) werden die Zensurregeln der EMA und der FDA spezifiziert (5, 28).</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Die erste Erhebung des Endpunkts erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings. Anschließend fand die Erhebung jeweils am ersten Tag von Zyklus 3 (C3D1), Zyklus 4 (C4D1) und Zyklus 5 (C5D1) statt. Ein Zyklus entspricht 28 Tagen. Zudem erfolgte die Erhebung ab Zyklus 7 (C7D1) an jedem ungeraden Zyklus (z. B. C7D1, C9D1, usw.) bis zum Ende der Behandlung. Zum Ende der Behandlung und nach Abschluss des Safety-Follow-ups (30 Tage nach dem Ende der Behandlung) erfolgte die Erhebung alle 8 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung, Tod, Einleitung einer neuen Therapie, Widerruf der Einwilligung oder bis zum Abschluss der Studie (5).</p> <p>Fand bei Studienteilnehmern ein Cross-Over von einer Behandlung mit Regorafenib zu einer Behandlung mit Avapritinib statt, mussten die Studienteilnehmer eine Auswaschphase von sieben bis 28 Tagen durchlaufen. Danach erfolgen die Erhebungen im gleichen Abstand wie oben beschrieben (5).</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Ergebnisse werden für die ITT-Population präsentiert. Die Dauer des Ansprechens wird unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode für jede Behandlungsgruppe beschrieben. Angegeben wird der Anteil an Studienteilnehmer mit einem Ereignis sowie der Anteil an zensierten Studienteilnehmern. Die mediane Dauer des Ansprechens mit 95 %-KI wird dargestellt. Zusätzlich wird die Dauer des Ansprechens zu spezifischen Zeitpunkten (z. B. zwölf Monaten) abgeschätzt und mit einem 95 %-KI angegeben. Die Ergebnisse werden neben der tabellarischen Darstellung mittels einer Kaplan-Meier-Kurve abgebildet. Aufgrund der geringen Patientenzahl in beiden Behandlungsarmen werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv dargestellt.</p>
a:	<p>Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
NAVIGATOR (BLU-285-1101)	hoch ^a	nein ^b	ja	ja	ja	niedrig
VOYAGER (BLU-285-1303) ^c	niedrig	nein ^d	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.</p> <p>b: Nicht zutreffend, da es sich bei der eingeschlossenen Studie um eine einarmige nicht randomisierte Studie handelt.</p> <p>c: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.</p> <p>d: Eine Verblindung der Studie war aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile und der damit verbundenen Dosisanpassung nicht möglich</p> <p>Quelle: NAVIGATOR (BLU-285-1101): Studienprotokoll (4), Studienbericht (11), SAP (27), Datenbanken klinischer Studien (60, 61); VOYAGER (BLU-285-1303): Studienprotokoll (5), Studienbericht (16), SAP (28), Datenbank klinischer Studien (21, 57-59).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

NAVIGATOR

Bei der NAVIGATOR-Studie handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-I-Studie, die gemäß dem 5. Kapitel der Verfo § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt. Aufgrund des einarmigen Studiendesign können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber gemacht werden.

Die Erhebung des Endpunkts Gesamtansprechen erfolgte anhand von CT und MRT-Aufnahmen vor Ort idealerweise von derselben Person für jeden Studienteilnehmer und Zeitpunkt. Zudem erfolgte die Beurteilung durch ein unabhängiges gut ausgebildetes Team von Radiologen und Prüfarzten anhand etablierter Kriterien (mRECIST 1.1-Kriterien und Choi-Kriterien). Die verwendeten mRECIST 1.1-Kriterien bzw. die Choi-Kriterien ermöglichen eine objektive Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung spezifisch bezogen auf das Anwendungsgebiet GIST und sind im Anwendungsgebiet angesehen (32, 39, 40).

Die Beurteilung erfolgte jeweils verblindet durch zwei Gutachter gleichzeitig und idealerweise bei der Folgeuntersuchung anhand derselben Methode wie zum Zeitpunkt des Screenings. Lagen Konflikte vor, wurde ein dritter unabhängiger Radiologe eingeschaltet (11, 66). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll (4), der Studienbericht (11), der SAP (27) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (60, 61) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Die Erhebung des Endpunkts ist somit als valide und das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig zu bewerten.

VOYAGER

Bei der Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand nicht statt. Im Rahmen der VOYAGER-Studie ist eine effektive Verblindung aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungen der Behandlung mit Avapritinib und Regorafenib nicht möglich. Darüber hinaus erfordert das Auftreten von Nebenwirkungen ggf. Dosisanpassungen, die zwischen Avapritinib und Regorafenib sehr unterschiedlich sind. Um eine optimale Patientenversorgung zu gewährleisten ist es somit erforderlich, dass der Arzt über das eingesetzte Arzneimittel informiert ist. Um eine Verzerrung durch die fehlende Verblindung zu vermeiden, wurde in der Studie ein IDMC eingesetzt (5).

Die Erhebung des Endpunkts „Dauer des Ansprechens“ erfolgte anhand von CT und MRT-Aufnahmen. Zudem erfolgte die Beurteilung durch ein unabhängiges gut ausgebildetes Team von Radiologen anhand etablierter Kriterien. Die verwendeten mRECIST 1.1-Kriterien ermöglichen eine objektive Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung spezifisch bezogen auf das Anwendungsgebiet GIST und sind im Anwendungsgebiet angesehen (32). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll (5), der Studienbericht (16), der SAP (28) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (21, 57-59) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Die Erhebung des Endpunkts ist somit als valide und das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig zu bewerten.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

NAVIGATOR***Dauer des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien – EMA-Zensurregeln (Hauptanalyse)***

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien – EMA-Zensurregeln“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR)

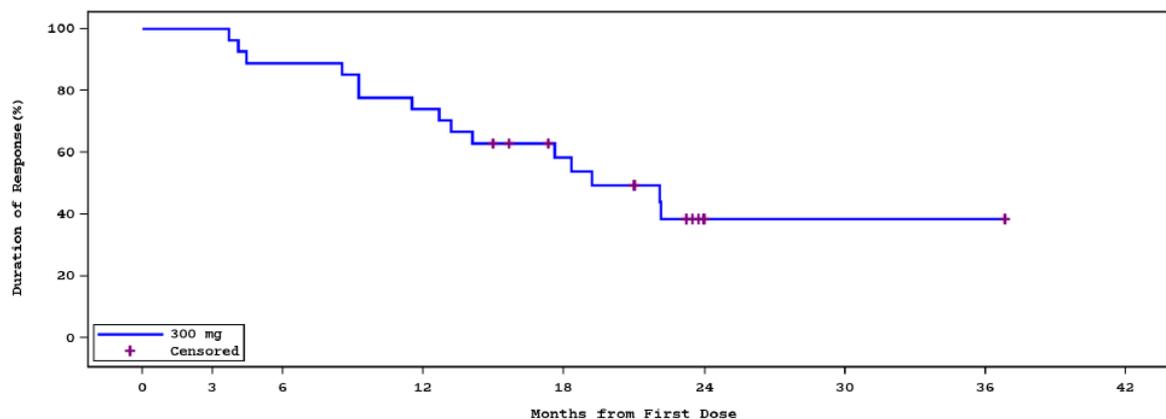
Datenschnitte	N ^a	Ereignis n (%)	zensierte Studien- teilnehmer n (%)	Dauer des Ansprechens (Monate) Median [95 %-KI] ^b 25 % bzw. 75 %-Perzentil
NAVIGATOR (BLU-285-1101), Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag				
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)^c				
16. November 2018	26	4 (15,4)	22 (84,6)	n. e. [11,5; n. e.] 11,5; n. e.
9. März 2020	27	15 (55,6)	12 (44,4)	19,2 [13,2; n. e.] 11,5; n. e.
<p>Die Dauer des Ansprechens ist in der NAVIGATOR-Studie definiert als die Zeit des ersten dokumentierten vollständigen oder partiellen Ansprechens, bis zum Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod durch jeglichen Grund, je nachdem welches Ereignis zuerst aufgetreten ist. Studienteilnehmer ohne ein bestätigtes vollständiges oder partielles Ansprechen werden von dieser Analyse ausgeschlossen. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch ein Ansprechen zeigen, werden bei der letzten gültigen Bewertung zensiert. In Tabelle 4-10 sind die EMA-Zensurregeln dargestellt.</p> <p>a: Zwei Studienteilnehmer (erster Datenschnitt) und ein Studienteilnehmer (zweiter Datenschnitt), die mit 300 mg/Tag Avapritinib behandelt wurden, zeigten kein vollständiges oder partielles Ansprechen (beurteilt durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien) und wurden von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>b: Konfidenzintervalle wurden mittels einer linearen Transformation berechnet.</p> <p>c: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>Quelle: Studienbericht BLU-285-1101 (11): Tabelle 14.2.2.2.2; Berechnungen zum Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 9. März 2020 (13): Tabelle 35.2.2.2.2.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Die Beschreibung des Endpunkts bezieht sich auf den Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie vom 9. März 2020. Die Kaplan-Meier-Kurve für den ersten Datenschnitt vom 16. November 2018 ist in Anhang 4-G in Abbildung 4-27 dargestellt. Die Dauer des Ansprechens ist in der NAVIGATOR-Studie definiert als die Zeit des ersten dokumentierten vollständigen oder partiellen Ansprechens, bis zum Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod durch jeglichen Grund, je nachdem welches Ereignis zuerst aufgetreten ist. Die Dauer des Ansprechens wurde durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien bewertet.

Bei einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich wurden zwölf von 27 Studienteilnehmern (44,4 %), basierend auf den EMA-Zensurregeln, zensiert. Die mediane Dauer des Ansprechens beträgt 19,2 Monate [95 %-KI: 13,2; n. e.] (Tabelle 4-79). Die geschätzte Anzahl der Studienteilnehmer, die nach zwölf Monaten noch ein Ansprechen zeigen, beträgt 74,1 % [95 %-KI: 57,5; 90,6] (Abbildung 4-13).

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1 (Studiendesign und Studienpopulation) aufgeführt.

Figure 35.2.2.1.2a Kaplan-Meier Curves of Duration of Response (CR/PR)
by Central Radiology per mRECIST 1.1 and EMA Censoring Rule
Safety Population – PDGFRa D842V Patients



Number at risk

300 mg	27	27	24	20	13	1	1	1	0
--------	----	----	----	----	----	---	---	---	---

Quelle: Berechnungen zum Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 9. März 2020 (13):
Abbildung 35.2.2.1.2a.

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (EMA-Zensurregeln) (NAVIGATOR)

Sensitivitätsanalysen

Dauer des Ansprechens bewertet durch Prüffärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien – EMA-Zensurregeln (Sensitivitätsanalyse I)

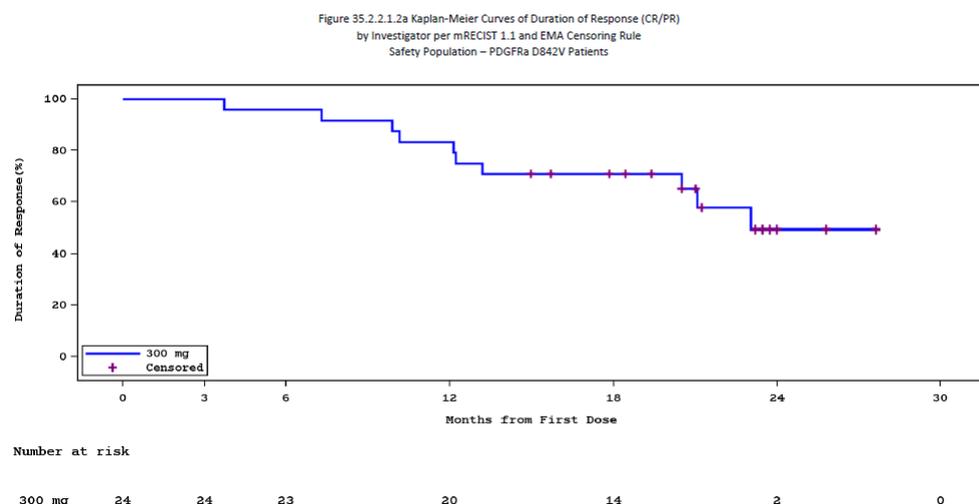
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens bewertet durch Prüffärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien – EMA-Zensurregeln (Sensitivitätsanalyse I)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR)

Datenschnitte	N ^a	Ereignis n (%)	zensierte Studien- teilnehmer n (%)	Dauer des Ansprechens (Monate) Median [95 %-KI] ^b 25 % bzw. 75 %-Perzentil
NAVIGATOR (BLU-285-1101), Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag				
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)^c				
16. November 2018	24	3 (12,5)	21 (87,5)	n. e. [10,2; n. e.] 10,2; n. e.
9. März 2020	24	10 (41,7)	14 (58,3)	23,0 [20,5; n. e.] 12,7; n. e.

Datenschnitte	N ^a	Ereignis n (%)	zensierte Studien- teilnehmer n (%)	Dauer des Ansprechens (Monate) Median [95 %-KI] ^b 25 % bzw. 75 %-Perzentil
<p>Die Dauer des Ansprechens ist in der NAVIGATOR-Studie definiert als die Zeit des ersten dokumentierten vollständigen oder partiellen Ansprechens, bis zum Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod durch jeglichen Grund, je nachdem welches Ereignis zuerst aufgetreten ist. Studienteilnehmer ohne ein bestätigtes vollständiges oder partielles Ansprechen werden von dieser Analyse ausgeschlossen. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch ein Ansprechen zeigen, werden bei der letzten gültigen Bewertung zensiert. In Tabelle 4-10 sind die EMA-Zensurregeln dargestellt.</p> <p>a: Vier Studienteilnehmer (erster und zweiter Datenschnitt), die mit 300 mg/Tag Avapritinib behandelt wurden, zeigten kein vollständiges oder partielles Ansprechen (beurteilt durch Prüfarzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien) und wurden von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>b: Konfidenzintervalle wurden mittels einer linearen Transformation berechnet.</p> <p>c: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>Quelle: Studienbericht BLU-285-1101 (11): Tabelle 14.2.2.4.2; Berechnungen zum Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 9. März 2020 (13): Tabelle 14.2.2.4.2.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Die Beschreibung des Endpunkts bezieht sich auf den Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie vom 9. März 2020. Die Kaplan-Meier-Kurve für den ersten Datenschnitt vom 16. November 2018 ist in Anhang 4-G in Abbildung 4-28 dargestellt. Bei der Sensitivitätsanalyse I wurde untersucht, ob die Ergebnisse der zentralen Radiologie (Hauptanalyse) durch eine Bewertung durch Prüfarzte, jeweils anhand der mRECIST 1.1-Kriterien, bestätigt werden kann.

Bei einer Behandlung mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich wurde die mediane Dauer des Ansprechens nach 23 Monaten erreicht (Tabelle 4-80, Abbildung 4-14). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.



Quelle: Berechnungen zum Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 9. März 2020 (13): Abbildung 35.2.2.1.2a.

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des Ansprechens bewertet durch Prüfarzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (EMA-Zensurregeln) (NAVIGATOR)

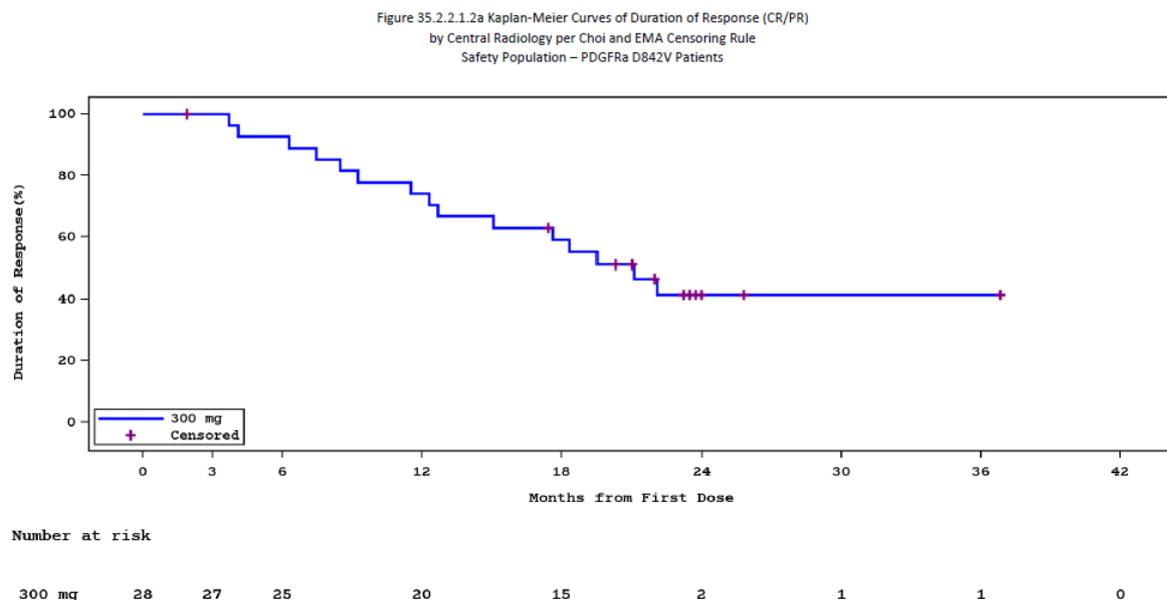
Dauer des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien – EMA-Zensurregeln (Sensitivitätsanalyse II)

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien – EMA-Zensurregeln (Sensitivitätsanalyse II)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR)

Datenschnitte	N	Ereignis n (%)	zensierte Studien- teilnehmer n (%)	Dauer des Ansprechens (Monate) Median [95 %-KI] ^a 25 % bzw. 75 %-Perzentil
NAVIGATOR (BLU-285-1101), Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag				
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)^b				
16. November 2018	28	4 (14,3)	24 (85,7)	n. e. [11,5; n. e.] 11,5; n. e.
9. März 2020	28	15 (53,6)	13 (46,4)	21,1 [12,7; n. e.] 11,5; n. e.
<p>Die Dauer des Ansprechens ist in der NAVIGATOR-Studie definiert als die Zeit des ersten dokumentierten vollständigen oder partiellen Ansprechens, bis zum Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod durch jeglichen Grund, je nachdem welches Ereignis zuerst aufgetreten ist. Studienteilnehmer ohne ein bestätigtes vollständiges oder partielles Ansprechen werden von dieser Analyse ausgeschlossen. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch ein Ansprechen zeigen, werden bei der letzten gültigen Bewertung zensiert. In Tabelle 4-10 sind die EMA-Zensurregeln dargestellt.</p> <p>a: Konfidenzintervalle wurden mittels einer linearen Transformation berechnet.</p> <p>b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>Quelle: Studienbericht BLU-285-1101 (11): Tabelle 14.2.2.6.2; Berechnungen zum Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 9. März 2020 (13): Tabelle 35.2.2.6.2.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Die Beschreibung des Endpunkts bezieht sich auf den Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie vom 9. März 2020. Die Kaplan-Meier-Kurve für den ersten Datenschnitt vom 16. November 2018 ist in Anhang 4-G in Abbildung 4-29 dargestellt. Bei der Sensitivitätsanalyse II wurde untersucht, ob die Bewertung der Dauer des Ansprechens durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (Hauptanalyse) auch anhand der Choi-Kriterien bestätigt werden kann.

Bei einer Behandlung mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich beträgt die mediane Dauer des Ansprechens 21,1 Monate [95 %-KI: 12,7; n. e.] (Tabelle 4-81 und Abbildung 4-15). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.



Quelle: Berechnungen zum Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 9. März 2020 (13):
Abbildung 35.2.2.1.2a.

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien (EMA-Zensurregeln) (NAVIGATOR)

Dauer des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1 Kriterien (Hauptanalyse) – FDA-Zensurregeln (Sensitivitätsanalyse III)

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien – FDA-Zensurregeln (Sensitivitätsanalyse III)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR)

Datenschnitte	N ^a	Ereignis n (%)	zensierte Studien- teilnehmer n (%)	Dauer des Ansprechens (Monate) Median [95 %-KI] ^b 25 % bzw. 75 %-Perzentil
NAVIGATOR (BLU-285-1101), Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag				
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)^c				
16. November 2018	26	4 (15,4)	22 (84,6)	n. e. [11,5; n. e.] 11,5; n. e.
9. März 2020	27	14 (51,9)	13 (48,1)	22,1 [14,1; n. e.] 11,5; n. e.

Die Dauer des Ansprechens ist in der NAVIGATOR-Studie definiert als die Zeit des ersten dokumentierten vollständigen oder partiellen Ansprechens, bis zum Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod durch jeglichen Grund, je nachdem welches Ereignis zuerst aufgetreten ist. Studienteilnehmer ohne ein bestätigtes vollständiges oder partielles Ansprechen werden von dieser Analyse ausgeschlossen.

Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch ein Ansprechen zeigen, werden bei der letzten gültigen Bewertung zensiert. In Tabelle 4-10 sind die EMA-Zensurregeln dargestellt.

a: Zwei Studienteilnehmer (erster Datenschnitt) und ein Studienteilnehmer (zweiter Datenschnitt), die mit 300 mg/Tag Avapritinib behandelt wurden, zeigten kein vollständiges oder partielles Ansprechen (beurteilt durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien) und wurden von der Analyse

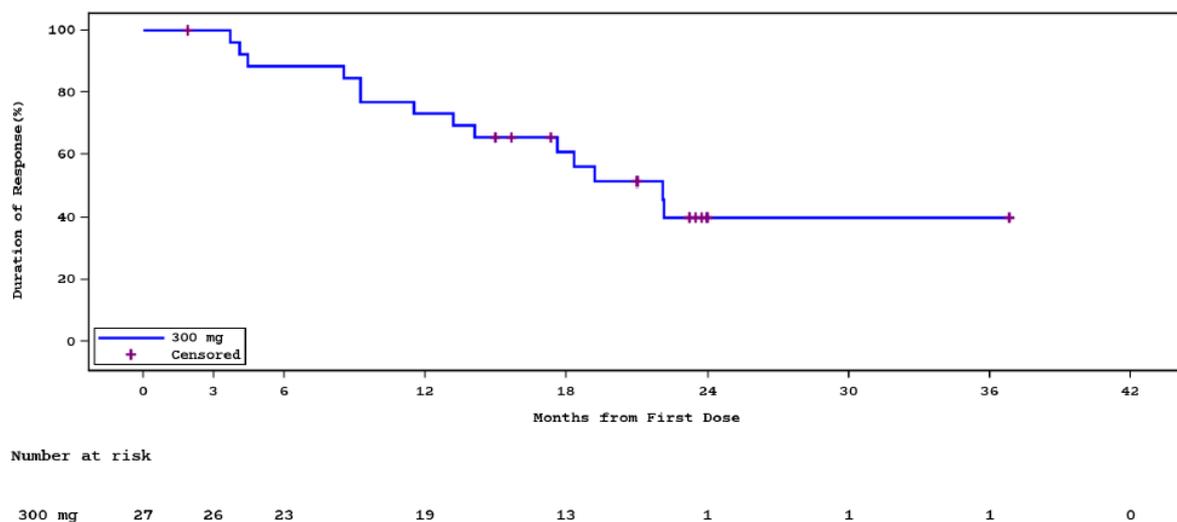
Datenschnitte	N ^a	Ereignis n (%)	zensierte Studien- teilnehmer n (%)	Dauer des Ansprechens (Monate) Median [95 %-KI] ^b 25 % bzw. 75 %-Perzentil
ausgeschlossen. b: Konfidenzintervalle wurden mittels einer linearen Transformation berechnet. c: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben. Quelle: Studienbericht BLU-285-1101 (11): Tabelle 14.2.2.1.2; Berechnungen zum Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 9. März 2020 (13): 14.2.2.1.2. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Die Beschreibung des Endpunkts bezieht sich auf den Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie vom 9. März 2020. Die Kaplan-Meier-Kurve für den ersten Datenschnitt vom 16. November 2018 ist in Anhang 4-G in Abbildung 4-30 dargestellt. Bei der Sensitivitätsanalyse III wurde untersucht, ob es einen Unterschied macht, ob die EMA-Zensurregeln oder die FDA-Zensurregeln angewendet werden.

Bei einer Behandlung mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich wurde die mediane Dauer des Ansprechens nach 22,1 Monaten erreicht (Tabelle 4-82, Abbildung 4-16). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass alle Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen die Ergebnisse der Hauptanalyse bestätigen.

Figure 35.2.2.1.2a Kaplan-Meier Curves of Duration of Response (CR/PR) by Central Radiology per mRECIST 1.1 and FDA Censoring Rule
Safety Population – PDGFRa D842V Patients



Quelle: Berechnungen zum Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 9. März 2020 (13): Abbildung 35.2.2.1.2a.

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (FDA-Zensurregeln) (NAVIGATOR)

VOYAGER***Dauer des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien – FDA-Zensurregeln***

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien – FDA-Zensurregeln“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER)

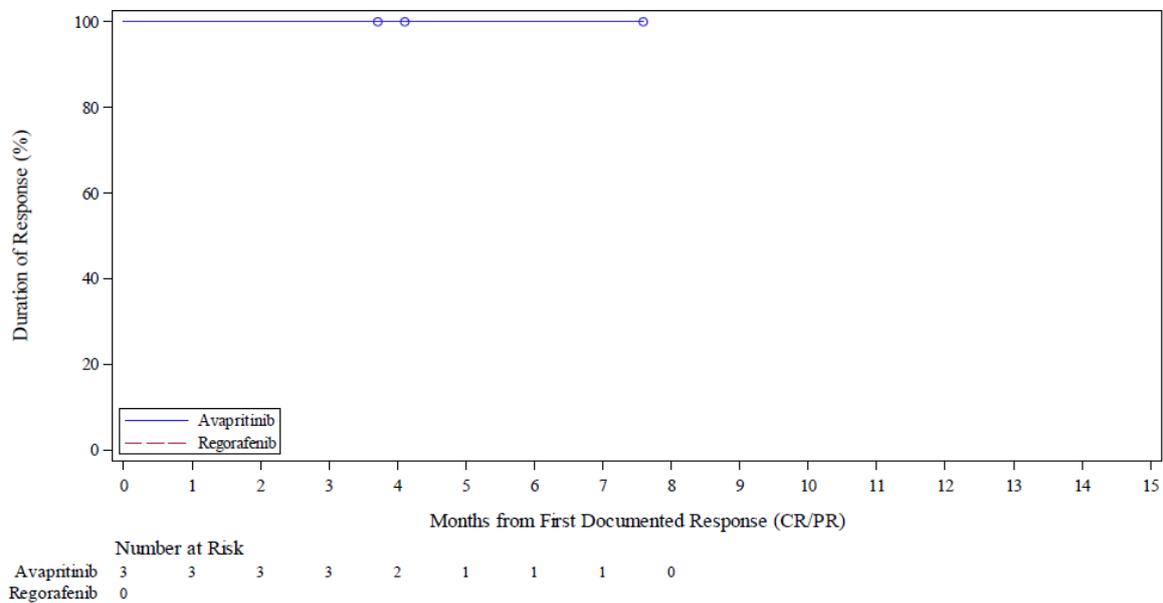
Studienarm	N ^a	Ereignis n (%)	zensierte Studien- teilnehmer n (%)	Dauer des Ansprechens (Monate) Median [95 %-KI] 25 % bzw. 75 %-Perzentil
VOYAGER (BLU-285-1303), Datenschnitt: 9. März 2020				
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (ITT-Population)^b				
Avapritinib (300 mg/Tag)	3	0 (0)	3 (100,0)	n. b.
Regorafenib (160 mg/Tag)	0	-	-	n. b.
<p>Die Dauer des Ansprechens ist definiert als die Zeit des ersten dokumentierten vollständigen oder partiellen Ansprechens, bis zum Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod durch jeglichen Grund. Studienteilnehmer ohne ein vollständiges oder partielles Ansprechen werden von dieser Analyse ausgeschlossen. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch ein Ansprechen zeigen, werden bei der letzten gültigen Bewertung zensiert. In Tabelle 4-10 sind die FDA-Zensurregeln dargestellt.</p> <p>a: Vier Studienteilnehmer (Avapritinib-Arm) zeigten kein vollständiges oder partielles Ansprechen (beurteilt durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien) und wurden von der Analyse ausgeschlossen. Kein Studienteilnehmer unter Behandlung mit Regorafenib zeigte ein Ansprechen</p> <p>b: ITT-Population: Alle randomisierten Studienteilnehmer, unabhängig davon, ob sie das Studienmedikament erhalten haben oder nicht.</p> <p>Quelle: Interim-Bericht BLU-285-1303 (VOYAGER) (16): Tabelle 14.2.2.1.1g. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Die Beschreibung des Endpunkts Dauer des Ansprechens bezieht sich auf einen Interim-Datenschnitt der VOYAGER-Studie vom 9. März 2020. Die Dauer des Ansprechens ist definiert als die Zeit des ersten dokumentierten vollständigen oder partiellen Ansprechens, bis zum Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod durch jeglichen Grund, je nachdem welches Ereignis zuerst aufgetreten ist. Die Erhebung des Endpunkts erfolgte in der VOYAGER-Studie durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien und der FDA-Zensurregeln.

Im Avapritinib-Arm zeigten drei von sieben Studienteilnehmer ein vollständiges oder partielles Ansprechen. Die Dauer des Ansprechens konnte nicht erhoben werden, da alle Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der Analyse noch ein Ansprechen zeigten. Kein Studienteilnehmer unter Therapie mit Regorafenib zeigte ein vollständiges oder partielles Ansprechen, weshalb kein Studienteilnehmer in diese Analyse eingehen konnte. Ein Vergleich zwischen den beiden Therapiearmen war somit nicht möglich (Tabelle 4-83).

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1 (Studiendesign und Studienpopulation) aufgeführt.

Figure 15.2.2.1.1g
Kaplan-Meier Survival Curves of Duration of Response (CR/PR) by Central Radiology per mRECIST 1.1 and FDA Censoring Rule by Mutation Status
Intent-to-Treat Population
PDGFRA D842V Mutation Present [1]



Quelle: Interim-Bericht BLU-285-1303 (VOYAGER) (16): Abbildung 15.2.2.1.1g.

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (FDA-Zensurregeln) (VOYAGER)

Zusammenfassung

In der NAVIGATOR-Studie konnte unter Behandlung mit Avapritinib eine Dauer des Ansprechens von 19,2 Monaten erreicht werden. Die geschätzte Anzahl der Studienteilnehmer, die nach zwölf Monaten noch ein Ansprechen zeigen, beträgt 74,1 % [95 %-KI: 57,5; 90,6]. Dieses Ergebnis konnte durch Sensitivitätsanalysen bestätigt werden. In der VOYAGER-Studie zeigten unter Behandlung mit Avapritinib alle Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der Analyse noch ein Ansprechen auf die Therapie. Hingegen zeigte kein Studienteilnehmer unter Behandlung mit Regorafenib ein vollständiges oder partielles Ansprechen.

4.3.2.3.3.2.2.3 Zeit bis zum Ansprechen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-84: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zum Ansprechen“

Studie	Operationalisierung
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
NAVIGATOR (BLU-285-1101)	<p>Der Endpunkt wurde operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Ansprechen bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien • Sensitivitätsanalyse: Zeit bis zum Ansprechen bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I) <p>Die Zeit bis zum Ansprechen ist in der NAVIGATOR-Studie definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis die Ansprechkriterien für ein vollständiges Ansprechen oder ein partielles Ansprechen, gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien bzw. der Choi-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I), zuerst erfüllt werden. Studienteilnehmer ohne ein bestätigtes vollständiges oder partielles Ansprechen werden von dieser Analyse ausgeschlossen. Wenn nicht alle Scans am selben Tag durchgeführt wurden, ist das Ansprechdatum das Datum des ersten Scans (27).</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Die erste Erhebung des Endpunkts erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings. Die erste Folgeuntersuchung fand am ersten Tag des dritten Zyklus (C3D1) statt (1 Zyklus = 28 Tage). Anschließend erfolgte die Erhebung des Endpunkts alle zwei Zyklen bzw. nach Zyklus 13 alle 3 Zyklen (C16D1, C19D1, etc.) (11).</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Ergebnisse werden für die Safety-Population präsentiert. Die Zeit bis zum Ansprechen wird als Mittelwert (Tage) mit Standardabweichung sowie Median mit Minimum und Maximum dargestellt.</p> <p>Um den Anforderungen der VerFO zu entsprechen, wurden für alle Ergebnisse die Abbildung kumulative Wahrscheinlichkeit des Ansprechens im Rahmen einer statistischen Nachberechnung für den ersten Datenschnitt am 16. November 2018 erstellt (12).</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zu Ansprechen“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
NAVIGATOR (BLU-285-1101)	hoch ^a	nein ^b	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.</p> <p>b: Nicht zutreffend, da es sich bei der eingeschlossenen Studie um eine einarmige nicht randomisierte Studie handelt.</p> <p>Quelle: NAVIGATOR (BLU-285-1101): Studienprotokoll (4), Studienbericht (11), SAP (27), Datenbanken klinischer Studien (60, 61).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

NAVIGATOR

Bei der NAVIGATOR-Studie handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-I-Studie, die gemäß dem 5. Kapitel der Verfo § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt. Aufgrund des einarmigen Studiendesign können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber gemacht werden.

Die Erhebung des Endpunkts „Zeit bis zum Ansprechen“ erfolgte anhand von CT und MRT-Aufnahmen vor Ort idealerweise von derselben Person für jeden Studienteilnehmer und Zeitpunkt. Zudem erfolgte die Beurteilung durch ein unabhängiges gut ausgebildetes Team von Radiologen anhand etablierter Kriterien (mRECIST 1.1-Kriterien und Choi-Kriterien). Die verwendeten mRECIST 1.1-Kriterien bzw. die Choi-Kriterien ermöglichen eine objektive Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung spezifisch bezogen auf das Anwendungsgebiet GIST und sind im Anwendungsgebiet angesehen (32, 39, 40). Die Beurteilung erfolgte jeweils verblindet durch zwei Gutachter gleichzeitig und idealerweise bei der Folgeuntersuchung anhand derselben Methode wie zum Zeitpunkt des Screenings. Lagen Konflikte vor, wurde ein dritter unabhängiger Radiologe eingeschaltet (11, 66), weshalb die Beurteilung als valide einzustufen ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung auf Studienebene. Das Studienprotokoll (4), der Studienbericht (11), der SAP (27) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (60, 61) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Die Erhebung des Endpunkts ist somit als valide und das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig zu bewerten.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

NAVIGATOR

Zeit bis zum Ansprechen bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (Hauptanalyse)

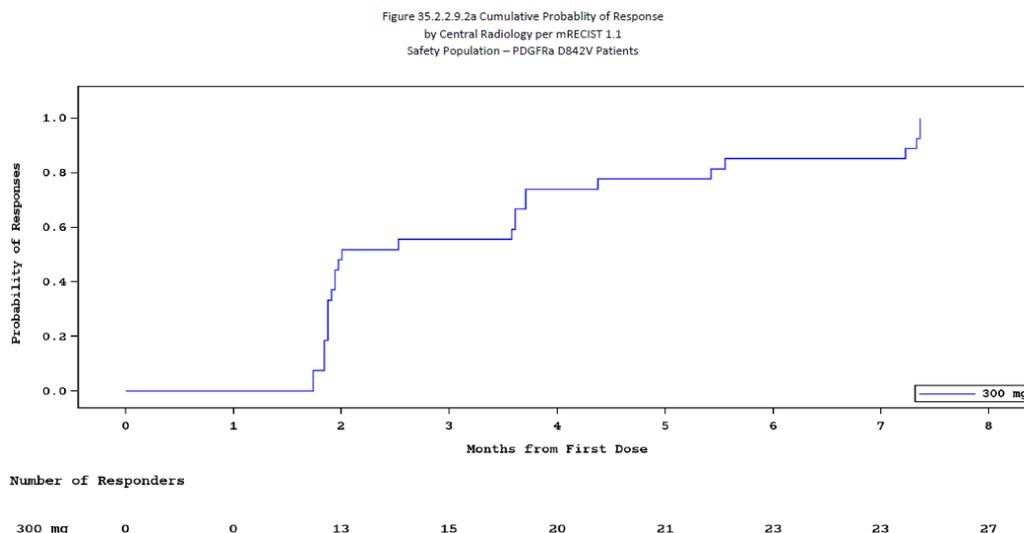
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR)

Datenschnitte	N ^a	Zeit bis zum Ansprechen	
		Mittelwert in Tagen (SD)	Median in Tagen (Min; Max)
NAVIGATOR (BLU-285-1101), Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag			
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)^b			
16. November 2018	26	91,4 (55,83)	59,0 (53; 224)
9. März 2020	27	103,3 (61,11)	61,0 (53; 224)
<p>Die Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis die Ansprechkriterien für ein vollständiges Ansprechen oder ein partielles Ansprechen, gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien zuerst erfüllt werden. Studienteilnehmer ohne ein bestätigtes vollständiges oder partielles Ansprechen werden von dieser Analyse ausgeschlossen.</p> <p>a: Zwei Studienteilnehmer (erster Datenschnitt) und ein Studienteilnehmer (zweiter Datenschnitt), die mit 300 mg/Tag Avapritinib behandelt wurden, zeigten kein vollständiges oder partielles Ansprechen (beurteilt durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien) und wurden von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>Quelle: Studienbericht BLU-285-1101 (11): Tabelle 14.2.2.9.2, Berechnungen zum Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 9. März 2020 (13): Tabelle 35.2.2.9.2.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Die Beschreibung des Endpunkts bezieht sich auf den Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie vom 9. März 2020. Die Abbildungen für den ersten Datenschnitt vom 16. November 2018 ist in Anhang 4-G in Abbildung 4-31 dargestellt. Die Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis die Ansprechkriterien für ein vollständiges Ansprechen oder ein partielles Ansprechen, gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien zuerst erfüllt werden.

Der Mittelwert der Zeit bis zum Ansprechen beträgt bei einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich 103,3 Tage. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt 61 Tage (Spanne: 53 – 224 Tage) (Tabelle 4-86, Abbildung 4-18).

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1 (Studiendesign und Studienpopulation) aufgeführt.



Quelle: Abbildung 35.2.2.9.2, , Berechnungen zum Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 9. März 2020 (13): Abbildung 35.2.2.9.2a.

Abbildung 4-18: Kumulative Wahrscheinlichkeit des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (NAVIGATOR)

Sensitivitätsanalyse

Zeit bis zum Ansprechen bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR)

Datenschnitte	N	Zeit bis zum Ansprechen	
		Mittelwert in Tagen (SD)	Median in Tagen (Min; Max)
NAVIGATOR (BLU-285-1101), Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag			
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population) ^a			
16. November 2018	28	60,2 (12,09)	57,0 (50; 111)
9. März 2020	28	60,2 (12,09)	57 (50; 111)

Die Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis die Ansprechkriterien für ein vollständiges Ansprechen oder ein partielles Ansprechen, gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien zuerst erfüllt werden. Studienteilnehmer ohne ein bestätigtes vollständiges oder partielles Ansprechen werden von dieser Analyse ausgeschlossen. Ein vollständiges Ansprechen ist als das Verschwinden aller Zielläsionen und das partielle Ansprechen als eine Verkleinerung der Tumorgröße $\geq 10\%$ oder Tumorabschwächung in der Tomographie um $\geq 15\%$ und keine neuen Läsionen definiert.

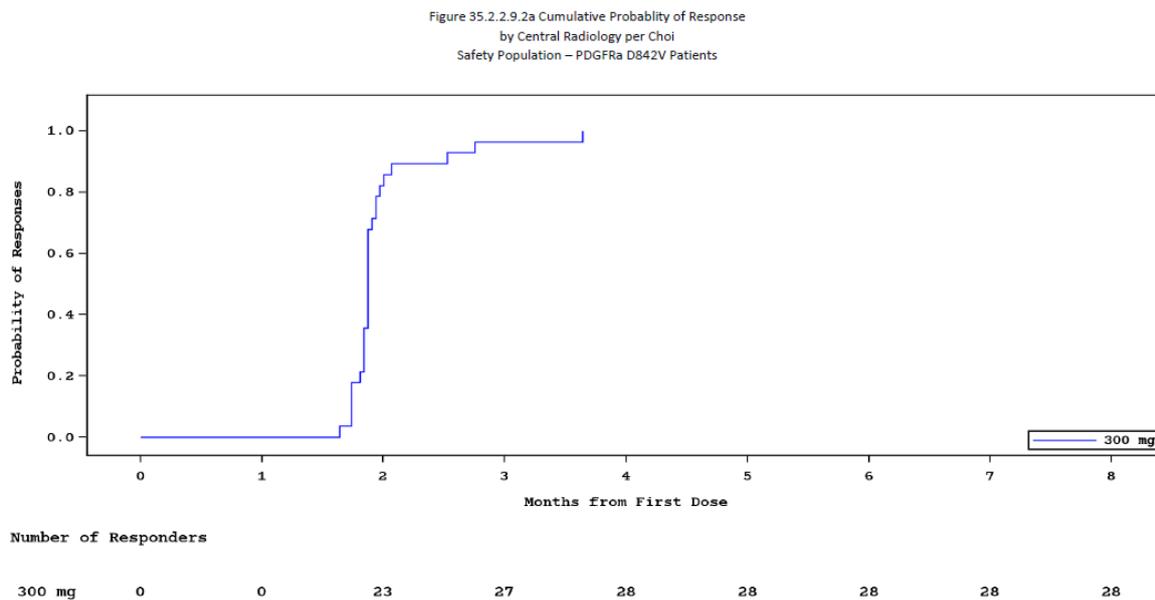
a: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.

Quelle: Studienbericht BLU-285-1101 (11): Tabelle 14.2.2.10.2, Berechnungen zum Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 9. März 2020 (13): Tabelle 35.2.2.10.2.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Beschreibung des Endpunkts bezieht sich auf den Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie vom 9. März 2020. Die Abbildungen für den ersten Datenschnitt vom 16. November 2018 ist in Anhang 4-G in Abbildung 4-32 dargestellt. Bei der Sensitivitätsanalyse I wurde untersucht, ob die Ergebnisse der zentralen Radiologie bewertet anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (Hauptanalyse) durch die Choi-Kriterien bestätigt werden können.

Unter Verwendung der Choi-Kriterien beträgt die mittlere Zeit bis zum Ansprechen bei einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich 60,2 Tage. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt 57 Tage (Spanne: 50 -111 Tage) (Tabelle 4-87). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.



Quelle: Berechnungen zum Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 9. März 2020 (13): Abbildung 35.2.2.9.2a.

Abbildung 4-19: Kumulative Wahrscheinlichkeit des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien (NAVIGATOR)

Zusammenfassung

In der NAVIGATOR-Studie beträgt der Mittelwert der Zeit bis zum Ansprechen unter Behandlung mit Avapritinib 103,3 Tage. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt 61 Tage (Spanne: 53 – 224 Tage).

4.3.2.3.3.2.2.4 Rate des klinischen Nutzens – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-88: Operationalisierung des Endpunkts „Rate des klinischen Nutzens“

Studie	Operationalisierung
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
NAVIGATOR (BLU-285-1101)	<p>Der Endpunkt wurde operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rate des klinischen Nutzens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien • Sensitivitätsanalyse I: Rate des klinischen Nutzens bewertet durch Prüferärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien • Sensitivitätsanalyse II: Rate des klinischen Nutzens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien <p>Die Rate des klinischen Nutzens wurde definiert als der Anteil der Studienteilnehmer mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung, die vier Zyklen (16 Wochen) andauert. Das Ansprechen wurde gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien von der zentralen Radiologie und Prüferärzten (Sensitivitätsanalyse I) bewertet. Weiterhin wurde die Rate des klinischen Nutzens durch die zentrale Radiologie auch anhand der Choi-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II) bewertet (27).</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Die erste Erhebung des Endpunkts erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings. Die erste Folgeuntersuchung fand am ersten Tag des dritten Zyklus (C3D1) statt (1 Zyklus = 28 Tage). Anschließend erfolgte die Tumordarstellung alle zwei Zyklen bzw. nach Zyklus 13 alle 3 Zyklen (C16D1, C19D1, etc.) (11).</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Ergebnisse werden für die Safety-Population präsentiert. Beschrieben wird die Rate des klinischen Nutzens durch die Häufigkeit, den prozentualen Anteil und dem zweiseitigen 95 %-KI basierend auf der exakten Binomialverteilung berechnet mittels der Clopper-Person-Methode.</p>
VOYAGER (BLU-285-1303) ^a	<p>Der Endpunkt wurde operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rate des klinischen Nutzens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien <p>Im Protokoll der VOYAGER-Studie ist der Endpunkt benannt als „Rate der Krankheitskontrolle“. Da der Endpunkt laut Definition jedoch dem Endpunkt „Rate des klinischen Nutzens“ der NAVIGATOR-Studie entspricht, wird dieser Endpunkt hier dargestellt. Die Rate des klinischen Nutzen ist definiert als der Anteil an Studienteilnehmern mit einem vollständigen Ansprechen oder partiellen Ansprechen beliebiger Dauer oder einer stabilen Erkrankung für mindestens 16 Wochen ab dem Beginn der Behandlung (5).</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Die erste Erhebung des Endpunkts erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings. Anschließend fand die Erhebung jeweils am ersten Tag von Zyklus 3 (C3D1), Zyklus 4 (C4D1) und Zyklus 5 (C5D1) statt. Ein Zyklus entspricht 28 Tagen. Zudem erfolgte die Erhebung ab Zyklus 7 (C7D1) an jedem ungeraden Zyklus (z. B. C7D1, C9D1, usw.) bis zum Ende der Behandlung. Zum Ende der Behandlung und nach Abschluss des Safety-Follow-ups (30 Tage nach dem Ende der Behandlung) erfolgte die Erhebung alle 8 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung, Tod, Einleitung einer neuen Therapie, Widerruf der Einwilligung oder bis zum Abschluss der Studie.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Fand bei Studienteilnehmern ein Cross-Over von einer Behandlung mit Regorafenib zu einer Behandlung mit Avapritinib statt, mussten die Studienteilnehmer eine Auswaschphase von sieben bis 28 Tagen durchlaufen. Danach erfolgen die Erhebungen im gleichen Abstand wie oben beschrieben.</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Ergebnisse werden für die ITT-Population beschrieben. Beschrieben wird die Rate des klinischen Nutzens durch die Häufigkeit, den prozentualen Anteil und dem zweiseitigen 95 %-KI basierend auf der exakten Binomialverteilung berechnet mittels der Clopper-Person-Methode. Aufgrund der geringen Patientenzahl in beiden Behandlungsarmen werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv dargestellt.</p>
<p>BLU-285-1105 (CS3007-101)</p>	<p>Der Endpunkt wurde operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rate des klinischen Nutzens (zweite Bestätigung des Ansprechstatus teilweise ausstehend) bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien • Sensitivitätsanalyse I: Rate des klinischen Nutzens (zweite Bestätigung des Ansprechstatus teilweise ausstehend) bewertet durch Prüfer an Hand der mRECIST 1.1-Kriterien <p>Die Rate des klinischen Nutzens wurde definiert als der Anteil der Studienteilnehmer mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung, die vier Zyklen (16 Wochen) andauert. Das Ansprechen wurde gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien von der zentralen Radiologie und Prüfer (Sensitivitätsanalyse I) bewertet (7). Eine genauere Beschreibung der RECIST 1.1 Kriterien ist Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. Gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien sind zwei aufeinanderfolgende Bewertungen des Ansprechstatus der Studienteilnehmer notwendig. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten nur wenige Studienteilnehmer den Zeitpunkt der zweiten Tumorbeurteilung nach Baseline erreicht (6). Nachfolgend werden die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Studienteilnehmer, bei denen noch eine zweite Bestätigung des Ansprechstatus aussteht, dargestellt.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Die erste Erhebung des Endpunkts erfolgte zum Zeitpunkt eine weitere Erhebung fand am ersten Tag des dritten Zyklus (C3D1) \pm 7 Tage statt, was 57 Tage \pm 7 Tage nach der ersten Einnahme des Studienmedikaments entspricht (1 Zyklus = 28 Tage). Anschließend erfolgte die Erhebung des Endpunkts alle zwei Zyklen bzw. nach Zyklus 13 alle 3 Zyklen (C16D1, C19D1, etc.) sowie zur letzten geplanten Studienuntersuchung („End of Treatment“) (7).</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Rate des klinischen Nutzens wird als Häufigkeit, prozentualer Anteil und mit 95 %-KI basierend auf der exakten Binomialverteilung (Clopper-Pearson-Methode) für die Efficacy-Population dargestellt.</p>
<p>a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Rate des klinischen Nutzens“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
NAVIGATOR (BLU-285-1101)	hoch ^a	nein ^b	ja	ja	ja	niedrig
VOYAGER (BLU-285-1303) ^c	niedrig	nein ^d	ja	ja	ja	niedrig
BLU-285-1105 (CS3007-101)	hoch ^a	nein ^b	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.</p> <p>b: Nicht zutreffend, da es sich bei der eingeschlossenen Studie um eine einarmige nicht randomisierte Studie handelt.</p> <p>c: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.</p> <p>d: Eine Verblindung der Studie war aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile und der damit verbundenen Dosisanpassung nicht möglich.</p> <p>Quelle: NAVIGATOR (BLU-285-1101): Studienprotokoll (4), Studienbericht (11), SAP (27), Datenbanken klinischer Studien (60, 61); VOYAGER (BLU-285-1303): Studienprotokoll (5), Studienbericht (16), SAP (28), Datenbank klinischer Studien (21, 57-59); BLU-285-1105: Studienprotokoll (7), Studienbericht (6, 22), SAP (29), Datenbanken klinischer Studien (62, 63).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

NAVIGATOR

Bei der NAVIGATOR-Studie handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-I-Studie, die gemäß dem 5. Kapitel der Verfo § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber gemacht werden.

Die Erhebung des Endpunkts Rate des klinischen Nutzens erfolgte anhand von CT und MRT-Aufnahmen vor Ort idealerweise von derselben Person für jeden Studienteilnehmer und Zeitpunkt. Zudem erfolgte die Beurteilung durch ein unabhängiges gut ausgebildetes Team von Radiologen und von Prüfärzten anhand etablierter Kriterien. Die verwendeten mRECIST 1.1-Kriterien bzw. die Choi-Kriterien ermöglichen eine objektive Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung spezifisch bezogen auf das Anwendungsgebiet GIST und sind im Anwendungsgebiet angesehen (32, 39, 40). Die Beurteilung erfolgte jeweils verblindet durch zwei Gutachter gleichzeitig und idealerweise bei der Folgeuntersuchung anhand derselben Methode wie zum Zeitpunkt des Screenings. Lagen Konflikte vor, wurde ein dritter unabhängiger Radiologe eingeschaltet (11, 66). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll (4), der Studienbericht (11), der SAP (27) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (60, 61) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Die Erhebung des Endpunkts ist somit als valide und das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig zu bewerten.

VOYAGER

Bei der Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand nicht statt. Im Rahmen der VOYAGER-Studie ist eine effektive Verblindung aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungen der Behandlung mit Avapritinib und Regorafenib nicht möglich. Darüber hinaus erfordert das Auftreten von Nebenwirkungen ggf. Dosisanpassungen, die zwischen Avapritinib und Regorafenib sehr unterschiedlich sind. Um eine optimale Patientenversorgung zu gewährleisten ist es somit erforderlich, dass der Arzt über das eingesetzte Arzneimittel informiert ist. Um eine Verzerrung durch die fehlende Verblindung zu vermeiden, wurde in der Studie ein IDMC eingesetzt (5).

Die Erhebung des Endpunkts „Rate des klinischen Nutzens“ erfolgte anhand von CT und MRT-Aufnahmen. Zudem erfolgte die Beurteilung durch ein unabhängiges gut ausgebildetes Team von Radiologen anhand etablierter Kriterien. Die verwendeten mRECIST 1.1-Kriterien ermöglichen eine objektive Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung spezifisch bezogen auf das Anwendungsgebiet GIST und sind im Anwendungsgebiet angesehen (32). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll (5), der Studienbericht (16), der SAP (28) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (21, 57-59) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Die Erhebung des Endpunkts ist somit als valide und das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig zu bewerten.

BLU-285-1105

Bei der Studie BLU-285-1105 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-I/II-Studie, die gemäß dem 5. Kapitel der Verfo § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt. Aufgrund des einarmigen Studiendesign können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber gemacht werden.

Die Erhebung des Endpunkts „Rate des klinischen Nutzens“ erfolgte anhand von CT und MRT-Aufnahmen vor Ort idealerweise von derselben Person für jeden Studienteilnehmer und Zeitpunkt. Zudem erfolgte die Beurteilung durch ein unabhängiges gut ausgebildetes Team von Radiologen und Prüffärzten anhand etablierter Kriterien (mRECIST 1.1-Kriterien). Die verwendeten mRECIST 1.1-Kriterien wurden erstmals von Demetri et al. 2013 (32) beschrieben und speziell für Patienten mit GIST entwickelt. Die Kriterien ermöglichen somit eine objektive Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung spezifisch bezogen auf das Anwendungsgebiet GIST. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll (7), der Studienbericht (6, 22), SAP (29) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (62, 63) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit insgesamt als niedrig zu bewerten.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

NAVIGATOR***Rate des klinischen Nutzens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (Hauptanalyse)***

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate des klinischen Nutzens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR)

Datenschnitte	N	Ereignis n (%)	[95 %-KI] ^a
NAVIGATOR (BLU-285-1101), Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag			
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)^b			
16. November 2018	28	28 (100,0)	[87,7; 100,0]
9. März 2020	28	28 (100,0)	[87,7; 100,0]
<p>Die Rate des klinischen Nutzens ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung, die vier Zyklen (16 Wochen) andauert.</p> <p>a: Zweiseitiger 95 %-KI wurde anhand der exakten Binomialverteilung unter Verwendung der Clopper-Person-Methode berechnet.</p> <p>b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>Quelle: Studienbericht BLU-285-1101 (11): Tabelle 14.2.1.1.2, , Berechnungen zum Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 9. März 2020 (13): Tabelle 35.2.1.1.2.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Die Beschreibung des Endpunkts bezieht sich auf den Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie vom 9. März 2020. Die Rate des klinischen Nutzens ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung, die vier Zyklen (16 Wochen) andauert.

Bei allen Studienteilnehmern mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich konnte ein klinischer Nutzen [95 %-KI: 87,7; 100,0], bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien; beobachtet werden (Tabelle 4-90).

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1 (Studiendesign und Studienpopulation) aufgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Rate des klinischen Nutzens bewertet durch Prüffärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate des klinischen Nutzens bewertet durch Prüffärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR)

Anfangsdosierung	N	Ereignis n (%)	[95 %-KI] ^a
NAVIGATOR (BLU-285-1101), Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag			
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)^b			
16. November 2018	28	27 (96,4)	[81,7; 99,9]
9. März 2020	28	27 (96,4)	[81,7; 99,9]
<p>Die Rate des klinischen Nutzens ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung, die vier Zyklen (16 Wochen) andauert.</p> <p>a: Zweiseitiger 95 %-KI wurde anhand der exakten Binomialverteilung mittels der Clopper-Person-Methode berechnet.</p> <p>b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>Quelle: Studienbericht BLU-285-1101 (11): Tabelle 14.2.1.2.2, , Berechnungen zum Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 9. März 2020 (13): Tabelle 35.2.1.2.2.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Die Sensitivitätsanalyse I untersucht, ob die Ergebnisse der Rate des klinischen Nutzens bewertet durch die zentrale Radiologie (Hauptanalyse) durch eine Beurteilung durch Prüffärzten bestätigt werden kann.

Bei einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich konnte bei 27 von 28 Studienteilnehmern ein vollständiges bzw. partielles Ansprechen oder eine stabile Erkrankung beobachtet werden, die über 16 Wochen hinweg andauerte. Die Rate des klinischen Nutzens betrug 96,4 % (Tabelle 4-91). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigen somit die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Rate des klinischen Nutzens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II)

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate des klinischen Nutzens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR)

Anfangsdosierung	N	Ereignis n (%)	[95 %-KI] ^a
NAVIGATOR (BLU-285-1101), Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag			
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)^b			
16. November 2018	28	28 (100,0)	[87,7; 100,0]
9. März 2020	28	28 (100,0)	[87,7; 100,0]
<p>Die Rate des klinischen Nutzens ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung, die vier Zyklen (16 Wochen) andauert.</p> <p>a: Zweiseitiger 95 %-KI wurde anhand der exakten Binomialverteilung mittels der Clopper-Person-Methode berechnet.</p> <p>b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>Quelle: Studienbericht BLU-285-1101 (11): Tabelle 14.2.1.3.2, Berechnungen zum Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 9. März 2020 (13): Tabelle 35.2.1.3.2.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Die Sensitivitätsanalyse II untersucht, ob ein Unterschied in der Bewertung der Rate des klinischen Nutzens durch eine Beurteilung anhand der Choi-Kriterien gegenüber der zentralen Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien besteht.

Bei einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich konnte bei allen Studienteilnehmern ein vollständiges bzw. partielles Ansprechen oder eine stabile Erkrankung, die über 16 Wochen hinweg andauerte, beobachtet werden. Die Rate des klinischen Nutzens betrug somit 100,0 % (Tabelle 4-92). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse II bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

VOYAGER***Rate des klinischen Nutzens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien***

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate des klinischen Nutzens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER)

Datenschnitte	N	Ereignis n (%)	[95 %-KI] ^a
VOYAGER (BLU-285-1101), Datenschnitt: 9. März 2020			
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (ITT-Population)^b			
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	7 (100,0)	[59,0; 100,0]
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	2 (33,3)	[4,3; 77,7]
<p>Die Rate des klinischen Nutzens ist definiert als der Anteil an Studienteilnehmern mit einem vollständigem Ansprechen, partiellen Ansprechens oder einer stabilen Erkrankung für mindestens 16 Wochen ab dem Beginn der Randomisierung.</p> <p>a: Zweiseitiger 95 %-KI basierend auf der exakten Binomialverteilung unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode.</p> <p>b: ITT-Population: Alle randomisierten Studienteilnehmer, unabhängig davon, ob sie das Studienmedikament erhalten haben oder nicht.</p> <p>Quelle: Interim-Bericht BLU-285-1303 (VOYAGER) (16): Tabelle 14.2.1.1.1g.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Die Beschreibung des Endpunkts Rate des klinischen Nutzens bezieht sich auf einen Interim-Datenschnitt der VOYAGER-Studie vom 9. März 2020. Die Rate des klinischen Nutzens ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer mit einem vollständigen oder partiellen Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung für mindestens 16 Wochen ab dem Beginn der Randomisierung. Die Rate des klinischen Nutzens wurde durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien bestimmt.

Bei einer Behandlung mit Avapritinib beträgt die Rate des klinischen Nutzens 100,0 % und bei Studienteilnehmern unter Behandlung mit Regorafenib 33,3 % (Tabelle 4-93).

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1 (Studiendesign und Studienpopulation) aufgeführt.

BLU-285-1105***Rate des klinischen Nutzens (zweite Bestätigung des Ansprechstatus teilweise ausstehend) bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (Hauptanalyse)***

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate des klinischen Nutzens (zweite Bestätigung des Ansprechstatus teilweise ausstehend) bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (BLU-285-1105)

Datenschnitte	N	Ereignis n (%)	[95 %-KI] ^a
BLU-285-1105, Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag			
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Efficacy-Population) ^b			
31. März 2020	8	2 (25,0)	[3,2; 65,1]
<p>Die Rate des klinischen Nutzens ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung, die vier Zyklen (16 Wochen) andauert. Die dargestellte Analyse schließt Studienteilnehmer ohne ein zweites bestätigtes Ansprechen (laut mRECIST 1.1-Kriterien notwendig) ein.</p> <p>a: Zweiseitiger 95 %-KI basierend auf der exakten Binomialverteilung unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode.</p> <p>b: Studienteilnehmer bei denen keine Beurteilung nach Behandlungsbeginn vorlag oder Studienteilnehmer, die die Therapie abgebrochen haben wurden aus der Analyse ausgeschlossen (Efficacy-Population).</p> <p>Quelle: Studienbericht der BLU-285-1105 Studie (6, 22).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Die Beschreibung des Endpunkts „Rate des klinischen Nutzens“ bezieht sich auf den Interim-Datenschnitt vom 31. März 2020. Der Endpunkt ist in der Studie BLU-285-1105 definiert als der Anteil der Studienteilnehmer mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung, die vier Zyklen (16 Wochen) andauert. Für die Analyse werden nur solche Studienteilnehmer herangezogen, die mindestens eine Untersuchung nach Behandlungsbeginn abgeschlossen haben oder die Therapie abgebrochen haben (Efficacy-Population, N = 8).

Gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien sind zwei aufeinanderfolgende Bewertungen des Ansprechstatus der Studienteilnehmer notwendig. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten nur wenige Studienteilnehmer den Zeitpunkt der zweiten Tumorbeurteilung nach Baseline erreicht. Unter Berücksichtigung der Studienteilnehmer, bei denen noch eine zweite Bestätigung des Ansprechstatus aussteht, beträgt die Rate des klinischen Nutzens 25 % [95 %-KI: 3,2; 65,1] (Tabelle 4-100). Bei beiden Studienteilnehmern, die ein Ansprechen auf die Therapie mit Avapritinib zeigten, lag die zweite Bestätigung des Ansprechstatus zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht vor (6, 22). Aufgrund der unreifen Datenlage werden diese Ergebnisse nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und hier nur der Vollständigkeit und Transparenz halber dargestellt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1 (Studiendesign und Studienpopulation) aufgeführt.

Sensitivitätsanalyse

Rate des klinischen Nutzens (zweite Bestätigung des Ansprechstatus teilweise ausstehend) bewertet durch Prüfer anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate des klinischen Nutzens (zweite Bestätigung des Ansprechstatus teilweise ausstehend) bewertet durch Prüfer anhand der mRECIST 1.1-Kriterien“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (BLU-285-1105)

Datenschnitte	N	Ereignis n (%)	[95 %-KI] ^a
BLU-285-1105, Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag			
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Efficacy-Population) ^b			
31. März 2020	8	5 (62,5)	[24,5; 91,5]
<p>Die Rate des klinischen Nutzens ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung, die vier Zyklen (16 Wochen) andauert. Die dargestellte Analyse schließt Studienteilnehmer ohne ein zweites bestätigtes Ansprechen (laut mRECIST 1.1-Kriterien notwendig) ein.</p> <p>a: Zweiseitiger 95 %-KI basierend auf der exakten Binomialverteilung unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode.</p> <p>b: Studienteilnehmer bei denen keine Beurteilung nach Behandlungsbeginn vorlag oder Studienteilnehmer, die die Therapie abgebrochen haben wurden aus der Analyse ausgeschlossen (Efficacy-Population).</p> <p>Quelle: Studienbericht der BLU-285-1105 Studie (6, 22).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Bei der Sensitivitätsanalyse I wurde untersucht, ob die Ergebnisse der zentralen Radiologie (Hauptanalyse) durch eine Bewertung durch Prüfer, jeweils anhand der mRECIST 1.1-Kriterien, bestätigt werden kann.

Unter Berücksichtigung der Studienteilnehmer, bei denen noch eine zweite Bestätigung des Ansprechstatus aussteht, beträgt die Rate des klinischen Nutzens 62,5 % [95 %-KI: 24,5; 91,5] (Tabelle 4-76). Bei zwei Studienteilnehmern (25,0 %) lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts bereits die zweite Bestätigung des Ansprechstatus vor (6, 22). Aufgrund der unreifen Datenlage werden diese Ergebnisse nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und hier nur der Vollständigkeit und Transparenz halber dargestellt.

Zusammenfassung

In der NAVIGATOR-Studie konnte bei allen Studienteilnehmern ein klinischer Nutzen [95 %-KI: 87,7; 100,0], bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien; beobachtet werden. Dieses Ergebnis konnte durch Sensitivitätsanalysen bestätigt werden. In der VOYAGER-Studie beträgt die Rate des klinischen Nutzens unter Behandlung mit Avapritinib 100,0 % und bei Studienteilnehmern unter Behandlung mit Regorafenib 33,3 %.

4.3.2.3.3.2.2.5 Rate der Krankheitskontrolle – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-96: Operationalisierung des Endpunkts „Rate der Krankheitskontrolle“

Studie	Operationalisierung
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
NAVIGATOR (BLU-285-1101)	<p>Der Endpunkt wurde operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rate der Krankheitskontrolle bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien • Sensitivitätsanalyse: Rate der Krankheitskontrolle bewertet durch Prüfer durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien • Sensitivitätsanalyse II: Rate der Krankheitskontrolle bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien <p>Die Rate der Krankheitskontrolle ist in der NAVIGATOR-Studie definiert als der Anteil an Studienteilnehmern mit einem vollständigen Ansprechen, partiellen Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung. Die Bewertung erfolgte sowohl durch die unabhängige zentrale Radiologie als auch durch Prüfer (Sensitivitätsanalyse I) gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien. Zusätzlich erfolgte die Bewertung durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II) (27).</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Die erste Erhebung des Endpunkts erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings. Die erste Folgeuntersuchung fand am ersten Tag des dritten Zyklus (C3D1) statt (1 Zyklus = 28 Tage). Anschließend erfolgte die Tumordarstellung alle zwei Zyklen bzw. nach Zyklus 13 alle 3 Zyklen (C16D1, C19D1, etc.) (11).</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Ergebnisse werden für die Safety-Population beschrieben. Beschrieben wird die Rate der Krankheitskontrolle durch die Häufigkeit, den prozentualen Anteil und dem zweiseitigen 95 %-KI basierend auf der exakten Binomialverteilung berechnet mittels der Clopper-Person-Methode.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Rate der Krankheitskontrolle“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
NAVIGATOR (BLU-285-1101)	hoch ^a	nein ^b	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.</p> <p>b: Nicht zutreffend, da es sich bei der eingeschlossenen Studie um eine einarmige nicht randomisierte Studie handelt.</p> <p>Quelle: NAVIGATOR (BLU-285-1101): Studienprotokoll (4), Studienbericht (11), SAP (27), Datenbanken klinischer Studien (60, 61).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

NAVIGATOR

Bei der NAVIGATOR-Studie handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-I-Studie, die gemäß dem 5. Kapitel der VerfO § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt. Aufgrund des einarmigen Studiendesign können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber gemacht werden.

Die Erhebung des Endpunkts „Rate der Krankheitskontrolle“ erfolgte anhand von CT und MRT-Aufnahmen vor Ort idealerweise von derselben Person für jeden Studienteilnehmer und Zeitpunkt. Zudem erfolgte die Beurteilung durch ein unabhängiges gut ausgebildetes Team von Radiologen anhand etablierter Kriterien (mRECIST 1.1-Kriterien und Choi-Kriterien). Die verwendeten mRECIST 1.1-Kriterien bzw. die Choi-Kriterien ermöglichen eine objektive Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung spezifisch bezogen auf das Anwendungsgebiet GIST und sind im Anwendungsgebiet angesehen (32, 39, 40). Die Beurteilung erfolgte jeweils verblindet durch zwei Gutachter gleichzeitig und idealerweise bei der Folgeuntersuchung anhand derselben Methode wie zum Zeitpunkt des Screenings. Lagen Konflikte vor, wurde ein dritter unabhängiger Radiologe eingeschaltet (11, 66). ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll (4), der Studienbericht (11), der SAP (27) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (60, 61) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Die Erhebung des Endpunkts ist somit als valide und das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig zu bewerten.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

NAVIGATOR

Rate der Krankheitskontrolle bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (Hauptanalyse)

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate der Krankheitskontrolle bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR)

Datenschnitte	N	Ereignis n (%)	[95 %-KI] ^a
NAVIGATOR (BLU-285-1101), Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag			
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)^b			
16. November 2018	28	28 (100,0)	[87,7; 100,0]
9. März 2020	28	28 (100,0)	[87,7; 100,0]
<p>Die Rate der Krankheitskontrolle ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung. a: Zweiseitiger 95 %-KI wurde anhand der exakten Binomialverteilung mittels der Clopper-Person-Methode berechnet. b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben. Quelle: Studienbericht BLU-285-1101 (11): Tabelle 14.2.1.1.2; Berechnungen zum Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 9. März 2020 (13): Tabelle 35.2.1.1.2. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Die Beschreibung des Endpunkts bezieht sich auf den Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie vom 9. März 2020. Die Rate der Krankheitskontrolle ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung.

Die Rate der Krankheitskontrolle wurde in der NAVIGATOR-Studie durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien bestimmt. Sie beträgt bei einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich 100,0 % [95 %-KI: 87,7; 100,0] (Tabelle 4-98).

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1 (Studiendesign und Studienpopulation) aufgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Rate der Krankheitskontrolle bewertet durch Prüfer/Ärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate der Krankheitskontrolle bewertet durch Prüfer/Ärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR)

Anfangsdosierung	N	Ereignis n (%)	[95 %-KI] ^a
NAVIGATOR (BLU-285-1101), Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag			
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)^b			
16. November 2018	28	28 (100,0)	[87,7; 100,0]
9. März 2020	28	28 (100,0)	[87,7; 100,0]
<p>Die Rate der Krankheitskontrolle ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung.</p> <p>a: Zweiseitiger 95 %-KI wurde anhand der exakten Binomialverteilung mittels der Clopper-Person-Methode berechnet.</p> <p>b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>Quelle: Studienbericht BLU-285-1101 (11): Tabelle 14.2.1.2.2; Berechnungen zum Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 9. März 2020 (13): Tabelle 35.2.1.2.2.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Die Sensitivitätsanalyse I untersucht, ob ein Unterschied in der Bewertung der Rate der Krankheitskontrolle durch die Beurteilung anhand von Prüfer/Ärzten im Vergleich zur zentralen Radiologie entsteht.

Bei einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich konnte eine Rate der Krankheitskontrolle von 100,0 % beobachtet werden. Somit unterscheidet sich die Rate der Krankheitskontrolle, die durch Prüfer/Ärzte bestimmt wurde, nicht von der Rate der Krankheitskontrolle, die von der zentralen Radiologie ermittelt wurde. Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse bestätigt somit das Ergebnis der Hauptanalyse (Tabelle 4-99).

Rate der Krankheitskontrolle bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II)

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate der Krankheitskontrolle bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR)

Anfangsdosierung	N	Ereignis n (%)	[95 %-KI] ^a
NAVIGATOR (BLU-285-1101), Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag			
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)^b			
16. November 2018	28	28 (100,0)	[87,7; 100,0]
9. März 2020	28	28 (100,0)	[87,7; 100,0]
<p>Die Rate der Krankheitskontrolle ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung.</p> <p>a: Zweiseitiger 95 %-KI wurde anhand der exakten Binomialverteilung mittels der Clopper-Person-Methode berechnet.</p> <p>b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>Quelle: Studienbericht BLU-285-1101 (11): Tabelle 14.2.1.3.2; , Berechnungen zum Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 9. März 2020 (13): Tabelle 35.2.1.3.2.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Die Sensitivitätsanalyse II untersucht, ob ein Unterschied zwischen den mRECIST 1.1-Kriterien und den Choi-Kriterien in der Bewertung der Rate der Krankheitskontrolle durch die zentrale Radiologie entsteht.

Die Rate der Krankheitskontrolle beträgt 100,0 % bei Studienteilnehmern mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib pro Tag (Tabelle 4-100). Somit unterscheiden sich die Ergebnisse anhand der beiden Erhebungsmethoden in der Rate der Krankheitskontrolle nicht voneinander und die Daten bestätigen somit das Ergebnis der Hauptanalyse.

Zusammenfassung

In der NAVIGATOR-Studie beträgt die Rate der Krankheitskontrolle, definiert als der Anteil an Studienteilnehmer mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung, 100,0 % [95 %-KI: 87,7; 100,0]. Dies konnte durch Sensitivitätsanalysen bestätigt werden.

4.3.2.3.3.2.3 Krankheitsspezifische Symptomatik und Schwere der Erkrankung – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.2.3.1 Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-101: Operationalisierung des Endpunkts „Symptome gemäß EORTC QLQ-C30“

Studie	Operationalisierung
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
VOYAGER (BLU-285-1303) ^a	<p>Der Endpunkt wurde operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 <p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Onkologie. Der Fragebogen besteht aus 30 Fragen.</p> <p>Der Fragebogen erhebt Fragen zu acht tumorbezogenen Symptomen bzw. Symptomskalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue • Schmerz • Übelkeit und Erbrechen • Dyspnoe • Appetitlosigkeit • Schlaflosigkeit • Verstopfung • Diarrhö <p>Zudem wird erhoben, ob die Studienteilnehmer finanzielle Schwierigkeiten haben.</p> <p>Die anderen Fragen des EORTC QLQ-C30 werden nicht der Nutzendimension Morbidität, sondern der Lebensqualität zugeordnet. Der detaillierte Fragebogen ist in Tabelle 4-11 dargestellt.</p> <p>Der Fragebogen beinhaltet eine 4-Punkt-Skala mit Antworten von „überhaupt nicht“ bis „sehr“ für die symptomorientierten Skalen. Ein hoher Score in den Symptomskalen beschreibt einen höheren Schweregrad der Symptome (28). Die Analyse umfasst nur die Studienteilnehmer der ITT-Population, bei denen eine Baseline-Bewertung des Endpunktes vorliegt. Die Ergebnisse der Skalen werden linear in Punkte zwischen 0 und 100 transformiert. Ein hoher Score in den Symptomskalen beschreibt einen höheren Schweregrad der Symptome (28). Aufgrund der geringen Patientenzahl in beiden Behandlungsarmen werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie ausschließlich deskriptiv dargestellt.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Alle Fragebögen wurden zur Baseline und an Tag 1 (\pm 2 Tage) jedes Behandlungszyklus erhoben. Ab Zyklus 7 wurden die Fragebögen nur noch an jeden zweiten und somit ungeraden Zyklus erhoben. Die Erhebung ist zum Behandlungsende nicht erforderlich. Nach einem Cross-Over von einer Behandlung mit Regorafenib zu einer Behandlung mit Avapritinib wurde der Fragebogen nicht mehr erhoben (5).</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population. Die Skalenwerte werden deskriptiv für Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten dargestellt. Die Darstellung erfolgt für jeden Therapiearm zu Baseline und Woche 4, 8, 12, 16, 24, 32,</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Operationalisierung
	36, 40, 44, 48, 52, 56, 60 und 64 als Mittelwert mit Standardabweichung. Zusätzlich wird jeweils die mittlere Veränderung zu Baseline dargestellt.
	a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptome gemäß EORTC QLQ-C30“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
VOYAGER (BLU-285-1303) ^a	niedrig	nein ^b	ja	ja	ja	niedrig
a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.						
b: Eine Verblindung der Studie war aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile und der damit verbundenen Dosisanpassung nicht möglich.						
Quelle: VOYAGER (BLU-285-1303): Studienprotokoll (5), SAP (28), Datenbank klinischer Studien (21, 57-59).						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

VOYAGER

Bei der Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand nicht statt. Im Rahmen der VOYAGER-Studie ist eine effektive Verblindung aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungen der Behandlung mit Avapritinib und Regorafenib nicht möglich. Darüber hinaus erfordert das Auftreten von Nebenwirkungen ggf. Dosisanpassungen, die zwischen Avapritinib und Regorafenib sehr unterschiedlich sind. Um eine optimale Patientenversorgung zu gewährleisten ist es somit erforderlich, dass der Arzt über das eingesetzte Arzneimittel informiert ist. Um eine Verzerrung durch die fehlende Verblindung zu vermeiden, wurde in der Studie ein IDMC eingesetzt (5).

Der EORTC QLQ-C30 ist ein validierter Fragebogen, der von der EORTC Quality of Life Group speziell für die Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten entwickelt wurde (<https://qol.eortc.org/questionnaire/eortc-qlq-c30/>). In der VOYAGER-Studie wurde der EORTC QLQ-C30 von den Studienteilnehmern selbständig bis zum Ende der Studie erhoben und unterliegt keiner subjektiven Interpretation. Daher kann die Erhebung des Endpunkts als valide betrachtet werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll (5), der Studienbericht (16), der SAP (28) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (21, 57-59) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Die Erhebung des Endpunkts ist somit als valide und das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig zu bewerten.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

VOYAGER

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptome gemäß EORTC QLQ-C30“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER)

	Avapritinib (300 mg/Tag)				Regorafenib (160 mg/Tag)			
	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)
VOYAGER (BLU-285-1303) ^a, Datenschnitt: 9. März 2020								
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (ITT-Population) ^b								
Baseline								
Fatigue	7/7 (100,0)	19,0 (33,16)	-	-	5/6 (83,3)	15,6 (18,59)	-	-
Übelkeit und Erbrechen	7/7 (100,0)	0,0 (0,00)	-	-	5/6 (83,3)	16,7 (20,41)	-	-
Schmerz	7/7 (100,0)	9,5 (25,20)	-	-	5/6 (83,3)	13,3 (13,94)	-	-
Dyspnoe	7/7 (100,0)	14,3 (26,23)	-	-	5/6 (83,3)	13,3 (18,26)	-	-
Schlaflosigkeit	7/7 (100,0)	9,5 (16,27)	-	-	5/6 (83,3)	26,7 (27,89)	-	-
Appetitlosigkeit	7/7 (100,0)	0,0 (0,00)	-	-	5/6 (83,3)	26,7 (43,46)	-	-
Verstopfung	7/7 (100,0)	9,5 (16,27)	-	-	5/6 (83,3)	20,0 (29,81)	-	-
Diarrhö	7/7 (100,0)	14,3 (26,23)	-	-	5/6 (83,3)	6,7 (14,91)	-	-
finanzielle Schwierigkeiten	7/7 (100,0)	4,8 (12,60)	-	-	5/6 (83,3)	20,0 (29,81)	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Avapritinib (300 mg/Tag)				Regorafenib (160 mg/Tag)			
	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)
Woche 4								
Fatigue	7/7 (100,0)	22,2 (24,00)	7/7 (100,0)	3,2 (16,62)	5/6 (83,3)	42,2 (22,77)	4/6 (66,7)	22,2 (9,07)
Übelkeit und Erbrechen	7/7 (100,0)	19,0 (22,42)	7/7 (100,0)	19,0 (22,42)	5/6 (83,3)	23,3 (27,89)	4/6 (66,7)	4,2 (15,96)
Schmerz	7/7 (100,0)	2,4 (6,30)	7/7 (100,0)	-7,1 (18,90)	5/6 (83,3)	40,0 (22,36)	4/6 (66,7)	25,0 (21,52)
Dyspnoe	7/7 (100,0)	4,8 (12,60)	7/7 (100,0)	-9,5 (25,20)	5/6 (83,3)	13,3 (29,81)	4/6 (66,7)	8,3 (16,67)
Schlaflosigkeit	7/7 (100,0)	14,3 (17,82)	7/7 (100,0)	4,8 (23,00)	5/6 (83,3)	26,7 (27,89)	4/6 (66,7)	0,0 (0,00)
Appetitlosigkeit	7/7 (100,0)	9,5 (16,27)	7/7 (100,0)	9,5 (16,27)	5/6 (83,3)	26,7 (36,51)	4/6 (66,7)	8,3 (41,94)
Verstopfung	7/7 (100,0)	4,8 (12,60)	7/7 (100,0)	-4,8 (12,60)	5/6 (83,3)	26,7 (27,89)	4/6 (66,7)	0,0 (27,22)
Diarrhö	7/7 (100,0)	19,0 (26,23)	7/7 (100,0)	4,8 (35,63)	5/6 (83,3)	13,3 (18,26)	4/6 (66,7)	0,0 (0,00)
finanzielle Schwierigkeiten	7/7 (100,0)	9,5 (16,27)	7/7 (100,0)	4,8 (12,60)	5/6 (83,3)	26,7 (27,89)	4/6 (66,7)	0,0 (0,00)
Woche 8								
Fatigue	6/7 (85,7)	25,9 (19,46)	6/7 (85,7)	3,7 (45,36)	4/6 (66,7)	30,6 (26,25)	3/6 (50,0)	14,8 (16,97)
Übelkeit und Erbrechen	6/7 (85,7)	8,3 (13,94)	6/7 (85,7)	8,3 (13,94)	4/6 (66,7)	4,2 (8,33)	3/6 (50,0)	-11,1 (9,62)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Avapritinib (300 mg/Tag)				Regorafenib (160 mg/Tag)			
	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)
Schmerz	6/7 (85,7)	2,8 (6,80)	6/7 (85,7)	-8,3 (29,34)	4/6 (66,7)	29,2 (15,96)	3/6 (50,0)	22,2 (25,46)
Dyspnoe	6/7 (85,7)	5,6 (13,61)	6/7 (85,7)	-11,1 (27,22)	4/6 (66,7)	8,3 (16,67)	3/6 (50,0)	0,0 (0,00)
Schlaflosigkeit	6/7 (85,7)	22,2 (27,22)	6/7 (85,7)	11,1 (27,22)	4/6 (66,7)	8,3 (16,67)	3/6 (50,0)	0,0 (0,00)
Appetitlosigkeit	6/7 (85,7)	16,7 (27,89)	6/7 (85,7)	16,7 (27,89)	4/6 (66,7)	33,3 (27,22)	3/6 (50,0)	33,3 (33,33)
Verstopfung	6/7 (85,7)	5,6 (13,61)	6/7 (85,7)	-5,6 (13,61)	4/6 (66,7)	8,3 (16,67)	3/6 (50,0)	0,0 (0,00)
Diarrhö	6/7 (85,7)	5,6 (13,61)	6/7 (85,7)	-11,1 (17,21)	4/6 (66,7)	25,0 (16,67)	3/6 (50,0)	11,1 (19,25)
finanzielle Schwierigkeiten	6/7 (85,7)	5,6 (13,61)	6/7 (85,7)	5,6 (13,61)	4/6 (66,7)	16,7 (19,25)	3/6 (50,0)	0,0 (0,00)
Woche 12								
Fatigue	7/7 (100,0)	20,6 (18,62)	7/7 (100,0)	1,6 (44,18)	1/6 (16,7)	22,2 (n. b.)	1/6 (16,7)	22,2 (n. b.)
Übelkeit und Erbrechen	7/7 (100,0)	2,4 (6,30)	7/7 (100,0)	2,4 (6,30)	1/6 (16,7)	0,0 (n. b.)	1/6 (16,7)	0,0 (n. b.)
Schmerz	7/7 (100,0)	2,4 (6,30)	7/7 (100,0)	-7,1 (26,97)	1/6 (16,7)	0,0 (n. b.)	1/6 (16,7)	0,0 (n. b.)
Dyspnoe	7/7 (100,0)	0,0 (0,00)	7/7 (100,0)	-14,3 (26,23)	1/6 (16,7)	0,0 (n. b.)	1/6 (16,7)	0,0 (n. b.)
Schlaflosigkeit	7/7 (100,0)	19,0 (26,23)	7/7 (100,0)	9,5 (31,71)	1/6 (16,7)	0,0 (n. b.)	1/6 (16,7)	0,0 (n. b.)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Avapritinib (300 mg/Tag)				Regorafenib (160 mg/Tag)			
	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)
Appetitlosigkeit	7/7 (100,0)	9,5 (25,20)	7/7 (100,0)	9,5 (25,20)	1/6 (16,7)	33,3 (n. b.)	1/6 (16,7)	33,3 (n. b.)
Verstopfung	7/7 (100,0)	4,8 (12,60)	7/7 (100,0)	-4,8 (23,00)	1/6 (16,7)	0,0 (n. b.)	1/6 (16,7)	0,0 (n. b.)
Diarrhö	7/7 (100,0)	9,5 (16,27)	7/7 (100,0)	-4,8 (23,00)	1/6 (16,7)	0,0 (n. b.)	1/6 (16,7)	0,0 (n. b.)
finanzielle Schwierigkeiten	7/7 (100,0)	9,5 (25,20)	7/7 (100,0)	4,8 (12,60)	1/6 (16,7)	0,0 (n. b.)	1/6 (16,7)	0,0 (n. b.)
Woche 16								
Fatigue	7/7 (100,0)	17,5 (14,14)	7/7 (100,0)	-1,6 (31,71)	2/6 (33,3)	27,8 (7,86)	2/6 (33,3)	27,8 (7,86)
Übelkeit und Erbrechen	7/7 (100,0)	11,9 (12,60)	7/7 (100,0)	11,9 (12,60)	2/6 (33,3)	8,3 (11,79)	2/6 (33,3)	0,0 (0,00)
Schmerz	7/7 (100,0)	7,1 (13,11)	7/7 (100,0)	-2,4 (31,07)	2/6 (33,3)	33,3 (23,57)	2/6 (33,3)	33,3 (23,57)
Dyspnoe	7/7 (100,0)	4,8 (12,60)	7/7 (100,0)	-9,5 (25,20)	2/6 (33,3)	0,0 (0,00)	2/6 (33,3)	0,0 (0,00)
Schlaflosigkeit	7/7 (100,0)	23,8 (25,20)	7/7 (100,0)	14,3 (26,23)	2/6 (33,3)	33,3 (47,14)	2/6 (33,3)	16,7 (23,57)
Appetitlosigkeit	7/7 (100,0)	9,5 (16,27)	7/7 (100,0)	9,5 (16,27)	2/6 (33,3)	66,7 (47,14)	2/6 (33,3)	66,7 (47,14)
Verstopfung	7/7 (100,0)	4,8 (12,60)	7/7 (100,0)	-4,8 (12,60)	2/6 (33,3)	33,3 (47,14)	2/6 (33,3)	33,3 (47,14)
Diarrhö	7/7 (100,0)	19,0 (26,23)	7/7 (100,0)	4,8 (23,00)	2/6 (33,3)	33,3 (47,14)	2/6 (33,3)	33,3 (47,14)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Avapritinib (300 mg/Tag)				Regorafenib (160 mg/Tag)			
	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)
finanzielle Schwierigkeiten	7/7 (100,0)	9,5 (25,20)	7/7 (100,0)	4,8 (12,60)	2/6 (33,3)	16,7 (23,57)	2/6 (33,3)	16,7 (23,57)
Woche 24								
Fatigue	6/7 (85,7)	11,1 (17,21)	6/7 (85,7)	-11,1 (39,13)	2/6 (33,3)	33,3 (0,00)	2/6 (33,3)	33,3 (0,00)
Übelkeit und Erbrechen	6/7 (85,7)	5,6 (8,61)	6/7 (85,7)	5,6 (8,61)	2/6 (33,3)	8,3 (11,79)	2/6 (33,3)	0,0 (0,00)
Schmerz	6/7 (85,7)	2,8 (6,80)	6/7 (85,7)	-8,3 (29,34)	2/6 (33,3)	58,3 (35,36)	2/6 (33,3)	58,3 (35,36)
Dyspnoe	6/7 (85,7)	0,0 (0,00)	6/7 (85,7)	-11,1 (27,22)	2/6 (33,3)	0,0 (0,00)	2/6 (33,3)	0,0 (0,00)
Schlaflosigkeit	6/7 (85,7)	27,8 (44,31)	6/7 (85,7)	22,2 (40,37)	2/6 (33,3)	16,7 (23,57)	2/6 (33,3)	0,0 (0,00)
Appetitlosigkeit	6/7 (85,7)	5,6 (13,61)	6/7 (85,7)	5,6 (13,61)	2/6 (33,3)	33,3 (47,14)	2/6 (33,3)	33,3 (47,14)
Verstopfung	6/7 (85,7)	5,6 (13,61)	6/7 (85,7)	-5,6 (13,61)	2/6 (33,3)	16,7 (23,57)	2/6 (33,3)	16,7 (23,57)
Diarrhö	6/7 (85,7)	16,7 (27,89)	6/7 (85,7)	0,0 (36,51)	2/6 (33,3)	16,7 (23,57)	2/6 (33,3)	16,7 (23,57)
finanzielle Schwierigkeiten	6/7 (85,7)	11,1 (27,22)	6/7 (85,7)	5,6 (13,61)	2/6 (33,3)	16,7 (23,57)	2/6 (33,3)	16,7 (23,57)
Woche 32								
Fatigue	5/7 (71,4)	24,4 (22,77)	5/7 (71,4)	15,6 (23,04)	2/6 (33,3)	11,1 (15,71)	2/6 (33,3)	11,1 (15,71)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Avapritinib (300 mg/Tag)				Regorafenib (160 mg/Tag)			
	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)
Übelkeit und Erbrechen	5/7 (71,4)	23,3 (34,56)	5/7 (71,4)	23,3 (34,56)	2/6 (33,3)	0,0 (0,00)	2/6 (33,3)	-8,3 (11,79)
Schmerz	5/7 (71,4)	3,3 (7,45)	5/7 (71,4)	3,3 (7,45)	2/6 (33,3)	16,7 (23,57)	2/6 (33,3)	16,7 (23,57)
Dyspnoe	5/7 (71,4)	0,0 (0,00)	5/7 (71,4)	-6,7 (14,91)	2/6 (33,3)	0,0 (0,00)	2/6 (33,3)	0,0 (0,00)
Schlaflosigkeit	5/7 (71,4)	33,3 (23,57)	5/7 (71,4)	20,0 (18,26)	2/6 (33,3)	16,7 (23,57)	2/6 (33,3)	0,0 (0,00)
Appetitlosigkeit	5/7 (71,4)	26,7 (27,89)	5/7 (71,4)	26,7 (27,89)	2/6 (33,3)	50,0 (23,57)	2/6 (33,3)	50,0 (23,57)
Verstopfung	5/7 (71,4)	6,7 (14,91)	5/7 (71,4)	0,0 (23,57)	2/6 (33,3)	16,7 (23,57)	2/6 (33,3)	16,7 (23,57)
Diarrhö	5/7 (71,4)	40,0 (43,46)	5/7 (71,4)	26,7 (27,89)	2/6 (33,3)	0,0 (0,00)	2/6 (33,3)	0,0 (0,00)
finanzielle Schwierigkeiten	5/7 (71,4)	13,3 (18,26)	5/7 (71,4)	6,7 (14,91)	2/6 (33,3)	16,7 (23,57)	2/6 (33,3)	16,7 (23,57)
Woche 36								
Fatigue	1/7 (14,3)	33,3 (n. b.)	1/7 (14,3)	-55,6 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Übelkeit und Erbrechen	1/7 (14,3)	16,7 (n. b.)	1/7 (14,3)	-16,7 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Schmerz	1/7 (14,3)	33,3 (n. b.)	1/7 (14,3)	-33,3 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Dyspnoe	1/7 (14,3)	33,3 (n. b.)	1/7 (14,3)	-33,3 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Avapritinib (300 mg/Tag)				Regorafenib (160 mg/Tag)			
	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)
Schlaflosigkeit	1/7 (14,3)	33,3 (n. b.)	1/7 (14,3)	33,3 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Appetitlosigkeit	1/7 (14,3)	0,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	0,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Verstopfung	1/7 (14,3)	0,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	0,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Diarrhö	1/7 (14,3)	0,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	0,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
finanzielle Schwierigkeiten	1/7 (14,3)	0,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	0,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Woche 40								
Fatigue	3/7 (42,9)	22,2 (19,25)	3/7 (42,9)	7,4 (6,42)	2/6 (33,3)	22,2 (15,71)	2/6 (33,3)	22,2 (15,71)
Übelkeit und Erbrechen	3/7 (42,9)	5,6 (9,62)	3/7 (42,9)	5,6 (9,62)	2/6 (33,3)	8,3 (11,79)	2/6 (33,3)	0,0 (0,00)
Schmerz	3/7 (42,9)	0,0 (0,00)	3/7 (42,9)	0,0 (0,00)	2/6 (33,3)	25,0 (11,79)	2/6 (33,3)	25,0 (11,79)
Dyspnoe	3/7 (42,9)	0,0 (0,00)	3/7 (42,9)	0,0 (0,00)	2/6 (33,3)	0,0 (0,00)	2/6 (33,3)	0,0 (0,00)
Schlaflosigkeit	3/7 (42,9)	11,1 (19,25)	3/7 (42,9)	0,0 (0,00)	2/6 (33,3)	16,7 (23,57)	2/6 (33,3)	0,0 (0,00)
Appetitlosigkeit	3/7 (42,9)	22,2 (19,25)	3/7 (42,9)	22,2 (19,25)	2/6 (33,3)	50,0 (23,57)	2/6 (33,3)	50,0 (23,57)
Verstopfung	3/7 (42,9)	11,1 (19,25)	3/7 (42,9)	0,0 (33,33)	2/6 (33,3)	16,7 (23,57)	2/6 (33,3)	16,7 (23,57)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Avapritinib (300 mg/Tag)				Regorafenib (160 mg/Tag)			
	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)
Diarrhö	3/7 (42,9)	11,1 (19,25)	3/7 (42,9)	-11,1 (19,25)	2/6 (33,3)	33,3 (0,00)	2/6 (33,3)	33,3 (0,00)
finanzielle Schwierigkeiten	3/7 (42,9)	0,0 (0,00)	3/7 (42,9)	0,0 (0,00)	2/6 (33,3)	16,7 (23,57)	2/6 (33,3)	16,7 (23,57)
Woche 44								
Fatigue	1/7 (14,3)	33,3 (n. b.)	1/7 (14,3)	-55,6 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Übelkeit und Erbrechen	1/7 (14,3)	0,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	0,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Schmerz	1/7 (14,3)	33,3 (n. b.)	1/7 (14,3)	-33,3 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Dyspnoe	1/7 (14,3)	0,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	-66,7 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Schlaflosigkeit	1/7 (14,3)	0,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	0,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Appetitlosigkeit	1/7 (14,3)	0,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	0,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Verstopfung	1/7 (14,3)	0,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	0,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Diarrhö	1/7 (14,3)	0,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	0,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
finanzielle Schwierigkeiten	1/7 (14,3)	33,3 (n. b.)	1/7 (14,3)	33,3 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Avapritinib (300 mg/Tag)				Regorafenib (160 mg/Tag)			
	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)
Woche 48								
Fatigue	3/7 (42,9)	29,6 (27,96)	3/7 (42,9)	14,8 (23,13)	2/6 (33,3)	11,1 (15,71)	2/6 (33,3)	11,1 (15,71)
Übelkeit und Erbrechen	3/7 (42,9)	11,1 (19,25)	3/7 (42,9)	11,1 (19,25)	2/6 (33,3)	0,0 (0,00)	2/6 (33,3)	-8,3 (11,79)
Schmerz	3/7 (42,9)	11,1 (19,25)	3/7 (42,9)	11,1 (19,25)	2/6 (33,3)	0,0 (0,00)	2/6 (33,3)	0,0 (0,00)
Dyspnoe	3/7 (42,9)	11,1 (19,25)	3/7 (42,9)	11,1 (19,25)	2/6 (33,3)	0,0 (0,00)	2/6 (33,3)	0,0 (0,00)
Schlaflosigkeit	3/7 (42,9)	22,2 (19,25)	3/7 (42,9)	11,1 (19,25)	2/6 (33,3)	16,7 (23,57)	2/6 (33,3)	0,0 (0,00)
Appetitlosigkeit	3/7 (42,9)	22,2 (19,25)	3/7 (42,9)	22,2 (19,25)	2/6 (33,3)	16,7 (23,57)	2/6 (33,3)	16,7 (23,57)
Verstopfung	3/7 (42,9)	11,1 (19,25)	3/7 (42,9)	0,0 (33,33)	2/6 (33,3)	16,7 (23,57)	2/6 (33,3)	16,7 (23,57)
Diarrhö	3/7 (42,9)	11,1 (19,25)	3/7 (42,9)	-11,1 (19,25)	2/6 (33,3)	0,0 (0,00)	2/6 (33,3)	0,0 (0,00)
finanzielle Schwierigkeiten	3/7 (42,9)	11,1 (19,25)	3/7 (42,9)	11,1 (19,25)	2/6 (33,3)	16,7 (23,57)	2/6 (33,3)	16,7 (23,57)
Woche 52								
Fatigue	1/7 (14,3)	33,3 (n. b.)	1/7 (14,3)	-55,6 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Übelkeit und Erbrechen	1/7 (14,3)	66,7 (n. b.)	1/7 (14,3)	66,7 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Avapritinib (300 mg/Tag)				Regorafenib (160 mg/Tag)			
	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)
Schmerz	1/7 (14,3)	16,7 (n. b.)	1/7 (14,3)	-50,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Dyspnoe	1/7 (14,3)	0,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	-66,7 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Schlaflosigkeit	1/7 (14,3)	0,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	0,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Appetitlosigkeit	1/7 (14,3)	33,3 (n. b.)	1/7 (14,3)	33,3 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Verstopfung	1/7 (14,3)	0,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	0,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Diarrhö	1/7 (14,3)	66,7 (n. b.)	1/7 (14,3)	66,7 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
finanzielle Schwierigkeiten	1/7 (14,3)	0,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	0,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Woche 56								
Fatigue	0/7 (0,0)	-	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	33,3 (n. b.)	1/6 (16,7)	33,3 (n. b.)
Übelkeit und Erbrechen	0/7 (0,0)	-	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	16,7 (n. b.)	1/6 (16,7)	0,0 (n. b.)
Schmerz	0/7 (0,0)	-	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	33,3 (n. b.)	1/6 (16,7)	33,3 (n. b.)
Dyspnoe	0/7 (0,0)	-	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	0,0 (n. b.)	1/6 (16,7)	0,0 (n. b.)
Schlaflosigkeit	0/7 (0,0)	-	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	33,3 (n. b.)	1/6 (16,7)	0,0 (n. b.)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Avapritinib (300 mg/Tag)				Regorafenib (160 mg/Tag)			
	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)
Appetitlosigkeit	0/7 (0,0)	-	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	66,7 (n. b.)	1/6 (16,7)	66,7 (n. b.)
Verstopfung	0/7 (0,0)	-	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	33,3 (n. b.)	1/6 (16,7)	33,3 (n. b.)
Diarrhö	0/7 (0,0)	-	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	0,0 (n. b.)	1/6 (16,7)	0,0 (n. b.)
finanzielle Schwierigkeiten	0/7 (0,0)	-	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	0,0 (n. b.)	1/6 (16,7)	0,0 (n. b.)
Woche 60								
Fatigue	1/7 (14,3)	44,4 (n. b.)	1/7 (14,3)	-44,4 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Übelkeit und Erbrechen	1/7 (14,3)	33,3 (n. b.)	1/7 (14,3)	33,3 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Schmerz	1/7 (14,3)	16,7 (n. b.)	1/7 (14,3)	-50,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Dyspnoe	1/7 (14,3)	0,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	-66,7 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Schlaflosigkeit	1/7 (14,3)	0,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	0,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Appetitlosigkeit	1/7 (14,3)	33,3 (n. b.)	1/7 (14,3)	33,3 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Verstopfung	1/7 (14,3)	0,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	0,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Diarrhö	1/7 (14,3)	66,7 (n. b.)	1/7 (14,3)	66,7 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Avapritinib (300 mg/Tag)				Regorafenib (160 mg/Tag)			
	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)
finanzielle Schwierigkeiten	1/7 (14,3)	0,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	0,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Woche 64								
Fatigue	0/7 (0,0)	-	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	33,3 (n. b.)	1/6 (16,7)	33,3 (n. b.)
Übelkeit und Erbrechen	0/7 (0,0)	-	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	16,7 (n. b.)	1/6 (16,7)	0,0 (n. b.)
Schmerz	0/7 (0,0)	-	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	33,3 (n. b.)	1/6 (16,7)	33,3 (n. b.)
Dyspnoe	0/7 (0,0)	-	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	0,0 (n. b.)	1/6 (16,7)	0,0 (n. b.)
Schlaflosigkeit	0/7 (0,0)	-	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	33,3 (n. b.)	1/6 (16,7)	0,0 (n. b.)
Appetitlosigkeit	0/7 (0,0)	-	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	66,7 (n. b.)	1/6 (16,7)	66,7 (n. b.)
Verstopfung	0/7 (0,0)	-	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	33,3 (n. b.)	1/6 (16,7)	33,3 (n. b.)
Diarrhö	0/7 (0,0)	-	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	0,0 (n. b.)	1/6 (16,7)	0,0 (n. b.)
finanzielle Schwierigkeiten	0/7 (0,0)	-	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	33,3 (n. b.)	1/6 (16,7)	33,3 (n. b.)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Avapritinib (300 mg/Tag)				Regorafenib (160 mg/Tag)			
	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)
<p>Der Fragebogen beinhaltet eine 4-Punkt-Skala mit Antworten von „überhaupt nicht“ bis „sehr“ für die symptomorientierten Skalen. Ein hoher Score in den Symptomskalen beschreibt einen höheren Schweregrad der Symptome. Die Analyse umfasst nur die Studienteilnehmer der ITT-Population, bei denen eine Baseline-Bewertung des Endpunktes vorliegt. Die Ergebnisse der Skalen werden linear in Punkte zwischen 0 und 100 transformiert. Ein hoher Score in den Symptomskalen beschreibt einen höheren Schweregrad der Symptome.</p> <p>a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.</p> <p>b: ITT-Population: Alle randomisierten Studienteilnehmer, unabhängig davon, ob sie das Studienmedikament erhalten haben oder nicht.</p> <p>Quelle: Interim-Bericht BLU-285-1303 (VOYAGER) (16): Tabelle 35.2.5.1.1.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>								

Die Beschreibung des Endpunkts bezieht sich auf einen Interim-Datenschnitt der VOYAGER-Studie vom 9. März 2020. Die VOYAGER-Studie ist noch laufend. Zum Zeitpunkt des Interim-Datenschnitts betrug die Spanne der medianen Behandlungszeit unter Avapritinib 24,7 bis 63,6 Wochen und unter Behandlung mit Regorafenib 3,9 bis 63,9 Wochen. Aus diesem Grund beziehen sich die folgenden Angaben zum allgemeinen Gesundheitszustand auf den Zeitraum von Baseline bis Woche 24, der minimalen Behandlungszeit unter Behandlung mit Avapritinib. Ein hoher Score in den Symptomskalen (Skala: 1 – 100) beschreibt einen höheren Schweregrad der Symptome.

Studienteilnehmer unter Behandlung mit Avapritinib berichteten in den ersten 12 Wochen über keine ausgeprägte Veränderung des Symptoms Fatigue. Die Mittelwerte der Symptomskala Fatigue lagen bei 19,0 bis 25,9 Punkten. Die Bewertung verbesserte sich zu Woche 16 sowie Woche 24 im Vergleich zu Baseline im Mittel um bis zu 11 Punkte. Im Vergleich dazu verschlechterte sich die Bewertung der Symptomskala unter Behandlung mit Regorafenib bereits zu Woche 4 und auch im weiteren Verlauf berichteten die Studienteilnehmer stets eine Verschlechterung der Symptomatik (Tabelle 4-103).

Für das Symptom Übelkeit und Erbrechen berichteten Studienteilnehmer unter Behandlung mit Avapritinib in den ersten 24 Wochen im Vergleich zu Baseline eine Verschlechterung der Symptome, was sich in der Symptomskala mit einer Verschlechterung zwischen 2,4 und 19,0 Punkten widerspiegelt. Zu Baseline berichtete keiner der Patienten über Übelkeit oder Erbrechen. Unter Behandlung mit Regorafenib bewerteten die Studienteilnehmer das Symptom als konstant, wobei im Mittel eine Verbesserung zu Woche 8 berichtet wurde (Tabelle 4-103).

Für das Symptom Schmerz zeigte sich unter Behandlung mit Avapritinib von Baseline bis zu Woche 24 anhand der Skalenwerte stets eine Verbesserung der Symptomatik um bis zu 8,3 Punkte. Im Gegensatz dazu berichteten Studienteilnehmer unter Behandlung mit Regorafenib bereits zu Woche 4 über eine deutliche Verschlechterung der Symptomatik, was sich in der Symptomskala mit einer Verschlechterung um 25 Punkte im Vergleich zu Baseline zeigte (Tabelle 4-103).

Unter Behandlung mit Avapritinib berichteten die Studienteilnehmer bezüglich des Symptoms Dyspnoe von Baseline bis zu Woche 24 im Mittel stets eine Verbesserung der Symptomatik, was sich auf der Symptomskala mit einer Verbesserung von bis zu 14,3 Punkten zeigte. Unter Behandlung mit Regorafenib hingegen verschlechterte sich laut der Symptomskala der Schweregrad der Dyspnoe zu Woche 4 um 8,3 Punkte und blieb danach konstant im Vergleich zu Baseline (Tabelle 4-103).

Für das Symptom Schlaflosigkeit wurde von den Studienteilnehmern unter Behandlung mit Avapritinib eine Verschlechterung des Symptoms berichtet. Unter Behandlung mit Regorafenib bewerteten die Studienteilnehmer die Schwere des Symptoms zu Beginn als konstant (Tabelle 4-103).

Für das Symptom Appetitlosigkeit berichteten sowohl Studienteilnehmer unter Behandlung mit Avapritinib als auch unter Regorafenib über eine Verschlechterung der Symptomatik. Im Vergleich zu Avapritinib wurde unter Behandlung mit Regorafenib, bewertet anhand der Symptomskala, jedoch eine deutlich ausgeprägtere Verschlechterung unter Behandlung mit Regorafenib berichtet (Tabelle 4-103).

Für das Symptom Verstopfung wurde von den Studienteilnehmern im Mittel eine Verbesserung von Baseline bis zu Woche 24 berichtet, was sich in der Symptomskala als eine Verbesserung um ca. fünf Punkte zeigte. Unter Behandlung mit Regorafenib bewerteten die Studienteilnehmer die Schwere des Symptoms als konstant (Tabelle 4-103).

Die Symptomskala des Symptoms Diarrhö blieb unter Behandlung mit Avapritinib konstant bzw. verbesserte sich zu Woche 8 und 12 im Vergleich zu Baseline. Unter Behandlung mit Regorafenib zeigte sich zunächst anhand der Symptomskala zu Woche 4 keine Veränderung, zur Woche 8 kam es dann jedoch zu einer Verschlechterung der Symptomatik (Tabelle 4-103).

Die finanziellen Schwierigkeiten der Studienteilnehmer wurden von den Studienteilnehmern unter Behandlung mit Avapritinib als im Mittel leicht verschlechtert bewertet. Unter Behandlung mit Regorafenib blieb die Bewertung zu Beginn konstant.

Zusammenfassung

Unter Behandlung mit Avapritinib berichteten die Studienteilnehmer im Hinblick auf die Symptome Schmerz, Dyspnoe, und Verstopfung von Baseline bis Woche 24 von einer anhaltenden Verbesserung der Symptomatik, während Studienteilnehmer unter Behandlung mit Regorafenib für kein Symptom eine konstante Verbesserung feststellen konnten. Zudem konnte unter Behandlung mit Avapritinib für Fatigue und Diarrhö auf der Symptomskala zu einigen Zeitpunkten eine Verbesserung festgestellt werden, wobei die Bewertung zu anderen Zeitpunkten konstant blieb. In beiden Symptomskalen zeigte sich unter Behandlung mit Regorafenib hingegen eine Verschlechterung der Bewertung der Symptome. Für die Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit sowie finanzielle Schwierigkeiten berichteten die Studienteilnehmer von einer Verschlechterung der Symptomatik unter Behandlung mit Avapritinib, während Studienteilnehmer unter Behandlung mit Regorafenib zu den meisten Zeitpunkten ihre Symptome als konstant bewerteten. Bezüglich der Appetitlosigkeit berichteten Studienteilnehmer in beiden Behandlungsarmen von einer Verschlechterung der Symptomatik, wobei die Verschlechterung unter Behandlung mit Regorafenib anhand der Skalenwerte als ausgeprägter zu bewerten ist.

4.3.2.3.2.3.2 Abdominalschmerzen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-104: Operationalisierung des Endpunkts „Abdominalschmerzen“

Studie	Operationalisierung
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
VOYAGER (BLU-285-1303) ^a	<p>Der Endpunkt wurde operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> Abdominalschmerzen, bewertet anhand einer numerischen Bewertungsskala (0-10) <p>Abdominalschmerzen werden auf einer numerischen Bewertungsskala von 0-10 durch den Studienteilnehmer selbst eingeschätzt. Null bedeutet „keine Abdominalschmerzen“ und 10 bedeutet „die schlimmsten vorstellbaren Abdominalschmerzen“ (5).</p> <p>Folgende Frage musste anhand der Skala von den Studienteilnehmern beantwortet werden (5): „Markieren Sie die Zahl auf der Skala, die das Ausmaß ihrer durch GIST bedingten Abdominalschmerzen in den letzten 24 Stunden angibt“ Aufgrund der geringen Patientenzahl in beiden Behandlungsarmen werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv dargestellt.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Die Erhebung fand jeweils am ersten Tag von Zyklus 3 (C3D1), Zyklus 4 (C4D1) und Zyklus 5 (C5D1) statt. Ein Zyklus entspricht 28 Tagen. Zudem erfolgte die Erhebung ab Zyklus 7 (C7D1) an jedem ungeraden Zyklus (z. B. C7D1, C9D1, usw.) bis zum Ende der Behandlung. Die Erhebung ist zum Behandlungsende nicht erforderlich. Nach einem Cross-Over von einer Behandlung mit Regorafenib zu einer Behandlung mit Avapritinib wurde der Fragebogen nicht mehr erhoben (5).</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Einschätzung der Abdominalschmerzen wird für jeden Therapiearm zu Baseline und zur Woche 4, 8, 12, 16, 24, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60 und 64 als Mittelwert mit Standardabweichung für die ITT-Population dargestellt. Zudem wird jeweils die Veränderung zu Baseline dargestellt.</p>
<p>a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Abdominalschmerzen“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
VOYAGER (BLU-285-1303) ^a	niedrig	nein ^b	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.</p> <p>b: Eine Verblindung der Studie war aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile und der damit verbundenen Dosisanpassung nicht möglich.</p> <p>Quelle: VOYAGER (BLU-285-1303): Studienprotokoll (5), Studienbericht (16), SAP (28), Datenbank klinischer Studien (21, 57-59).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

VOYAGER

Bei der Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand nicht statt. Im Rahmen der VOYAGER-Studie ist eine effektive Verblindung aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungen der Behandlung mit Avapritinib und Regorafenib nicht möglich. Darüber hinaus erfordert das Auftreten von Nebenwirkungen ggf. Dosisanpassungen, die zwischen Avapritinib und Regorafenib sehr unterschiedlich sind. Um eine optimale Patientenversorgung zu gewährleisten ist es somit erforderlich, dass der Arzt über das eingesetzte Arzneimittel informiert ist. Um eine Verzerrung durch die fehlende Verblindung zu vermeiden, wurde in der Studie ein IDMC eingesetzt (5).

Die Daten zu dem Endpunkt Abdominalschmerz wurden von den Studienteilnehmern selbst erhoben und unterliegen keiner subjektiven Interpretation durch eine zweite Person. Zudem erfolgt die Erhebung der Schmerzintensität zu mehreren Zeitpunkten während der Studie, weshalb die Veränderung der krankheitsbedingten Schmerzen zusätzlich erhoben werden kann. Die Erhebung des Endpunkts kann somit als valide betrachtet werden. In verschiedensten Nutzenbewertungen des G-BA wurden Schmerzskaalen bereits als valide eingeschätzt (41, 43, 44).

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll (5), der Studienbericht (16), der SAP (28) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (21, 57-59) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Die Erhebung des Endpunkts ist somit als valide und das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig zu bewerten.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

VOYAGER

Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt „Abdominalschmerz“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER)

Zeitpunkt	Avapritinib (300 mg/Tag)				Regorafenib (160 mg/Tag)			
	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)
VOYAGER (BLU-285-1303)^a, Datenschnitt: 9. März 2020								
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (ITT-Population)^b								
Baseline	7/7 (100,0)	0,0 (0,00)	-	-	5/6 (83,3)	1,4 (1,95)	-	-
Woche 4	7/7 (100,0)	0,0 (0,00)	7/7 (100,0)	0,0 (0,00)	5/6 (83,3)	2,8 (2,59)	4/6 (66,7)	2,0 (2,16)
Woche 8	6/7 (85,7)	0,3 (0,82)	6/7 (85,7)	0,3 (0,82)	4/6 (66,7)	2,8 (2,50)	3/6 (50,0)	3,0 (3,00)
Woche 12	7/7 (100,0)	0,0 (0,00)	7/7 (100,0)	0,0 (0,00)	1/6 (16,7)	0,0 (n. b.)	1/6 (16,7)	0,0 (n. b.)
Woche 16	7/7 (100,0)	0,9 (1,46)	7/7 (100,0)	0,9 (1,46)	2/6 (33,3)	1,0 (1,41)	2/6 (33,3)	1,0 (1,41)
Woche 24	6/7 (85,7)	0,2 (0,41)	6/7 (85,7)	0,2 (0,41)	2/6 (33,3)	2,5 (3,54)	2/6 (33,3)	2,5 (3,54)
Woche 32	5/7 (71,4)	2,0 (3,46)	5/7 (71,4)	2,0 (3,46)	2/6 (33,3)	1,5 (2,12)	2/6 (33,3)	1,5 (2,12)
Woche 36	1/7 (14,3)	1,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	1,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Woche 40	3/7 (42,9)	1,3 (1,53)	3/7 (42,9)	1,3 (1,53)	2/6 (33,3)	2,0 (2,83)	2/6 (33,3)	2,0 (2,83)
Woche 44	1/7 (14,3)	1,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	1,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Woche 48	3/7 (42,9)	1,0 (1,00)	3/7 (42,9)	1,0 (1,00)	2/6 (33,3)	0,5 (0,71)	2/6 (33,3)	0,5 (0,71)

Zeitpunkt	Avapritinib (300 mg/Tag)				Regorafenib (160 mg/Tag)			
	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)
Woche 52	1/7 (14,3)	1,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	1,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Woche 56	0/7 (0,0)	-	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	4,0 (n. b.)	1/6 (16,7)	4,0 (n. b.)
Woche 60	1/7 (14,3)	6,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	6,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Woche 64	0/7 (0,0)	-	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	7,0 (n. b.)	1/6 (16,7)	7,0 (n. b.)

Abdominalschmerzen werden auf einer numerischen Bewertungsskala von 0 - 10 gemessen.
a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.
b: ITT-Population: Alle randomisierten Studienteilnehmer, unabhängig davon, ob sie das Studienmedikament erhalten haben oder nicht.
Quelle: Interim-Bericht BLU-285-1303 (VOYAGER) (16): Tabelle 35.2.5.2.1.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Beschreibung des Endpunkts bezieht sich auf einen Interim-Datenschnitt der VOYAGER-Studie vom 9. März 2020. Die VOYAGER-Studie ist noch laufend. Zum Zeitpunkt des Interim-Datenschnitts betrug die Spanne der medianen Behandlungszeit unter Avapritinib 24,7 bis 63,6 Wochen und unter Behandlung mit Regorafenib 3,9 bis 63,9 Wochen. Aus diesem Grund beziehen sich die folgenden Angaben zum allgemeinen Gesundheitszustand auf den Zeitraum von Baseline bis Woche 24, der minimalen Behandlungszeit unter Behandlung mit Avapritinib. Abdominalschmerzen wurden auf einer numerischen Bewertungsskala von 0 – 10 durch den Studienteilnehmer selbst eingeschätzt. Eine Bewertung von „0“ entspricht „keinen Abdominalschmerzen“ und eine Bewertung von „10“ entspricht „den schlimmsten vorstellbaren Abdominalschmerzen“.

Studienteilnehmer im Avapritinib-Arm berichteten zu Beginn der Studie nicht über Abdominalschmerzen. Unter Behandlung mit Avapritinib blieb die Bewertung der Abdominalschmerzen bis zur Woche 24 mit einer mittleren Veränderung zu Baseline von 0,0 bis 0,9 Punkten konstant niedrig. Im Regorafenib-Arm betrug der Mittelwert zu Baseline 1,4 Punkte. In den ersten Wochen verschlechterte sich die Bewertung um 2,0 bis 3,0 Punkte (Tabelle 4-106).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Studienteilnehmer unter Behandlung mit Avapritinib über keine Zunahme von Abdominalschmerzen berichteten. Im Gegensatz dazu, bewerteten die Studienteilnehmer unter Behandlung mit Regorafenib bereits zu Beginn der Behandlung über einer Verschlechterung des Symptoms Abdominalschmerzen.

4.3.2.3.2.3.3 Schwere der Erkrankung gemäß PGI-S – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-107: Operationalisierung des Endpunkts „Schwere der Erkrankung gemäß PGI-S“

Studie	Operationalisierung
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
VOYAGER (BLU-285-1303) ^a	<p>Der Endpunkt wurde operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> PGI-S, bewertet durch den Studienteilnehmer <p>Die PGI-S ist eine Ein-Item-Skala, der der die Wahrnehmung von Krankheitssymptomen durch den Studienteilnehmer bewertet wird. dabei entspricht eine Bewertung von „1“ „normal, überhaupt nicht krank“ bis „6“ „schwer krank“.</p> <p>Folgende Frage wird im Rahmen des PGI-S-Fragebogens gestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wenn Sie Ihre Erfahrungen mit GIST insgesamt betrachten, wie krank fühlen Sie sich zum jetzigen Zeitpunkt? <ol style="list-style-type: none"> Normal, überhaupt nicht krank An der Grenze zu krank Leicht krank Mäßig krank Spürbar krank Schwer krank <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Die Erhebung fand jeweils am ersten Tag von Zyklus 3 (C3D1), Zyklus 4 (C4D1) und Zyklus 5 (C5D1) statt. Ein Zyklus entspricht 28 Tagen. Zudem erfolgte die Erhebung ab Zyklus 7 (C7D1) an jedem ungeraden Zyklus (z. B. C7D1, C9D1, usw.) bis zum Ende der Behandlung. Die Erhebung ist zum Behandlungsende nicht erforderlich. Nach einem Cross-Over von einer Behandlung mit Regorafenib zu einer Behandlung mit Avapritinib wurde der Fragebogen nicht mehr erhoben (5).</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Einschätzung der Schwere der Erkrankung gemäß PGI-S wird für jeden Therapiearm zu Baseline und zur Woche 4, 8, 12, 16, 24, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60 und 64 als Mittelwert mit Standardabweichung für die ITT-Population dargestellt. Zudem wird jeweils die Veränderung zu Baseline dargestellt.</p>
<p>a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwere der Erkrankung gemäß PGI-S“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
VOYAGER (BLU-285-1303) ^a	niedrig	nein ^b	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.</p> <p>b: Eine Verblindung der Studie war aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile und der damit verbundenen Dosisanpassung nicht möglich.</p> <p>Quelle: VOYAGER (BLU-285-1303): Studienprotokoll (5), Studienbericht (16), SAP (28), Datenbank klinischer Studien (21, 57-59).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

VOYAGER

Bei der Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand nicht statt. Im Rahmen der VOYAGER-Studie ist eine effektive Verblindung aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungen der Behandlung mit Avapritinib und Regorafenib nicht möglich. Darüber hinaus erfordert das Auftreten von Nebenwirkungen ggf. Dosisanpassungen, die zwischen Avapritinib und Regorafenib sehr unterschiedlich sind. Um eine optimale Patientenversorgung zu gewährleisten ist es somit erforderlich, dass der Arzt über das eingesetzte Arzneimittel informiert ist. Um eine Verzerrung durch die fehlende Verblindung zu vermeiden, wurde in der Studie ein IDMC eingesetzt (5).

Der PGI-S Fragebogen wurde von den Studienteilnehmern selbst beantwortet und unterliegen somit keiner subjektiven Interpretation durch eine weitere Person. Zudem wurde der Fragebogen zu mehreren Zeitpunkten während der Studie erhoben und somit ist eine Verbesserung bzw. Verschlechterung des Schweregrads der Symptome eindeutig feststellbar. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll (5), der Studienbericht (16), der SAP (28) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (21, 57-59) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Die Erhebung des Endpunkts ist somit als valide und das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig zu bewerten.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

VOYAGER

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere der Erkrankung gemäß PGI-S“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER)

Zeitpunkt	Avapritinib (300 mg/Tag)				Regorafenib (160 mg/Tag)			
	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)
VOYAGER (BLU-285-1303)^a, Datenschnitt: 9. März 2020								
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (ITT-Population)^b								
Baseline	7/7 (100,0)	2,4 (1,40)	-	-	5/6 (83,3)	2,2 (1,30)	-	-
Woche 4	7/7 (100,0)	1,9 (1,21)	7/7 (100,0)	-0,6 (0,79)	5/6 (83,3)	3,4 (0,89)	4/6 (66,7)	1,0 (1,41)
Woche 8	6/7 (85,7)	2,0 (1,26)	6/7 (85,7)	-0,7 (1,21)	4/6 (66,7)	3,0 (0,82)	3/6 (50,0)	1,3 (1,53)
Woche 12	7/7 (100,0)	1,9 (1,21)	7/7 (100,0)	-0,6 (1,81)	1/6 (16,7)	1,0 (n. b.)	1/6 (16,7)	0,0 (n. b.)
Woche 16	7/7 (100,0)	2,4 (1,13)	7/7 (100,0)	0,0 (1,41)	2/6 (33,3)	3,0 (1,41)	2/6 (33,3)	2,0 (1,41)
Woche 24	6/7 (85,7)	1,71 (1,21)	6/7 (85,7)	-0,7 (2,07)	2/6 (33,3)	1,5 (0,71)	2/6 (33,3)	0,5 (0,71)
Woche 32	5/7 (71,4)	2,6 (1,67)	5/7 (71,4)	0,8 (0,84)	2/6 (33,3)	2,0 (1,41)	2/6 (33,3)	1,0 (1,41)
Woche 36	1/7 (14,3)	3,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	-2,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Woche 40	3/7 (42,9)	2,7 (0,58)	3/7 (42,9)	1,0 (0,00)	2/6 (33,3)	2,0 (1,41)	2/6 (33,3)	2,0 (1,41)
Woche 44	1/7 (14,3)	2,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	-3,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Woche 48	3/7 (42,9)	2,0 (1,00)	3/7 (42,9)	0,3 (0,58)	2/6 (33,3)	2,0 (0,00)	2/6 (33,3)	1,0 (0,00)
Woche 52	1/7 (14,3)	2,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	-3,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Woche 56	0/7 (0,0)	-	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	4,0 (n. b.)	1/6 (16,7)	3,0 (n. b.)
Woche 60	1/7 (14,3)	4,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	-1,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-

Zeitpunkt	Avapritinib (300 mg/Tag)				Regorafenib (160 mg/Tag)			
	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)
Woche 64	0/7 (0,0)	-	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	3,0 (n. b.)	1/6 (16,7)	2,0 (n. b.)
<p>Die PGI-S ist eine Ein-Item-Skala, der der die Wahrnehmung von Krankheitssymptomen durch den Studienteilnehmer bewertet wird. dabei entspricht eine Bewertung von „1“ „normal, überhaupt nicht krank“ bis „6“ „schwer krank“.</p> <p>a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.</p> <p>b: ITT-Population: Alle randomisierten Studienteilnehmer, unabhängig davon, ob sie das Studienmedikament erhalten haben oder nicht.</p> <p>Quelle: Interim-Bericht BLU-285-1303 (VOYAGER) (16): Tabelle 35.2.5.3.1.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>								

Die Beschreibung des Endpunkts bezieht sich auf einen Interim-Datenschnitt der VOYAGER-Studie vom 9. März 2020. Die VOYAGER-Studie ist noch laufend. Zum Zeitpunkt des Interim-Datenschnitts betrug die Spanne der medianen Behandlungszeit unter Avapritinib 24,7 bis 63,6 Wochen und unter Behandlung mit Regorafenib 3,9 bis 63,9 Wochen. Aus diesem Grund beziehen sich die folgenden Angaben zum allgemeinen Gesundheitszustand auf den Zeitraum von Baseline bis Woche 24, der minimalen Behandlungszeit unter Behandlung mit Avapritinib. Die PGI-S ist eine Ein-Item-Skala, der der die Wahrnehmung von Krankheitssymptomen durch den Studienteilnehmer bewertet wird. dabei entspricht eine Bewertung von „1“ „normal, überhaupt nicht krank“ bis „6“ „schwer krank“.

Studienteilnehmer im Avapritinib-Arm bewerteten die Schwere der Erkrankung zu Beginn der Studie im Mittel mit 2,4 Punkten (2 Punkte = „an der Grenze zu krank“). Unter Behandlung mit Avapritinib blieb die Bewertung der Schwere der Erkrankungen bis zur Woche 24 mit einer Veränderung zu Baseline von -0,7 bis 0,0 Punkten konstant niedrig bzw. verbesserte sich sogar unter Behandlung leicht. Im Regorafenib-Arm betrug der Mittelwert der Bewertung zu Baseline 2,2 Punkte. Nach vier bzw. acht Wochen verschlechterte sich die Bewertung der Schwere der Erkrankung um ca. einen Punkt im Regorafenib-Arm (Tabelle 4-109).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es unter Behandlung mit Avapritinib zu einer konstant niedrigen Bewertung bzw. sogar zu einer leichten Verbesserung der Bewertung der Schwere der Erkrankung kommt. Unter Behandlung mit Regorafenib zeigt sich hingegen eine Verschlechterung der Krankheitsschwere.

4.3.2.3.3.2.4 Allgemeiner Gesundheitszustand– weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.2.4.1 EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-110: Operationalisierung des Endpunkts „EQ-5D VAS“

Studie	Operationalisierung
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
VOYAGER (BLU-285-1303) ^a	<p>Der Endpunkt wurde operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> EQ-5D VAS, erhoben durch die Studienteilnehmer <p>EQ-5D-5L ist ein standardisiertes Instrument, das den allgemeinen Gesundheitszustand von Patienten anhand von Fragen aus fünf Kategorien (Beweglichkeit/Mobilität, Fähigkeit für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerz/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit) und einer visuellen Analogskala (EQ-5D VAS) beurteilt. Diese Beurteilung ist unabhängig von der Erkrankung.</p> <p>Die VAS erfasst die Einschätzung der Studienteilnehmer auf einer 20 cm visuellen Analogskala. Ein Wert von „0“ entspricht dem „denkbar schlechtesten Gesundheitszustand“ und ein Wert von „100“ entspricht dem „denkbar besten Gesundheitszustand“. Die Studienteilnehmer markieren einen Punkt auf der Skala und notieren die markierte Nummer in einem Kästchen. Eine positive Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert ist gleichbedeutend mit einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands (siehe Tabelle 4-13). Aufgrund der geringen Patientenzahl in beiden Behandlungsarmen werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv dargestellt.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Die Erhebung fand jeweils am ersten Tag von Zyklus 3 (C3D1), Zyklus 4 (C4D1) und Zyklus 5 (C5D1) statt. Ein Zyklus entspricht 28 Tagen. Zudem erfolgte die Erhebung ab Zyklus 7 (C7D1) an jedem ungeraden Zyklus (z. B. C7D1, C9D1, usw.) bis zum Ende der Behandlung. Die Erhebung ist zum Behandlungsende nicht erforderlich. Nach einem Cross-Over von einer Behandlung mit Regorafenib zu einer Behandlung mit Avapritinib wurde der Fragebogen nicht mehr erhoben (5).</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die EQ-5D VAS wird für jeden Therapiearm zu Baseline und zu Woche 4, 8, 12, 16, 24, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64 als Mittelwert mit Standardabweichung für die ITT-Population dargestellt. Zudem wird jeweils die Veränderung zu Baseline dargestellt.</p>
<p>a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
VOYAGER (BLU-285-1303) ^a	niedrig	nein ^b	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.</p> <p>b: Eine Verblindung der Studie war aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile und der damit verbundenen Dosisanpassung nicht möglich.</p> <p>Quelle: VOYAGER (BLU-285-1303): Studienprotokoll (5), Studienbericht (16), SAP (28), Datenbank klinischer Studien (21, 57-59).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

VOYAGER

Bei der Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand nicht statt. Im Rahmen der VOYAGER-Studie ist eine effektive Verblindung aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungen der Behandlung mit Avapritinib und Regorafenib nicht möglich. Darüber hinaus erfordert das Auftreten von Nebenwirkungen ggf. Dosisanpassungen, die zwischen Avapritinib und Regorafenib sehr unterschiedlich sind. Um eine optimale Patientenversorgung zu gewährleisten ist es somit erforderlich, dass der Arzt über das eingesetzte Arzneimittel informiert ist. Um eine Verzerrung durch die fehlende Verblindung zu vermeiden, wurde in der Studie ein IDMC eingesetzt (5).

Der EQ-5D wurde bereits in einer Vielzahl an Studien zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands eingesetzt und ist als valides generisches Instrument angesehen (45). Die EQ-5D VAS wurde in einer Validierungsstudie von König et al. 2002 validiert und die Validität der VAS wurde bereits in anderen Indikationen bestätigt (46-48). Der EQ-5D ist zudem für verschiedene Länder validiert (49). Aus diesen Gründen wird die Erhebung des Endpunkts als valide angesehen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll (5), der Studienbericht (16), der SAP (28) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (21, 57-59) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Die Erhebung des Endpunkts ist somit als valide und das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig zu bewerten.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

VOYAGER

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER)

Zeitpunkt	Avapritinib (300 mg/Tag)				Regorafenib (160 mg/Tag)			
	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)
VOYAGER (BLU-285-1303)^a, Datenschnitt: 9. März 2020								
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (ITT-Population)^b								
Baseline	7/7 (100,0)	73,0 (18,06)	-	-	5/6 (83,3)	78,4 (17,70)	-	-
Woche 4	7/7 (100,0)	76,9 (15,58)	7/7 (100,0)	3,9 (20,17)	5/6 (83,3)	65,0 (18,48)	4/6 (66,7)	-16,3 (18,57)
Woche 8	6/7 (85,7)	73,2 (18,13)	6/7 (85,7)	3,0 (14,31)	4/6 (66,7)	72,8 (12,53)	3/6 (50,0)	-13,0 (12,17)
Woche 12	7/7 (100,0)	82,1 (12,52)	7/7 (100,0)	9,1 (13,95)	1/6 (16,7)	69,0 (n. b.)	1/6 (16,7)	-22,0 (n. b.)
Woche 16	6/7 (85,7)	80,8 (12,12)	6/7 (85,7)	9,2 (11,27)	2/6 (33,3)	68,0 (1,41)	2/6 (33,3)	-22,5 (2,12)
Woche 24	6/7 (85,7)	80,0 (18,60)	6/7 (85,7)	8,3 (20,56)	2/6 (33,3)	72,5 (10,61)	2/6 (33,3)	-18,0 (9,90)
Woche 32	5/7 (71,4)	74,4 (14,50)	5/7 (71,4)	-1,8 (11,43)	2/6 (33,3)	70,0 (15,56)	2/6 (33,3)	-20,5 (14,85)
Woche 36	1/7 (14,3)	70,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	30,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Woche 40	3/7 (42,9)	76,7 (23,09)	3/7 (42,9)	6,7 (15,28)	2/6 (33,3)	60,0 (28,28)	2/6 (33,3)	-30,5 (27,58)
Woche 44	1/7 (14,3)	76,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	36,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Woche 48	3/7 (42,9)	71,3 (29,14)	3/7 (42,9)	1,3 (22,12)	2/6 (33,3)	66,0 (18,38)	2/6 (33,3)	-24,5 (17,68)
Woche 52	1/7 (14,3)	51,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	11,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Woche 56	0/7 (0,0)	-	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	55,0 (n. b.)	1/6 (16,7)	-35,0 (n. b.)
Woche 60	1/7 (14,3)	49,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	9,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-

Zeitpunkt	Avapritinib (300 mg/Tag)				Regorafenib (160 mg/Tag)			
	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)
Woche 64	0/7 (0,0)	-	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	69,0 (n. b.)	1/6 (16,7)	-21,0 (n. b.)

Die VAS erfasst die Einschätzung der Studienteilnehmer auf einer 20 cm visuellen Analogskala. Ein Wert von „0“ entspricht dem „denkbar schlechtesten Gesundheitszustand“ und ein Wert von „100“ entspricht dem „denkbar besten Gesundheitszustand“. Eine positive Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert ist gleichbedeutend mit einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands.

a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.

b: ITT-Population: Alle randomisierten Studienteilnehmer, unabhängig davon, ob sie das Studienmedikament erhalten haben oder nicht.

Quelle: Interim-Bericht BLU-285-1303 (VOYAGER) (16): Tabelle 35.3.20.2.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Beschreibung des Endpunkts bezieht sich auf einen Interim-Datenschnitt der VOYAGER-Studie vom 9. März 2020. Die VOYAGER-Studie ist noch laufend. Zum Zeitpunkt des Interim-Datenschnitts betrug die Spanne der medianen Behandlungszeit unter Avapritinib 24,7 bis 63,6 Wochen und unter Behandlung mit Regorafenib 3,9 bis 63,9 Wochen. Aus diesem Grund beziehen sich die folgenden Angaben zum allgemeinen Gesundheitszustand auf den Zeitraum von Baseline bis Woche 24, der minimalen Behandlungszeit unter Behandlung mit Avapritinib. Die VAS erfasst die Einschätzung der Studienteilnehmer auf einer 20 cm visuellen Analogskala. Ein Wert von „0“ entspricht dem „denkbar schlechtesten Gesundheitszustand“ und ein Wert von „100“ entspricht dem „denkbar besten Gesundheitszustand“. Eine positive Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert ist gleichbedeutend mit einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands.

Zu Baseline wurde der allgemeine Gesundheitszustand von Studienteilnehmern unter Behandlung mit Avapritinib anhand der EQ-5D VAS mit einem Mittelwert von 73,0 Punkten und bei Patienten unter Behandlung mit Regorafenib mit 78,4 Punkten bewertet. Unter Behandlung mit Avapritinib, bewerteten die Studienteilnehmer den allgemeinen Gesundheitszustand zu allen Zeitpunkten bis auf Woche 32 im Mittel als verbessert im Vergleich zu Baseline. Hingegen bewerteten Studienteilnehmer unter Behandlung mit Regorafenib im Mittel zu allen Zeitpunkten im Vergleich zu Baseline eine Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands (Tabelle 4-112).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Studienteilnehmer eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands unter Behandlung mit Avapritinib, nicht aber unter Behandlung mit Regorafenib, berichteten.

4.3.2.3.3.2.4.2 PGI-C-Skala – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-113: Operationalisierung des Endpunkts „PGI-C-Skala“

Studie	Operationalisierung
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
VOYAGER (BLU-285-1303) ^a	<p>Der Endpunkt wurde operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> PGI-C-Skala, bewertet durch den Studienteilnehmer <p>Die PGI-C-Skala bewertet die Veränderung des Gesundheitszustands (Aktivitätsbeschränkungen, Symptome, Emotionen und Lebensqualität) der Patienten anhand einer 7-Punkte-Skala. Eine Bewertung von 1 entspricht „keiner Veränderung“ und eine Bewertung von 7 entspricht „einer erheblichen Verbesserung, die einen gewaltigen Unterschied macht“. Zudem wird die Veränderung seit Beginn der Erkrankung anhand von einer Skala von 0 - 10 bewertet. Null entspricht „viel besser“, 5 entspricht „keine Veränderung“, 10 entspricht „viel schlechter“.</p> <p>Folgende Fragen werden im Rahmen des PGI-C gestellt (siehe auch Tabelle 4-14):</p> <ul style="list-style-type: none"> Wie würden Sie die Veränderung (wenn überhaupt) der Aktivitätsbeschränkungen, Symptome, Emotionen und Lebensqualität in Bezug auf Ihre schmerzhafteste Erkrankung seit Beginn der Behandlung beschreiben? <ol style="list-style-type: none"> keine Veränderung (oder die Erkrankung hat sich verschlimmert) fast gleich, kaum Veränderung ein wenig besser, aber keine deutliche Veränderung etwas besser, aber die Veränderung macht keinen wirklichen Unterschied mäßig besser, und eine leichte, aber deutliche Veränderung besser, und eine eindeutige Verbesserung, die einen echten und lohnenden Unterschied macht sehr viel besser, und eine erhebliche Verbesserung, die einen gewaltigen Unterschied macht Kreuzen Sie bitte die Zahl an, die dem Grad der Veränderung seit Beginn der Behandlung an dieser Klinik entspricht (Skala: 0 - 10) <p>Aufgrund der geringen Patientenzahl in beiden Behandlungsarmen werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv dargestellt (28).</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Die Erhebung fand jeweils am ersten Tag von Zyklus 3 (C3D1), Zyklus 4 (C4D1) und Zyklus 5 (C5D1) statt. Ein Zyklus entspricht 28 Tagen. Zudem erfolgte die Erhebung ab Zyklus 7 (C7D1) an jedem ungeraden Zyklus (z. B. C7D1, C9D1, usw.) bis zum Ende der Behandlung. Die Erhebung ist zum Behandlungsende nicht erforderlich. Nach einem Cross-Over von einer Behandlung mit Regorafenib zu einer Behandlung mit Avapritinib wurde der Fragebogen nicht mehr erhoben (5).</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die PGI-C-Skala und die PGI-C VAS wird für jeden Therapiearm zu Baseline und zu Woche 4, 8, 12, 16, 24, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64 als Mittelwert mit Standardabweichung für die ITT-Population dargestellt. Zudem wird jeweils die Veränderung zu Baseline dargestellt.</p>
<p>a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie</p>	

Studie	Operationalisierung
	aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „PGI-C-Skala“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
VOYAGER (BLU-285-1303) ^a	niedrig	nein ^b	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.</p> <p>b: Eine Verblindung der Studie war aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile und der damit verbundenen Dosisanpassung nicht möglich.</p> <p>Quelle: VOYAGER (BLU-285-1303): Studienprotokoll (5), Studienbericht (16), SAP (28), Datenbank klinischer Studien (21, 57-59).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

VOYAGER

Bei der Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand nicht statt. Im Rahmen der VOYAGER-Studie ist eine effektive Verblindung aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungen der Behandlung mit Avapritinib und Regorafenib nicht möglich. Darüber hinaus erfordert das Auftreten von Nebenwirkungen ggf. Dosisanpassungen, die zwischen Avapritinib und Regorafenib sehr unterschiedlich sind. Um eine optimale Patientenversorgung zu gewährleisten ist es somit erforderlich, dass der Arzt über das eingesetzte Arzneimittel informiert ist. Um eine Verzerrung durch die fehlende Verblindung zu vermeiden, wurde in der Studie ein IDMC eingesetzt (5).

Der PGI-C Fragebogen wurden von den Studienteilnehmern selbst beantwortet und unterliegen somit keiner subjektiven Interpretation durch eine weitere Person. Zudem wurden die Fragebögen an mehreren Zeitpunkten während der Studie erhoben, weshalb es möglich ist, eine Veränderung des Zustandes der Studienteilnehmer festzustellen. Die PGI-C-Skala wurde bereits häufiger zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln durch den G-BA bzw. das IQWiG herangezogen (43, 51, 52). Der G-BA bzw. das IQWiG stuft den PGI-C „grundsätzlich als geeignet“ ein, um den Behandlungseffekt eines Arzneimittels auf den globalen Zustand des Patienten zu bewerten (50). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll (5), der Studienbericht (16), der SAP (28) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (21, 57-59) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Die Erhebung des Endpunkts ist somit als valide und das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig zu bewerten.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

VOYAGER

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt „PGI-C-Skala“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER)

Zeitpunkt	Avapritinib (300 mg/Tag)		Regorafenib (160 mg/Tag)	
	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Mittelwert (SD)
VOYAGER (BLU-285-1303)^a, Datenschnitt: 9. März 2020				
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (ITT-Population)^b				
Woche 4	7/7 (100,0)	2,4 (1,81)	5/6 (83,3)	2,8 (0,84)
Woche 8	6/7 (85,7)	3,5 (2,17)	4/6 (66,7)	2,3 (0,50)
Woche 12	7/7 (100,0)	2,1 (2,19)	1/6 (16,7)	2,0 (n. b.)
Woche 16	7/7 (100,0)	3,0 (2,24)	1/6 (16,7)	2,0 (n. b.)
Woche 24	6/7 (85,7)	3,3 (2,73)	2/6 (33,3)	3,5 (2,12)
Woche 32	5/7 (71,4)	3,0 (2,12)	2/6 (33,3)	1,0 (0,00)
Woche 36	1/7 (14,3)	6,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-
Woche 40	3/7 (42,9)	3,3 (1,15)	2/6 (33,3)	2,0 (0,00)

Zeitpunkt	Avapritinib (300 mg/Tag)		Regorafenib (160 mg/Tag)	
	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Mittelwert (SD)
Woche 44	1/7 (14,3)	6,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-
Woche 48	3/7 (42,9)	3,0 (2,65)	2/6 (33,3)	2,5 (0,71)
Woche 52	1/7 (14,3)	6,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-
Woche 56	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	3,0 (n. b.)
Woche 60	1/7 (14,3)	4,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-
Woche 64	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	3,0 (n. b.)

Die Veränderung seit Beginn der Erkrankung wird anhand von einer Skala von 0 - 10 bewertet. Null entspricht „viel besser“, 5 entspricht „keine Veränderung“, 10 entspricht „viel schlechter“.

a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.

b: ITT-Population: Alle randomisierten Studienteilnehmer, unabhängig davon, ob sie das Studienmedikament erhalten haben oder nicht.

Quelle: Interim-Bericht BLU-285-1303 (VOYAGER) (16): Tabelle 35.2.5.4.1.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Beschreibung des Endpunkts bezieht sich auf einen Interim-Datenschnitt der VOYAGER-Studie vom 9. März 2020. Die VOYAGER-Studie ist noch laufend. Zum Zeitpunkt des Interim-Datenschnitts betrug die Spanne der medianen Behandlungszeit unter Avapritinib 24,7 bis 63,6 Wochen und unter Behandlung mit Regorafenib 3,9 bis 63,9 Wochen. Aus diesem Grund beziehen sich die folgenden Angaben zum allgemeinen Gesundheitszustand auf den Zeitraum von Baseline bis Woche 24, der minimalen Behandlungszeit unter Behandlung mit Avapritinib.

Die PGI-C-Skala bewertet die Veränderung des Gesundheitszustands (Aktivitätsbeschränkungen, Symptome, Emotionen und Lebensqualität) der Patienten anhand einer 7-Punkte-Skala. Eine Bewertung von 1 entspricht „keiner Veränderung“ und eine Bewertung von 7 entspricht „einer erheblichen Verbesserung, die einen gewaltigen Unterschied macht“.

Sowohl unter Behandlung mit Avapritinib als auch Regorafenib ließ sich keine deutliche Veränderung des Gesundheitszustandes mittels der PGI-C-Skala und PGI-C VAS nachweisen (Tabelle 4-115).

Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt „PGI-C VAS“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER)

Zeitpunkt	Avapritinib (300 mg/Tag)		Regorafenib (160 mg/Tag)	
	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)
VOYAGER (BLU-285-1303) ^a, Datenschnitt: 9. März 2020				
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (ITT-Population) ^b				
Woche 4	7/7 (100,0)	4,4 (2,64)	5/6 (83,3)	5,0 (1,22)
Woche 8	6/7 (85,7)	3,5 (2,43)	4/6 (66,7)	5,3 (0,96)
Woche 12	7/7 (100,0)	4,0 (1,91)	1/6 (16,7)	5,0 (n. b.)
Woche 16	7/7 (100,0)	3,3 (2,50)	1/6 (16,7)	2,0 (n. b.)
Woche 24	6/7 (85,7)	4,2 (3,06)	2/6 (33,3)	4,0 (0,00)
Woche 32	5/7 (71,4)	5,6 (2,30)	2/6 (33,3)	2,5 (0,71)
Woche 36	1/7 (14,3)	8,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-
Woche 40	3/7 (42,9)	4,0 (3,46)	2/6 (33,3)	5,0 (0,00)
Woche 44	1/7 (14,3)	8,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-
Woche 48	3/7 (42,9)	2,7 (2,52)	2/6 (33,3)	6,0 (1,41)
Woche 52	1/7 (14,3)	6,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-
Woche 56	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	4,0 (n. b.)
Woche 60	1/7 (14,3)	3,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-
Woche 64	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	7,0 (n. b.)
Die Veränderung seit Beginn der Erkrankung wird anhand von einer Skala von 0 - 10 bewertet. Null entspricht „viel besser“, 5 entspricht „keine Veränderung“, 10 entspricht „viel schlechter“.				
a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.				
b: ITT-Population: Alle randomisierten Studienteilnehmer, unabhängig davon, ob sie das Studienmedikament erhalten haben oder nicht.				

	Avapritinib (300 mg/Tag)		Regorafenib (160 mg/Tag)	
Zeitpunkt	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)
Quelle: Interim-Bericht BLU-285-1303 (VOYAGER) (16): Tabelle 35.2.5.4.2 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Die Veränderung seit Beginn der Erkrankung wird anhand von einer Skala von 0 - 10 bewertet. Null entspricht „viel besser“, 5 entspricht „keine Veränderung“, 10 entspricht „viel schlechter“.

Sowohl unter Behandlung mit Avapritinib als auch Regorafenib bleibt die Bewertung anhand der PGI-C VAS weitgehend konstant (Tabelle 4-116).

4.3.2.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-117: Operationalisierung des Endpunkts „Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30“

Studie	Operationalisierung
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
VOYAGER (BLU-285-1303) ^a	<p>Der Endpunkt wurde operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30 <p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Onkologie. Der Fragebogen besteht aus 30 Fragen.</p> <p>Der Fragebogen beinhaltet unter anderem fünf Funktionsskalen zur Bewertung der körperlichen Funktion, Rollenfunktion sowie zur emotionalen, kognitiven und sozialen Funktion. Zudem beinhaltet der Fragebogen Fragen zum globalen Gesundheitsstatus der Studienteilnehmer. Die anderen Fragen des EORTC QLQ-C30 werden nicht der Lebensqualität, sondern der Morbidität zugeordnet. Der detaillierte Fragebogen ist in Tabelle 4-11 dargestellt.</p> <p>Der Fragebogen beinhaltet eine 4-Punkt-Skala mit Antworten von „überhaupt nicht“ bis „sehr“ für die funktionalen Skalen und eine 7-Punkt-Skala für den globalen Gesundheitsstatus (28). Die Analyse umfasst nur die Studienteilnehmer der ITT-Population, bei denen eine Baseline-Bewertung des Endpunktes vorliegt. Die Ergebnisse der Skalen werden linear in Punkte zwischen 0 und 100 transformiert. Ein höherer Score in einer Funktionsskala oder dem globalen Gesundheitsstatus impliziert ein hohes Level an Lebensqualität (28). Aufgrund der geringen Patientenzahl in beiden Behandlungsarmen werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv dargestellt.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Alle Fragebögen wurden zur Baseline und an Tag 1 (\pm 2 Tage) jedes Behandlungszyklus erhoben. Ab Zyklus 7 wurden die Fragebögen nur noch an jeden zweiten und somit ungeraden Zyklus erhoben. Die Erhebung ist zum Behandlungsende nicht erforderlich. Nach einem Cross-Over von einer Behandlung mit Regorafenib zu einer Behandlung mit Avapritinib wurde der Fragebogen nicht mehr erhoben (5).</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population. Die Skalenwerte werden deskriptiv für den globalen Gesundheitsstatus, die körperliche Funktion, Rollenfunktion sowie zur emotionalen, kognitiven und sozialen Funktion dargestellt. Die Darstellung erfolgt für jeden Therapiearm zu Baseline und zu Woche 4, 8, 12, 16, 24, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64 als Mittelwert mit Standardabweichung für die ITT-Population. Zudem wird jeweils die Veränderung zu Baseline dargestellt.</p>
<p>a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-118: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
VOYAGER (BLU-285-1303) ^a	niedrig	nein ^b	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.</p> <p>b: Eine Verblindung der Studie war aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile und der damit verbundenen Dosisanpassung nicht möglich.</p> <p>Quelle: VOYAGER (BLU-285-1303): Studienprotokoll (5), Studienbericht (16), SAP (28), Datenbank klinischer Studien (21, 57-59).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

VOYAGER

Bei der Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand nicht statt. Im Rahmen der VOYAGER-Studie ist eine effektive Verblindung aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungen der Behandlung mit Avapritinib und Regorafenib nicht möglich. Darüber hinaus erfordert das Auftreten von Nebenwirkungen ggf. Dosisanpassungen, die zwischen Avapritinib und Regorafenib sehr unterschiedlich sind. Um eine optimale Patientenversorgung zu gewährleisten ist es somit erforderlich, dass der Arzt über das eingesetzte Arzneimittel informiert ist. Um eine Verzerrung durch die fehlende Verblindung zu vermeiden, wurde in der Studie ein IDMC eingesetzt (5).

Der EORTC QLQ-C30 ist ein validierter Fragebogen, der von der EORTC Quality of Life Group speziell für die Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten entwickelt wurde (<https://qol.eortc.org/questionnaire/eortc-qlq-c30/>). In der VOYAGER-Studie wurde der EORTC QLQ-C30 von den Studienteilnehmern selbständig bis zum Ende der Studie erhoben und unterliegt keiner subjektiven Interpretation. Daher kann die Erhebung des Endpunkts als valide betrachtet werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll (5), der Studienbericht (16), der SAP (28) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (21, 57-59) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Die Erhebung des Endpunkts ist somit als valide und das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig zu bewerten.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

VOYAGER

Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt „Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER)

	Avapritinib (300 mg/Tag)				Regorafenib (160 mg/Tag)			
	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)
VOYAGER (BLU-285-1303) ^a, Datenschnitt: 9. März 2020								
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (ITT-Population) ^b								
Baseline								
globaler Gesundheitsstatus	7/7 (100,0)	77,4 (15,00)	-	-	5/6 (83,3)	75,0 (14,43)	-	-
Rollenfunktion	7/7 (100,0)	85,7 (31,07)	-	-	5/6 (83,3)	76,7 (32,49)	-	-
körperliche Funktion	7/7 (100,0)	82,9 (25,49)	-	-	5/6 (83,3)	90,7 (11,16)	-	-
emotionale Funktion	7/7 (100,0)	85,7 (22,93)	-	-	5/6 (83,3)	88,3 (7,45)	-	-
kognitive Funktion	7/7 (100,0)	85,7 (20,25)	-	-	5/6 (83,3)	90,0 (9,13)	-	-
soziale Funktion	7/7 (100,0)	85,7 (24,40)	-	-	5/6 (83,3)	76,7 (27,89)	-	-
Woche 4								
globaler Gesundheitsstatus	7/7 (100,0)	69,0 (17,82)	7/7 (100,0)	-8,3 (19,25)	5/6 (83,3)	51,7 (12,36)	4/6 (66,7)	-18,8 (14,23)
Rollenfunktion	7/7 (100,0)	85,7 (20,25)	7/7 (100,0)	0,0 (16,67)	5/6 (83,3)	73,3 (30,28)	4/6 (66,7)	-4,2 (8,33)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Avapritinib (300 mg/Tag)				Regorafenib (160 mg/Tag)			
	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)
körperliche Funktion	7/7 (100,0)	86,7 (10,89)	7/7 (100,0)	3,8 (18,80)	5/6 (83,3)	81,3 (13,66)	4/6 (66,7)	-8,3 (3,33)
emotionale Funktion	7/7 (100,0)	83,3 (25,00)	7/7 (100,0)	-2,4 (7,93)	5/6 (83,3)	78,3 (9,50)	4/6 (66,7)	-8,3 (6,80)
kognitive Funktion	7/7 (100,0)	90,5 (13,11)	7/7 (100,0)	4,8 (23,00)	5/6 (83,3)	93,3 (9,13)	4/6 (66,7)	4,2 (8,33)
soziale Funktion	7/7 (100,0)	92,9 (13,11)	7/7 (100,0)	7,1 (30,21)	5/6 (83,3)	73,3 (30,28)	4/6 (66,7)	0,0 (0,00)
Woche 8								
globaler Gesundheitsstatus	6/7 (85,7)	75,0 (20,41)	6/7 (85,7)	-2,8 (15,52)	4/6 (66,7)	62,5 (15,96)	3/6 (50,0)	-16,7 (16,67)
Rollenfunktion	6/7 (85,7)	77,8 (27,22)	6/7 (85,7)	-8,3 (39,09)	4/6 (66,7)	79,2 (31,55)	3/6 (50,0)	-5,6 (9,62)
körperliche Funktion	6/7 (85,7)	81,1 (16,01)	6/7 (85,7)	-2,2 (31,74)	4/6 (66,7)	83,3 (20,73)	3/6 (50,0)	-4,4 (7,70)
emotionale Funktion	6/7 (85,7)	83,3 (19,00)	6/7 (85,7)	-1,4 (29,54)	4/6 (66,7)	89,6 (15,77)	3/6 (50,0)	5,6 (9,62)
kognitive Funktion	6/7 (85,7)	77,8 (20,18)	6/7 (85,7)	-5,6 (25,09)	4/6 (66,7)	87,5 (8,33)	3/6 (50,0)	0,0 (16,67)
soziale Funktion	6/7 (85,7)	83,3 (18,26)	6/7 (85,7)	-2,8 (26,70)	4/6 (66,7)	70,8 (28,46)	3/6 (50,0)	-11,1 (9,62)
Woche 12								
globaler Gesundheitsstatus	7/7 (100,0)	77,4 (15,75)	7/7 (100,0)	0,0 (18,00)	1/6 (16,7)	66,7 (n. b.)	1/6 (16,7)	-16,7 (n. b.)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Avapritinib (300 mg/Tag)				Regorafenib (160 mg/Tag)			
	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)
Rollenfunktion	7/7 (100,0)	95,2 (12,60)	7/7 (100,0)	9,5 (35,82)	1/6 (16,7)	83,3 (n. b.)	1/6 (16,7)	-16,7 (n. b.)
körperliche Funktion	7/7 (100,0)	92,4 (8,97)	7/7 (100,0)	9,5 (28,51)	1/6 (16,7)	93,3 (n. b.)	1/6 (16,7)	0,0 (n. b.)
emotionale Funktion	7/7 (100,0)	97,6 (4,07)	7/7 (100,0)	11,9 (24,93)	1/6 (16,7)	100,0 (n. b.)	1/6 (16,7)	8,3 (n. b.)
kognitive Funktion	7/7 (100,0)	92,9 (8,91)	7/7 (100,0)	7,1 (23,29)	1/6 (16,7)	83,3 (n. b.)	1/6 (16,7)	0,0 (n. b.)
soziale Funktion	7/7 (100,0)	92,9 (13,11)	7/7 (100,0)	7,1 (26,97)	1/6 (16,7)	100,0 (n. b.)	1/6 (16,7)	0,0 (n. b.)
Woche 16								
globaler Gesundheitsstatus	7/7 (100,0)	60,7 (21,90)	7/7 (100,0)	-16,7 (18,63)	2/6 (33,3)	58,3 (11,79)	2/6 (33,3)	-25,0 (11,79)
Rollenfunktion	7/7 (100,0)	81,0 (17,82)	7/7 (100,0)	-4,8 (41,63)	2/6 (33,3)	100,0 (0,00)	2/6 (33,3)	0,0 (0,00)
körperliche Funktion	7/7 (100,0)	85,7 (13,57)	7/7 (100,0)	2,9 (33,08)	2/6 (33,3)	93,3 (0,00)	2/6 (33,3)	-3,3 (4,71)
emotionale Funktion	7/7 (100,0)	92,9 (10,12)	7/7 (100,0)	7,1 (27,82)	2/6 (33,3)	79,2 (17,68)	2/6 (33,3)	-16,7 (23,57)
kognitive Funktion	7/7 (100,0)	83,3 (16,67)	7/7 (100,0)	-2,4 (29,55)	2/6 (33,3)	83,3 (0,00)	2/6 (33,3)	-8,3 (11,79)
soziale Funktion	7/7 (100,0)	83,3 (19,25)	7/7 (100,0)	-2,4 (35,26)	2/6 (33,3)	75,0 (11,79)	2/6 (33,3)	-25,0 (11,79)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Avapritinib (300 mg/Tag)				Regorafenib (160 mg/Tag)			
	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)
Woche 24								
globaler Gesundheitsstatus	6/7 (85,7)	73,6 (18,57)	6/7 (85,7)	-2,8 (18,76)	2/6 (33,3)	54,2 (5,89)	2/6 (33,3)	-29,2 (5,89)
Rollenfunktion	6/7 (85,7)	94,4 (13,61)	6/7 (85,7)	11,1 (36,00)	2/6 (33,3)	100,0 (0,00)	2/6 (33,3)	0,0 (0,00)
körperliche Funktion	6/7 (85,7)	94,4 (7,79)	6/7 (85,7)	13,3 (28,60)	2/6 (33,3)	96,7 (4,71)	2/6 (33,3)	0,0 (9,43)
emotionale Funktion	6/7 (85,7)	98,6 (3,40)	6/7 (85,7)	15,3 (23,22)	2/6 (33,3)	91,7 (11,79)	2/6 (33,3)	-4,2 (17,68)
kognitive Funktion	6/7 (85,7)	86,1 (19,48)	6/7 (85,7)	2,8 (19,48)	2/6 (33,3)	91,7 (11,79)	2/6 (33,3)	0,0 (23,57)
soziale Funktion	6/7 (85,7)	94,4 (13,61)	6/7 (85,7)	11,1 (29,19)	2/6 (33,3)	83,3 (23,57)	2/6 (33,3)	-16,7 (23,57)
Woche 32								
globaler Gesundheitsstatus	5/7 (71,4)	70,0 (13,94)	5/7 (71,4)	-8,3 (17,68)	2/6 (33,3)	66,7 (23,57)	2/6 (33,3)	-16,7 (23,57)
Rollenfunktion	5/7 (71,4)	76,7 (14,91)	5/7 (71,4)	-20,0 (18,26)	2/6 (33,3)	100,0 (0,00)	2/6 (33,3)	0,0 (0,00)
körperliche Funktion	5/7 (71,4)	77,3 (15,35)	5/7 (71,4)	-14,7 (19,09)	2/6 (33,3)	93,3 (9,43)	2/6 (33,3)	-3,3 (14,14)
emotionale Funktion	5/7 (71,4)	76,7 (27,89)	5/7 (71,4)	-15,0 (30,28)	2/6 (33,3)	100,0 (0,00)	2/6 (33,3)	4,2 (5,89)
kognitive Funktion	5/7 (71,4)	73,3 (19,00)	5/7 (71,4)	-20,0 (21,73)	2/6 (33,3)	100,0 (0,00)	2/6 (33,3)	8,3 (11,79)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Avapritinib (300 mg/Tag)				Regorafenib (160 mg/Tag)			
	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)
soziale Funktion	5/7 (71,4)	73,3 (19,00)	5/7 (71,4)	-20,0 (18,26)	2/6 (33,3)	83,3 (23,57)	2/6 (33,3)	-16,7 (23,57)
Woche 36								
globaler Gesundheitsstatus	1/7 (14,3)	58,3 (n. b.)	1/7 (14,3)	8,3 (n. b.)	0/6	-	0/6 (0,0)	-
Rollenfunktion	1/7 (14,3)	66,7 (n. b.)	1/7 (14,3)	50,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
körperliche Funktion	1/7 (14,3)	60,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	33,3 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
emotionale Funktion	1/7 (14,3)	75,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	33,3 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
kognitive Funktion	1/7 (14,3)	66,7 (n. b.)	1/7 (14,3)	16,7 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
soziale Funktion	1/7 (14,3)	100,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	66,7 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Woche 40								
globaler Gesundheitsstatus	3/7 (42,9)	77,8 (25,46)	3/7 (42,9)	0,0 (22,05)	2/6 (33,3)	66,7 (23,57)	2/6 (33,3)	-16,7 (23,57)
Rollenfunktion	3/7 (42,9)	77,8 (9,62)	3/7 (42,9)	-22,2 (9,62)	2/6 (33,3)	100,0 (0,00)	2/6 (33,3)	0,0 (0,00)
körperliche Funktion	3/7 (42,9)	77,8 (16,78)	3/7 (42,9)	-17,8 (20,37)	2/6 (33,3)	86,7 (9,43)	2/6 (33,3)	-10,0 (14,14)
emotionale Funktion	3/7 (42,9)	88,9 (12,73)	3/7 (42,9)	0,0 (8,33)	2/6 (33,3)	87,5 (17,68)	2/6 (33,3)	-8,3 (23,57)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Avapritinib (300 mg/Tag)				Regorafenib (160 mg/Tag)			
	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)
kognitive Funktion	3/7 (42,9)	66,7 (16,67)	3/7 (42,9)	-22,2 (25,46)	2/6 (33,3)	83,3 (0,00)	2/6 (33,3)	-8,3 (11,79)
soziale Funktion	3/7 (42,9)	77,8 (9,62)	3/7 (42,9)	-16,7 (0,00)	2/6 (33,3)	83,3 (23,57)	2/6 (33,3)	-16,7 (23,57)
Woche 44								
globaler Gesundheitsstatus	1/7 (14,3)	58,3 (n. b.)	1/7 (14,3)	8,3 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Rollenfunktion	1/7 (14,3)	66,7 (n. b.)	1/7 (14,3)	50,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
körperliche Funktion	1/7 (14,3)	86,7 (n. b.)	1/7 (14,3)	60,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
emotionale Funktion	1/7 (14,3)	83,3 (n. b.)	1/7 (14,3)	41,7 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
kognitive Funktion	1/7 (14,3)	50,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	0,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
soziale Funktion	1/7 (14,3)	66,7 (n. b.)	1/7 (14,3)	33,3 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Woche 48								
globaler Gesundheitsstatus	3/7 (42,9)	63,9 (33,68)	3/7 (42,9)	-13,9 (29,27)	2/6 (33,3)	66,7 (23,57)	2/6 (33,3)	-16,7 (23,57)
Rollenfunktion	3/7 (42,9)	77,8 (19,25)	3/7 (42,9)	-22,2 (19,25)	2/6 (33,3)	91,7 (11,79)	2/6 (33,3)	-8,3 (11,79)
körperliche Funktion	3/7 (42,9)	75,6 (21,43)	3/7 (42,9)	-20,0 (24,04)	2/6 (33,3)	90,0 (14,14)	2/6 (33,3)	-6,7 (18,86)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Avapritinib (300 mg/Tag)				Regorafenib (160 mg/Tag)			
	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)
emotionale Funktion	3/7 (42,9)	77,8 (19,25)	3/7 (42,9)	-11,1 (19,25)	2/6 (33,3)	100,0 (0,00)	2/6 (33,3)	4,2 (5,89)
kognitive Funktion	3/7 (42,9)	77,8 (19,25)	3/7 (42,9)	-11,1 (19,25)	2/6 (33,3)	91,7 (11,79)	2/6 (33,3)	0,0 (0,00)
soziale Funktion	3/7 (42,9)	77,8 (19,25)	3/7 (42,9)	-16,7 (16,67)	2/6 (33,3)	83,3 (23,57)	2/6 (33,3)	-16,7 (23,57)
Woche 52								
globaler Gesundheitsstatus	1/7 (14,3)	50,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	0,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Rollenfunktion	1/7 (14,3)	66,7 (n. b.)	1/7 (14,3)	50,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
körperliche Funktion	1/7 (14,3)	66,7 (n. b.)	1/7 (14,3)	40,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
emotionale Funktion	1/7 (14,3)	83,3 (n. b.)	1/7 (14,3)	41,7 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
kognitive Funktion	1/7 (14,3)	66,7 (n. b.)	1/7 (14,3)	16,7 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
soziale Funktion	1/7 (14,3)	66,7 (n. b.)	1/7 (14,3)	33,3 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Woche 56								
globaler Gesundheitsstatus	0/7 (0,0)	-	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	50,0 (n. b.)	1/6 (16,7)	-33,3 (n. b.)
Rollenfunktion	0/7 (0,0)	-	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	100,0 (n. b.)	1/6 (16,7)	0,0 (n. b.)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Avapritinib (300 mg/Tag)				Regorafenib (160 mg/Tag)			
	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)
körperliche Funktion	0/7 (0,0)	-	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	73,3 (n. b.)	1/6 (16,7)	-26,7 (n. b.)
emotionale Funktion	0/7 (0,0)	-	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	75,0 (n. b.)	1/6 (16,7)	-25,0 (n. b.)
kognitive Funktion	0/7 (0,0)	-	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	100,0 (n. b.)	1/6 (16,7)	0,0 (n. b.)
soziale Funktion	0/7 (0,0)	-	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	66,7 (n. b.)	1/6 (16,7)	-33,3 (n. b.)
Woche 60								
globaler Gesundheitsstatus	1/7 (14,3)	33,3 (n. b.)	1/7 (14,3)	-16,7 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Rollenfunktion	1/7 (14,3)	66,7 (n. b.)	1/7 (14,3)	50,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
körperliche Funktion	1/7 (14,3)	73,3 (n. b.)	1/7 (14,3)	46,7 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
emotionale Funktion	1/7 (14,3)	75,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	33,3 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
kognitive Funktion	1/7 (14,3)	66,7 (n. b.)	1/7 (14,3)	16,7 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
soziale Funktion	1/7 (14,3)	66,7 (n. b.)	1/7 (14,3)	33,3 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Woche 64								
globaler Gesundheitsstatus	0/7 (0,0)	-	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	50,0 (n. b.)	1/6 (16,7)	-33,3 (n. b.)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Avapritinib (300 mg/Tag)				Regorafenib (160 mg/Tag)			
	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	n/N (%)	Mittelwert (SD)	n/N (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)
Rollenfunktion	0/7 (0,0)	-	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	100,0 (n. b.)	1/6 (16,7)	0,0 (n. b.)
körperliche Funktion	0/7 (0,0)	-	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	80,0 (n. b.)	1/6 (16,7)	-20,0 (n. b.)
emotionale Funktion	0/7 (0,0)	-	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	66,7 (n. b.)	1/6 (16,7)	-33,3 (n. b.)
kognitive Funktion	0/7 (0,0)	-	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	83,3 (n. b.)	1/6 (16,7)	-16,7 (n. b.)
soziale Funktion	0/7 (0,0)	-	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	66,7 (n. b.)	1/6 (16,7)	-33,3 (n. b.)

Der Fragebogen beinhaltet eine 4-Punkt-Skala mit Antworten von „überhaupt nicht“ bis „sehr“ für die funktionalen Skalen und eine 7-Punkt-Skala für den globalen Gesundheitsstatus. Die Analyse umfasst nur die Studienteilnehmer der ITT-Population, bei denen eine Baseline-Bewertung des Endpunktes vorliegt. Die Ergebnisse der Skalen werden linear in Punkte zwischen 0 und 100 transformiert. Ein höherer Score in einer Funktionsskala oder dem globalen Gesundheitsstatus impliziert ein hohes Level an Lebensqualität.

a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.

b: ITT-Population: Alle randomisierten Studienteilnehmer, unabhängig davon, ob sie das Studienmedikament erhalten haben oder nicht.

Quelle: Interim-Bericht BLU-285-1303 (VOYAGER) (16): Tabelle 35.2.5.1.1.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Beschreibung des Endpunkts bezieht sich auf einen Interim-Datenschnitt der VOYAGER-Studie vom 9. März 2020. Die VOYAGER-Studie ist noch laufend. Zum Zeitpunkt des Interim-Datenschnitts betrug die Spanne der medianen Behandlungszeit unter Avapritinib 24,7 bis 63,6 Wochen und unter Behandlung mit Regorafenib 3,9 bis 63,9 Wochen. Aus diesem Grund beziehen sich die folgenden Angaben zum allgemeinen Gesundheitszustand auf den Zeitraum von Baseline bis Woche 24, der minimalen Behandlungszeit unter Behandlung mit Avapritinib. Ein höherer Score in einer Funktionsskala oder dem globalen Gesundheitsstatus impliziert ein hohes Level an Lebensqualität.

Der globaler Gesundheitsstatus verschlechterte sich laut Bewertung durch die Studienteilnehmer sowohl unter Behandlung mit Avapritinib als auch mit Regorafenib, wobei die Verschlechterung unter Behandlung mit Regorafenib deutlich ausgeprägter war (Tabelle 4-119).

Sowohl was die Rollenfunktion, die emotionale Funktion als auch die kognitive Funktion angeht, zeigte sich laut der Bewertung der Studienteilnehmer unter Behandlung mit Avapritinib kein eindeutiger Trend in Richtung Verbesserung oder Verschlechterung der Funktion. Unter Behandlung mit Regorafenib berichteten die Studienteilnehmer zu Beginn der Behandlung von einer Verschlechterung der Rollenfunktion. Bei der emotionalen Funktion sowie der kognitiven zeigte sich wie unter Behandlung mit Avapritinib kein eindeutiger Trend in Richtung Verbesserung oder Verschlechterung (Tabelle 4-119).

Studienteilnehmer unter Behandlung mit Avapritinib berichteten im Mittel über eine Verbesserung der körperlichen Funktion. Dies zeigte sich in der Bewertungsskala bis zur Woche 24 mit einer Verbesserung der Beurteilung um bis zu 13,3 Punkte. Unter Behandlung mit Regorafenib schätzen die Studienteilnehmer ihre körperliche Funktion als verschlechtert bzw. konstant ein (Tabelle 4-119).

Die soziale Funktion wurde unter Behandlung mit Avapritinib bis zu Woche 24 teils mit einer Verbesserung um bis zu 11,1 Punkte aber auch mit einer geringfügigen Verschlechterung um bis zu 2,8 Punkte bewertet. Zu Beginn der Behandlung mit Regorafenib bewerteten die Studienteilnehmer die soziale Funktion als unverändert bzw. verschlechtert im Vergleich zu Baseline um bis zu 11,1 Punkte (Tabelle 4-119).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich anhand der Veränderung der Skalenwerte positive Effekte zugunsten von Avapritinib in Bezug auf die ausbleibende starke Verschlechterung ihres globalen Gesundheitsstatus und der Verbesserung ihrer körperlichen Funktion ergeben.

4.3.2.3.3.1 Beurteilung der kognitiven Funktion gemäß FACT-Cog – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-120: Operationalisierung des Endpunkts „Beurteilung der kognitiven Funktion gemäß FACT-Cog“

Studie	Operationalisierung
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
VOYAGER (BLU-285-1303) ^a	<p>Der Endpunkt wurde operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der kognitiven Funktion gemäß FACT-Cog durch den Studienteilnehmer <p>Der Fragebogen ist in vier Abschnitte/Subscores gegliedert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wahrgenommene kognitive Beeinträchtigungen (18 Items) • Anmerkungen von Anderen (4 Items) • Wahrgenommene kognitive Fähigkeiten (7 Items) • Auswirkungen auf die Lebensqualität (4 Items) <p>Alle einzelnen Items des Fragebogens werden mit 0 bis 4 Punkten bewertet. Zur Berechnung der Subscores werden alle individuellen Item-Bewertungen mit Ausnahme derjenigen des Subscores „Wahrgenommene kognitive Fähigkeiten“ umgekehrt, wobei eine Bewertung von „0“ zu einer Bewertung von „4“, eine Bewertung von „1“ zu einer Bewertung von „3“ usw. wird (28).</p> <p>Die Summe der einzelnen Item-Bewertungen für jeden Subscore wird mit der Anzahl der Items im Subscore multipliziert und durch die Anzahl der beantworteten Items geteilt, um die endgültige Punktzahl des Subscores zu erhalten. Höhere Bewertungen sind mit einer besseren Lebensqualität verbunden. Subscores werden berechnet, wenn mindestens 50 % der Items in diesem Abschnitt beantwortet wurden. Der Fragebogen ist in Tabelle 4-15 detailliert dargestellt (5). Aufgrund der geringen Patientenzahl in beiden Behandlungsarmen werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv dargestellt.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Die Erhebung fand jeweils am ersten Tag von Zyklus 3 (C3D1), Zyklus 4 (C4D1) und Zyklus 5 (C5D1) statt. Ein Zyklus entspricht 28 Tagen. Zudem erfolgte die Erhebung ab Zyklus 7 (C7D1) an jedem ungeraden Zyklus (z. B. C7D1, C9D1, usw.) bis zum Ende der Behandlung. Die Erhebung ist zum Behandlungsende nicht erforderlich. Nach einem Cross-Over von einer Behandlung mit Regorafenib zu einer Behandlung mit Avapritinib wurde der Fragebogen nicht mehr erhoben (5).</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Bei dem FACT-Cog Fragebogen wird für jeden Therapiearm zu Baseline und zu Woche 4, 8, 12, 16, 24, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64 als Mittelwert mit Standardabweichung für die ITT-Population. Zudem wird jeweils die Veränderung zu Baseline dargestellt.</p>
<p>a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-121: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Beurteilung der kognitiven Funktion gemäß FACT-Cog“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
VOYAGER (BLU-285-1303) ^a	niedrig	nein ^b	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.</p> <p>b: Eine Verblindung der Studie war aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile und der damit verbundenen Dosisanpassung nicht möglich.</p> <p>Quelle: VOYAGER (BLU-285-1303): Studienprotokoll (5), Studienbericht (16), SAP (28), Datenbank klinischer Studien (21, 57-59).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

VOYAGER

Bei der Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand nicht statt. Im Rahmen der VOYAGER-Studie ist eine effektive Verblindung aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungen der Behandlung mit Avapritinib und Regorafenib nicht möglich. Darüber hinaus erfordert das Auftreten von Nebenwirkungen ggf. Dosisanpassungen, die zwischen Avapritinib und Regorafenib sehr unterschiedlich sind. Um eine optimale Patientenversorgung zu gewährleisten ist es somit erforderlich, dass der Arzt über das eingesetzte Arzneimittel informiert ist. Um eine Verzerrung durch die fehlende Verblindung zu vermeiden, wurde in der Studie ein IDMC eingesetzt (5).

In der VOYAGER-Studie wurde der FACT-Cog von den Studienteilnehmern selbst beantwortet und unterliegt somit keiner subjektiven Interpretation durch eine zweite Person. Zudem wurden die Fragebögen an mehreren Zeitpunkten während der Studie erhoben, weshalb es möglich ist, eine Veränderung der kognitiven Funktion festzustellen. Der FACT-Cog Fragebogen wird regelmäßig in Beobachtungs- und Behandlungsstudien eingesetzt (55, 56). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll (5), der Studienbericht (16), der SAP (28) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (21, 57-59) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Die Erhebung des Endpunkts ist somit als valide und das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig zu bewerten.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

VOYAGER

Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt „Beurteilung der kognitiven Funktion gemäß FACT-Cog“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER)

Zeitpunkt	Avapritinib (300 mg/Tag)				Regorafenib (160 mg/Tag)			
	N/n (%)	Mittelwert (SD)	N/n (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	N/n (%)	Mittelwert (SD)	N/n (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)
VOYAGER (BLU-285-1303)^a, Datenschnitt: 9. März 2020								
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (ITT-Population)^b								
Baseline	7/7 (100,0)	63,4 (11,63)	-	-	5/6 (83,3)	66,0 (4,30)	-	-
Woche 4	7/7 (100,0)	65,6 (9,55)	7/7 (100,0)	2,1 (6,72)	5/6 (83,3)	69,6 (2,30)	4/6 (66,7)	2,3 (0,96)
Woche 8	6/7 (85,7)	61,8 (10,30)	6/7 (85,7)	-0,8 (5,95)	4/6 (66,7)	68,5 (4,43)	3/6 (50,0)	4,0 (2,65)
Woche 12	7/7 (100,0)	68,3 (5,56)	7/7 (100,0)	4,9 (10,95)	1/6 (16,7)	68,0 (n. b.)	1/6 (16,7)	0,0 (n. b.)
Woche 16	7/7 (100,0)	62,9 (8,71)	7/7 (100,0)	-0,6 (14,58)	2/6 (33,3)	70,5 (2,12)	2/6 (33,3)	2,0 (1,41)
Woche 24	6/7 (85,7)	61,2 (18,36)	6/7 (85,7)	-0,8 (18,69)	2/6 (33,3)	71,5 (0,71)	2/6 (33,3)	3,0 (0,00)
Woche 32	5/7 (71,4)	57,8 (15,53)	5/7 (71,4)	-9,6 (14,98)	2/6 (33,3)	71,0 (1,41)	2/6 (33,3)	2,5 (0,71)
Woche 36	1/7 (14,3)	45,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	3,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-

Zeitpunkt	Avapritinib (300 mg/Tag)				Regorafenib (160 mg/Tag)			
	N/n (%)	Mittelwert (SD)	N/n (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	N/n (%)	Mittelwert (SD)	N/n (%)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)
Woche 40	3/7 (42,9)	49,3 (18,15)	3/7 (42,9)	-16,3 (17,62)	2/6 (33,3)	70,5 (2,12)	2/6 (33,3)	2,0 (1,41)
Woche 44	1/7 (14,3)	41,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	-1,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Woche 48	3/7 (42,9)	48,0 (20,78)	3/7 (42,9)	-17,7 (18,01)	2/6 (33,3)	70,0 (2,83)	2/6 (33,3)	1,5 (2,12)
Woche 52	1/7 (14,3)	47,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	5,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Woche 56	0/7 (0,0)	-	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	70,0 (n. b.)	1/6 (16,7)	1,0 (n. b.)
Woche 60	1/7 (14,3)	35,0 (n. b.)	1/7 (14,3)	-7,0 (n. b.)	0/6 (0,0)	-	0/6 (0,0)	-
Woche 64	0/7 (0,0)	-	0/7 (0,0)	-	1/6 (16,7)	72,0 (n. b.)	1/6 (16,7)	3,0 (n. b.)

Höhere Bewertungen im FACT-Cog Fragebogen sind mit einer besseren Lebensqualität verbunden.

a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.

b: ITT-Population: Alle randomisierten Studienteilnehmer, unabhängig davon, ob sie das Studienmedikament erhalten haben oder nicht.

Quelle: Interim-Bericht BLU-285-1303 (VOYAGER) (16): Tabelle 35.3.19.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Beschreibung des Endpunkts bezieht sich auf einen Interim-Datenschnitt der VOYAGER-Studie vom 9. März 2020. Die VOYAGER-Studie ist noch laufend. Zum Zeitpunkt des Interim-Datenschnitts betrug die Spanne der medianen Behandlungszeit unter Avapritinib 24,7 bis 63,6 Wochen und unter Behandlung mit Regorafenib 3,9 bis 63,9 Wochen. Aus diesem Grund beziehen sich die folgenden Angaben zum allgemeinen Gesundheitszustand auf den Zeitraum von Baseline bis Woche 24, der minimalen Behandlungszeit unter Behandlung mit Avapritinib. Höhere Bewertungen des FACT-Cog Fragebogens sind mit einer besseren Lebensqualität verbunden.

Die Bewertung des FACT-Cog Fragebogens bleibt sowohl unter Behandlung mit Avapritinib als auch mit Regorafenib konstant (Tabelle 4-122).

4.3.2.3.3.4 Sicherheit – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.4.1 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-123: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
NAVIGATOR (BLU-285-1101)	<p>Die Erfassung der UE erfolgte in der NAVIGATOR-Studie anhand folgender Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • UE nach Schweregrad (CTCAE 1 – 5) • SUE • UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führen • UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte und intrakranielle Blutungen) <p>In der NAVIGATOR-Studie sind jegliche UE definiert als UE, die während oder nach der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments aufgetreten sind, jedes Ereignis das als im Zusammenhang mit dem Studienmedikament (unabhängig vom Startdatum des Ereignisses) betrachtet wird, oder jedes Ereignis das zu Beginn der Studie vorhanden ist, sich aber in der Intensität verschlechtert oder anschließend vom Prüfarzt als im Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend bewertet wird (27).</p> <p>Ein abnormaler Laborwert wurde nicht als UE bewertet, es sei denn dieser Wert führte zum Absetzen, einer Verzögerung der Behandlung, einer Dosisanpassung, einer therapeutischen Intervention oder wurde vom Prüfarzt als klinisch signifikant eingestuft. Das Fortschreiten der Erkrankung wurde nicht als UE oder Todesursache gewertet. Stattdessen wurde die UE als Komplikation der Erkrankung angesehen und musste gemeldet werden. Lagen jedoch keine spezifischen Krankheitskomplikationen vor, die das Fortschreiten der Erkrankung erklären konnten, wurde die Progression ggf. als UE, SAE oder Todesursache gemeldet (11).</p> <p>Ein SUE ist als jegliches Event definiert, dass eines der folgenden Kriterien erfüllt (4):</p> <ul style="list-style-type: none"> • resultiert im Tod • war lebensbedrohlich • erforderte einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts • führte zu anhaltenden oder schwerwiegenden Behinderungen oder einer Arbeitsunfähigkeit • löste eine angeborene Anomalie oder Geburtsfehler bei den Nachkommen eines Studienteilnehmers, der Avapritinib erhalten hat, aus • wichtige Ereignisse, die nicht zum Tod geführt haben, nicht lebensbedrohlich waren oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich gemacht haben, aber den Studienteilnehmer gefährdet haben und medizinische oder chirurgische Eingriffe notwendig gemacht haben, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern <p>UE von besonderem Interesse werden anhand von Kategorien (kognitive Effekte und intrakranielle Blutungen) und der PTs zusammengefasst (11):</p> <ul style="list-style-type: none"> • kognitive Effekte, bestehend aus vier PTs: kognitive Störung, Erinnerungsvermögen eingeschränkt, Verwirrheitszustand, Enzephalopathie • intrakranielle Blutungen, bestehend aus drei PTs: intrakranielle Blutung, Hirnblutung, subdurales Hämatom

Studie	Operationalisierung
	<p>Abweichend zu den Angaben im SAP wurde die PT Enzephalopathie zu der Definition der AESI hinzugefügt.</p> <p>Die UE wurden in der NAVIGATOR-Studie anhand der SOC und den PT des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert (Version 18.1) (27). Traten mehrere UEs bei einem Studienteilnehmer in derselben PT (SOC) auf, wurde die UE nur einmal mit dem maximalen Schweregrad aufgenommen. Fehlende Informationen zur Schwere, Kausalität oder Outcome wurden nicht imputiert, sondern als „fehlend“ eingestuft.</p> <p>Die Schwere der UE wurde anhand der CTCAE, Version 4.03 eingestuft (4):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grad 1: Mild, das Ereignis war für den Studienteilnehmer spürbar, störte ihn jedoch nicht bei täglichen Aktivitäten • Grad 2: Moderat, das Ereignis beeinträchtigte die täglichen Aktivitäten, aber sprach auf eine symptomatische Therapie oder Ruhe an • Grad 3: Schwer, das Ereignis hat den Studienteilnehmer, trotz symptomatischer Therapie, erheblich eingeschränkt tägliche Aktivitäten durchzuführen • Grad 4: Lebensbedrohlich, das Ereignis setzte den Studienteilnehmer, zur Zeit des Ereignisses, einem Todesrisiko aus • Grad 5: Tödlich, das Ereignis führte zum Tod des Studienteilnehmers <p>Der Tod eines Studienteilnehmers wird während der aktiven Behandlungsphase und innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments nach SOC und PT zusammengefasst. Es wird eine Liste der verstorbenen Studienteilnehmer mit Angabe des Todesdatums, der Ursache und des Datums der letzten Dosis des Studienmedikaments erstellt (27).</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmer mit UE wird in einer Übersicht für jegliche UE, UE nach Schweregrad (CTCAE 1 – 5), SUE, UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führen und UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte und intrakranielle Blutungen) beschrieben. Eine Darstellung nach SOC und PT erfolgt entsprechend der Anforderungen der VerFO für die häufigsten ($\geq 10\%$) UE, die häufigsten ($\geq 5\%$) schweren UE mit CTCAE ≥ 3, die häufigsten ($\geq 5\%$) SUE, UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führen und UE von besonderem Interesse.</p> <p>Um den Anforderungen der VerFO zu entsprechen, wurden alle folgenden Analysen nachberechnet, da im Studienbericht die Angaben zur Sicherheit nur für die Gesamtpopulation dargestellt wurden.</p>
<p>VOYAGER (BLU-285-1303)^a</p>	<p>Die Erfassung der Sicherheit erfolgte in der VOYAGER-Studie anhand folgender Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • UE nach Schweregrad (CTCAE 1 – 5) • SUE • UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führen • UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte und intrakranielle Blutungen) <p>In der VOYAGER-Studie sind jegliche UE definiert als UE, die zwischen der ersten Dosis eines Studienmedikaments bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikament auftrat. Fand bei Studienteilnehmern ein Cross-Over von einer Behandlung mit Regorafenib zu einer Behandlung mit Avapritinib statt, wurden die UE separat berichtet (5).</p> <p>Ein abnormaler Laborwert wurde nicht als UE bewertet, es sei denn dieser Wert führte zum Absetzen, einer Verzögerung der Behandlung, einer Dosisanpassung, einer therapeutischen Intervention oder wurde vom Prüfarzt als klinisch signifikant eingestuft.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Das Fortschreiten der Erkrankung wurde nicht als UE oder Todesursache gewertet. Stattdessen wurde die UE als Komplikation der Erkrankung angesehen und musste gemeldet werden. Lagen jedoch keine spezifischen Krankheitskomplikationen vor, die das Fortschreiten der Erkrankung erklären konnten, wurde die Progression ggf. als UE, SAE oder Todesursache gemeldet (5).</p> <p>Ein SUE ist als jegliches Event definiert, dass eines der folgenden Kriterien erfüllt (5):</p> <ul style="list-style-type: none"> • resultiert im Tod • war lebensbedrohlich • erforderte einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts • führte zu anhaltenden oder schwerwiegenden Behinderungen oder einer Arbeitsunfähigkeit • löste eine angeborene Anomalie oder Geburtsfehler bei den Nachkommen eines Studienteilnehmers, der Avapritinib erhalten hat, aus • wichtige Ereignisse, die nicht zum Tod geführt haben, nicht lebensbedrohlich waren oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich gemacht haben, aber den Studienteilnehmer gefährdet haben und medizinische oder chirurgische Eingriffe notwendig gemacht haben, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern <p>UE von besonderem Interesse werden anhand von den Kategorien (kognitive Effekte und intrakranielle Blutungen) und relevanten PT zusammengefasst (28):</p> <ul style="list-style-type: none"> • kognitive Effekte, bestehend aus vier PTs: kognitive Störung, Erinnerungsvermögen eingeschränkt, Verwirrheitszustand, Enzephalopathie • intrakranielle Blutungen, bestehend aus drei PTs: intrakranielle Blutung, Hirnblutung, subdurales Hämatom <p>Die UE wurden in der VOYAGER-Studie anhand der SOC und den PT des MedDRA kodiert (Version 18.1) (5). Traten mehrere UEs bei einem Studienteilnehmer in derselben PT (SOC) auf, wurde die UE nur einmal mit dem maximalen Schweregrad aufgenommen. Fehlende Informationen zur Schwere, Kausalität oder Outcome wurden nicht imputiert, sondern als „fehlend“ eingestuft (5).</p> <p>Die Schwere der UE wurde anhand der CTCAE, Version 4.03 (für Studienteilnehmer, die vor dem Amendment 2 in die Studie eingeschlossen wurden) oder Version 5.0 eingestuft (28):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grad 1: Mild, das Ereignis war für den Studienteilnehmer spürbar, störte ihn jedoch nicht bei täglichen Aktivitäten • Grad 2: Moderat, das Ereignis beeinträchtigte die täglichen Aktivitäten, aber sprach auf eine symptomatische Therapie oder Ruhe an • Grad 3: Schwer, das Ereignis hat den Studienteilnehmer, trotz symptomatischer Therapie, erheblich eingeschränkt tägliche Aktivitäten durchzuführen • Grad 4: Lebensbedrohlich, das Ereignis setzte den Studienteilnehmer, zur Zeit des Ereignisses, einem Todesrisiko aus • Grad 5: Tödlich, das Ereignis führte zum Tod des Studienteilnehmers <p>Todesfälle während der Behandlung werden nach Behandlungsgruppe und nach SOC und PT zusammengefasst. Es wird eine Liste der verstorbenen Patienten mit Angabe des Todesdatums, der Todesursache und des Datums der letzten Dosis des Studienmedikaments erstellt (28).</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmer mit UE wird in einer Übersicht für jegliche UE, UE nach Schweregrad (CTCAE 1 – 5), SUE, UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führen und UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte und intrakranielle Blutungen) beschrieben. Fand bei Studienteilnehmern ein Cross-</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Over von einer Behandlung mit Regorafenib zu einer Behandlung mit Avapritinib statt, wurden die UE separat berichtet. Eine Darstellung nach SOC und PT erfolgt entsprechend der Anforderungen der Verfo für die häufigsten ($\geq 10\%$) UE, die häufigsten ($\geq 5\%$) schweren UE mit CTCAE ≥ 3, die häufigsten ($\geq 5\%$) SUE, UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führen und UE von besonderem Interesse.</p>
<p>BLU-285-1105 (CS3007-101)</p>	<p>Die Erfassung der Sicherheit erfolgte in der Studie BLU-285-1105 anhand folgender Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jegliche UE • schwere (CTCAE > 3) • SUE • UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führen • UE, die zum Tod führen • UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte und intrakranielle Blutungen) <p>In der Studie BLU-285-1105 sind jegliche UE definiert als UE, die nach der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikament aufgetreten sind, jedes Ereignis das zu Beginn der Studie vorhanden ist, sich aber in der Intensität verschlechtert oder jedes Ereignis, das vor Beginn der Behandlung aufgetreten und wieder abgeklungen ist, aber nach Beginn der Behandlung erneut auftritt (7).</p> <p>Ein abnormaler Laborwert wurde nicht als UE bewertet, es sei denn dieser Wert führte zum Absetzen, einer Verzögerung der Behandlung, einer Dosisanpassung, einer therapeutischen Intervention, mit Symptomen einher ging oder wurde vom Prüfarzt bzw. Sponsor als klinisch signifikant eingestuft wurde (7).</p> <p>Ein SUE ist als jegliches Event definiert, dass eines der folgenden Kriterien erfüllt (7):</p> <ul style="list-style-type: none"> • resultiert im Tod • war lebensbedrohlich • erforderte einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts • führte zu anhaltenden oder schwerwiegenden Behinderungen oder einer Arbeitsunfähigkeit • löste eine angeborene Anomalie oder Geburtsfehler bei den Nachkommen eines Studienteilnehmers, der Avapritinib erhalten hat, aus • wichtige Ereignisse, die nicht zum Tod geführt haben, nicht lebensbedrohlich waren oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich gemacht haben, aber den Studienteilnehmer gefährdet haben und medizinische oder chirurgische Eingriffe notwendig gemacht haben, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern <p>UE von besonderem Interesse werden anhand von Kategorien (kognitive Effekte und intrakranielle Blutungen) und der PTs zusammengefasst (29):</p> <ul style="list-style-type: none"> • kognitive Effekte, bestehend aus vier PTs: kognitive Störung, Erinnerungsvermögen eingeschränkt, Verwirrheitszustand, Enzephalopathie • intrakranielle Blutungen, bestehend aus drei PTs: intrakranielle Blutung, Hirnblutung, subdurales Hämatom <p>Die UE wurden in der Studie BLU-285-1105 anhand der SOC und den PT des MedDRA kodiert (Version 22.1) (6). Traten mehrere UEs bei einem Studienteilnehmer in derselben PT (SOC) auf, wurde die UE nur einmal mit dem maximalen Schweregrad aufgenommen. Fehlende Informationen zur Schwere, Kausalität oder Outcome wurden nicht imputiert, sondern als „fehlend“ eingestuft (29).</p> <p>Die Schwere der UE wurde anhand der CTCAE, Version 5.0 eingestuft (7):</p>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Grad 1: Mild, das Ereignis war für den Studienteilnehmer spürbar, störte ihn jedoch nicht bei täglichen Aktivitäten • Grad 2: Moderat, das Ereignis beeinträchtigte die täglichen Aktivitäten, aber sprach auf eine symptomatische Therapie oder Ruhe an • Grad 3: Schwer, das Ereignis hat den Studienteilnehmer, trotz symptomatischer Therapie, erheblich eingeschränkt tägliche Aktivitäten durchzuführen • Grad 4: Lebensbedrohlich, das Ereignis setzte den Studienteilnehmer, zur Zeit des Ereignisses, einem Todesrisiko aus • Grad 5: Tödlich, das Ereignis führte zum Tod des Studienteilnehmers <p>Der Tod eines Studienteilnehmers wird während der aktiven Behandlungsphase und innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments nach SOC und PT zusammengefasst. Es wird eine Liste der verstorbenen Studienteilnehmer mit Angabe des Todesdatums, der Ursache und des Datums der letzten Dosis des Studienmedikaments erstellt (29).</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmer mit UE wird in einer Übersicht für jegliche UE, SUE, UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führen und UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte und intrakranielle Blutungen) beschrieben. Eine Darstellung nach SOC und PT erfolgt entsprechend der Anforderungen der VerFO für die häufigsten ($\geq 10\%$) UE, die häufigsten ($\geq 5\%$) schweren UE mit CTCAE ≥ 3, die häufigsten ($\geq 5\%$) SUE, UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führen und UE von besonderem Interesse.</p> <p>Um den Anforderungen der VerFO zu entsprechen, wurden alle folgenden Analysen nachberechnet, da im Studienbericht die Angaben zur Sicherheit nur für die Gesamtpopulation dargestellt wurden.</p>
	<p>a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-124: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NAVIGATOR (BLU-285-1101)	hoch ^a	nein ^b	ja	ja	ja	niedrig
VOYAGER (BLU-285-1303) ^c	niedrig	nein ^d	ja	ja	ja	niedrig
BLU-285-1105 (CS3007-101)	hoch ^a	nein ^b	ja	ja	ja	niedrig

a: Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

b: Nicht zutreffend, da es sich bei der eingeschlossenen Studie um eine einarmige nicht randomisierte Studie handelt.

c: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.

d: Eine Verblindung der Studie war aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile und der damit verbundenen Dosisanpassung nicht möglich.

Quelle: NAVIGATOR (BLU-285-1101): Studienprotokoll BLU-285-1101 (4), Studienbericht BLU-285-1101 (11), Statistischer Analyseplan BLU-285-1101 (27); VOYAGER (BLU-285-1303): Studienprotokoll (5), Studienbericht (16), Statistischer Analyseplan (28), Datenbanken klinischer Studien (60, 61); BLU-285-1105: Studienprotokoll (7), Studienbericht (6, 22), SAP (29), Datenbanken klinischer Studien (62, 63).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NAVIGATOR

Bei der NAVIGATOR-Studie handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-I-Studie, die gemäß dem 5. Kapitel der VerfO § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt. Aufgrund des einarmigen Studiendesign können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber gemacht werden.

Die Daten zu den UE werden gemäß der MedDRA (Version 18.1) klassifizierten SOC und PT erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll (4), der Studienbericht (11), der SAP (27) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (60, 61) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Die Erhebung des Endpunkts ist somit als valide und das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig zu bewerten.

VOYAGER

Bei der Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand nicht statt. Im Rahmen der VOYAGER-Studie ist eine effektive Verblindung aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungen der Behandlung mit Avapritinib und Regorafenib nicht möglich. Darüber hinaus erfordert das Auftreten von Nebenwirkungen ggf. Dosisanpassungen, die zwischen Avapritinib und Regorafenib sehr unterschiedlich sind. Um eine optimale Patientenversorgung zu gewährleisten ist es somit erforderlich, dass der Arzt über das eingesetzte Arzneimittel informiert ist. Um eine Verzerrung durch die fehlende Verblindung zu vermeiden, wurde in der Studie ein IDMC eingesetzt (5).

Die Daten zu den UE werden gemäß der MedDRA (Version 18.1) klassifizierten PT und SOC erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll (5), der Studienbericht (16), der SAP (28) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (21, 57-59) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Die Erhebung des Endpunkts ist somit als valide und das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig zu bewerten.

BLU-285-1105

Bei der Studie BLU-285-1105 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-I/II-Studie, die gemäß dem 5. Kapitel der VerfO § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt. Aufgrund des einarmigen Studiendesign können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber gemacht werden.

Die Daten zu den UE werden gemäß der MedDRA (Version 22.1) klassifizierten SOC und PT erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll (7), der Studienbericht (6, 22), SAP (29) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (62, 63) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit insgesamt als niedrig zu bewerten.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

4.3.2.3.3.4.1.1 Übersicht über unerwünschte Ereignisse

NAVIGATOR

Tabelle 4-125: Übersicht über UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR)

	N	Ereignis ^a n (%)
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)^b		
NAVIGATOR (BLU-285-1101), Datenschnitt: 16. November 2018		
jegliche UE	28	28 (100,0)
milde UE (CTCAE = 1)	28	28 (100,0)
moderate UE (CTCAE = 2)	28	28 (100,0)
schwere UE (CTCAE = 3)	28	22 (78,6)
lebensbedrohliche UE (CTCAE = 4)	28	4 (14,3)
tödliche UE (CTCAE = 5) ^c	28	2 (7,1)
nicht schwere UE (CTCAE ≤ 2)	28	28 (100,0)
schwere UE (CTCAE ≥ 3)	28	22 (78,6)
SUE	28	11 (39,3)
UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führen	28	4 (14,3)
UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte)	28	12 (42,9)
UE von besonderem Interesse (intrakranielle Blutungen)	28	1 (3,6)
NAVIGATOR (BLU-285-1101), Datenschnitt: 9. März 2020		
jegliche UE	28	28 (100,0)
milde UE (CTCAE = 1)	28	28 (100,0)
moderate UE (CTCAE = 2)	28	28 (100,0)
schwere UE (CTCAE = 3)	28	27 (96,4)
lebensbedrohliche UE (CTCAE = 4)	28	7 (25,0)
tödliche UE (CTCAE = 5) ^c	28	4 (14,3)
nicht schwere UE (CTCAE ≤ 2)	28	28 (100,0)
schwere UE (CTCAE ≥ 3)	28	27 (96,4)
SUE	28	21 (75,0)
UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führen	28	10 (35,7)
UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte)	28	19 (67,9)
UE von besonderem Interesse (intrakranielle Blutungen)	28	2 (7,1)
a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Wenn bei einem Studienteilnehmer mehrere Ereignisse desselben Schweregrads oder Outcomes auftraten, wurden die Ereignisse nur einmal pro Schweregrad bzw. Outcome gezählt. Allerdings können Studienteilnehmer insgesamt mehr als einmal gezählt werden.		

	N	Ereignis ^a n (%)
b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben. c: Umfasst Todesfälle, die zum Zeitpunkt der ersten Dosis des Studienmedikaments oder danach bis einschließlich 30 Tage nach der letzten Dosierung des Studienmedikaments eingetreten sind. Quelle: Statistische Nachberechnungen zur Studie BLU-285-1101 (12): Tabelle 35.3.1.1, Tabelle 35.3.2.4.1, Tabelle 35.3.4.2, Tabelle 35.3.4.2.2; Berechnungen zum Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 9. März 2020 (13): Tabelle 35.3.1.1, Tabelle 35.3.2.4.1, Tabelle 35.3.4.2.1, Tabelle 35.3.4.2.2, Tabelle 35.3.9.2. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die Beschreibung des Endpunkts bezieht sich auf den Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie vom 9. März 2020. Bei allen 28 Studienteilnehmern (100 %) in der Safety-Population mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich trat ein unerwünschtes Ereignis auf. Bei 28 Studienteilnehmern (100 %) kam es zu milden UE (CTCAE = 1) und moderaten UE (CTCAE = 2) und bei 27 Studienteilnehmern (96,4 %) zu schweren UE (CTCAE = 3). Bei 7 von 28 Studien-teilnehmern (25,0 %) traten lebensbedrohliche UE (CTCAE = 4) und bei 4 von 28 Studienteilnehmern (14,3 %) tödliche UE (CTCAE = 5) auf. SUE traten bei 21 von 28 Studienteilnehmern (75,0 %) auf. Bei 10 von 28 Studienteilnehmern (35,7 %) führten UE zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments. Die UE von besonderem Interesse (kognitiven Effekte) traten bei 19 von 28 Studienteilnehmern (67,9 %) und UE von besonderem Interesse (intrakranielle Blutungen) traten bei 2 von 28 Studienteilnehmern (7,1 %) in Erscheinung (Tabelle 4-125).

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1 (Studiendesign und Studienpopulation) aufgeführt.

VOYAGER

Tabelle 4-126: Übersicht über UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER)

Studienarm	N	Ereignis ^a n (%)
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)^b		
VOYAGER (BLU-285-1303)^c, Datenschnitt: 9. März 2020		
jegliche UE		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	7 (100,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	6 (100,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	2 (100,0)
schwere UE (CTCAE ≥ 3)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	5 (71,4)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	4 (66,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	2 (100,0)

Studienarm	N	Ereignis ^a n (%)
UE, die zum Tod führen (CTCAE = 5)^e		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	2 (33,3)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
SUE		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	4 (66,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führen		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	2 (33,3)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	3 (42,9)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
UE von besonderem Interesse (intrakranielle Blutungen)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<p>a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Wenn bei einem Studienteilnehmer mehrere Ereignisse desselben Schweregrads oder Outcomes auftraten, wurden die Ereignisse nur einmal pro Schweregrad bzw. Outcome gezählt. Allerdings können Studienteilnehmer insgesamt mehr als einmal gezählt werden.</p> <p>b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>c: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.</p> <p>d: Bei Studienteilnehmern mit einem Cross-Over von Regorafenib zu Avapritinib, wurden die unerwünschten Ereignisse unter der Behandlung mit Avapritinib separat erfasst.</p> <p>e: Umfasst Todesfälle, die zum Zeitpunkt der ersten Dosis des Studienmedikaments oder danach bis einschließlich 30 Tage nach der letzten Dosierung des Studienmedikaments eingetreten sind.</p> <p>Quelle: Interim-Bericht BLU-285-1303 (VOYAGER) (16): Tabelle 35.3.1</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Die Beschreibung des Endpunkts bezieht sich auf einen Interim-Datenschnitt der VOYAGER-Studie vom 9. März 2020. In der VOYAGER-Studie traten sowohl bei allen sieben Studienteilnehmern (100,0 %) im Avapritinib-Arm als auch bei allen sechs Studienteilnehmern (100,0 %) im Regorafenib-Arm der Safety-Population unerwünschte Ereignisse auf. Schwere UE (CTCAE ≥ 3) kamen bei 71,4 % der Studienteilnehmer mit 300 mg Avapritinib pro Tag (5 von 7 Studienteilnehmer) und bei 66,7 % der Studienteilnehmer mit 160 mg Regorafenib pro Tag (4 von 6 Studienteilnehmern) vor. Unter Behandlung mit Avapritinib verstarb kein Studienteilnehmer. Unter Behandlung mit Regorafenib verstarben zwei Studienteilnehmer (33,3 %) aufgrund von unerwünschten Ereignissen. SUE traten bei 14,3 % der Studienteilnehmer im Avapritinib-Arm auf (1 Studienteilnehmer), wohingegen im Regorafenib-Arm 66,7 % der Studienteilnehmer SUE aufwiesen (4 von 6 Studienteilnehmern) (Tabelle 4-126).

UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führen, trat bei keinem Studienteilnehmer unter Behandlung mit Avapritinib, aber bei zwei Studienteilnehmer (33,3 %) unter Behandlung mit Regorafenib auf. UE von besonderem Interesse traten ausschließlich bei Studienteilnehmern unter Behandlung mit Avapritinib auf. Bei drei Studienteilnehmern (42,9 %) traten kognitive Effekte auf. Kein Studienteilnehmer erlitt UE von besonderem Interesse der Kategorie intrakranielle Blutungen (Tabelle 4-126).

Die Nebenwirkungen für die Studienteilnehmer mit einem Cross-Over von Regorafenib zu Avapritinib (n = 2) wurden gesondert dargestellt. Übersicht über die UE traten bei allen (100,0 %) Patienten UEs und schwere UE (CTCAE ≥ 3) auf. UE, die zum Tod führen (CTCAE = 5), SUE, UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führen, UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte) und UE von besonderem Interesse (intrakranielle Blutungen) kamen nicht vor (Tabelle 4-126).

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1 (Studiendesign und Studienpopulation) aufgeführt.

BLU-285-1105

Tabelle 4-127: Übersicht über UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (BLU-285-1105)

	N	Ereignis ^a n (%)
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)^b		
BLU-285-1105, Datenschnitt: 31. März 2020		
jegliche UE	13	12 (92,3)
schwere UE (CTCAE ≥ 3)	13	1 (7,7)
SUE	13	0 (0,0)
UE, die zum Tod führen (CTCAE = 5)	13	0 (0,0)
UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führen	13	0 (0,0)
UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte)	13	0 (0,0)
UE von besonderem Interesse (intrakranielle Blutungen)	13	0 (0,0)
<p>a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 22.1 kodiert. Wenn bei einem Studienteilnehmer mehrere Ereignisse desselben Schweregrads oder Outcomes auftraten, wurden die Ereignisse nur einmal pro Schweregrad bzw. Outcome gezählt. Allerdings können Studienteilnehmer insgesamt mehr als einmal gezählt werden.</p> <p>b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zur Studie BLU-285-1105 (30).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Die Beschreibung des Endpunkts bezieht sich auf den Interim-Datenschnitt der Studie BLU-285-1105 vom 31. März 2020.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts traten bei 12 von 13 Studienteilnehmern (92,3 %) unerwünschte Ereignisse auf. Schwere UE (CTCAE ≥ 3) traten bei einem Studienteilnehmer (7,7 %) auf. SUE, UE, die zum Tod führen, UE, die zum Abbruch des Studienmedikaments führen und UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte und intrakranielle Blutungen) traten in der Studie BLU-285-1105 nicht auf (Tabelle 4-127). Aufgrund der unreifen Datenlage werden diese Ergebnisse nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und hier nur der Vollständigkeit und Transparenz halber dargestellt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1 (Studiendesign und Studienpopulation) aufgeführt.

4.3.2.3.3.4.1.2 Detaildarstellung der häufigsten ($\geq 10\%$) UE nach SOC und PT**NAVIGATOR**

Tabelle 4-128: Detaildarstellung der häufigsten ($\geq 10\%$) UE nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR)

	N	Ereignis n (%) ^a
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)^b Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag		
NAVIGATOR (BLU-285-1101), Datenschnitt: 16. November 2018		
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC)	28	27 (96,4)
<i>Übelkeit (PT)</i>	28	19 (67,9)
<i>Diarrhoe (PT)</i>	28	17 (60,7)
<i>Abdominalschmerz (PT)</i>	28	8 (28,6)
<i>Erbrechen (PT)</i>	28	3 (10,7)
<i>Dyspepsie (PT)</i>	28	6 (21,4)
<i>Obstipation (PT)</i>	28	4 (14,3)
<i>Mundtrockenheit (PT)</i>	28	3 (10,7)
<i>gastroösophageale Refluxerkrankung (PT)</i>	28	4 (14,3)
<i>Bauch aufgetrieben (PT)</i>	28	3 (10,7)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	28	22 (78,6)
<i>Ermüdung (PT)</i>	28	10 (35,7)
<i>Ödem peripher (PT)</i>	28	8 (28,6)
<i>Gesichtsödem (PT)</i>	28	10 (35,7)
<i>Asthenie (PT)</i>	28	4 (14,3)
<i>Fieber (PT)</i>	28	3 (10,7)
Augenerkrankungen (SOC)	28	24 (85,7)
<i>Periorbitalödem (PT)</i>	28	12 (42,9)
<i>Tränensekretion verstärkt (PT)</i>	28	7 (25,0)
<i>Augenlidödem (PT)</i>	28	6 (21,4)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	28	22 (78,6)
<i>Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)</i>	28	9 (32,1)
<i>Schwindelgefühl (PT)</i>	28	5 (17,9)
<i>Geschmacksstörung (PT)</i>	28	6 (21,4)
<i>Kopfschmerz (PT)</i>	28	6 (21,4)
<i>kognitive Störung (PT)</i>	28	4 (14,3)
Untersuchungen (SOC)	28	21 (75,0)
<i>Bilirubin im Blut erhöht (PT)</i>	28	8 (28,6)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	N	Ereignis n (%)^a
<i>Gewicht erniedrigt (PT)</i>	28	5 (17,9)
<i>Aspartataminotransferase erhöht (PT)</i>	28	5 (17,9)
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)</i>	28	5 (17,9)
<i>Alaninaminotransferase erhöht (PT)</i>	28	3 (10,7)
<i>Thrombozytenzahl vermindert (PT)</i>	28	3 (10,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	28	18 (64,3)
<i>Appetit vermindert (PT)</i>	28	10 (35,7)
<i>Hypokaliämie (PT)</i>	28	8 (28,6)
<i>Hypophosphatämie (PT)</i>	28	5 (17,9)
<i>Hypomagnesiämie (PT)</i>	28	7 (25,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	28	20 (71,4)
<i>Anämie (PT)</i>	28	19 (67,9)
<i>Neutropenie (PT)</i>	28	9 (32,1)
<i>Leukopenie (PT)</i>	28	3 (10,7)
<i>Thrombozytopenie (PT)</i>	28	3 (10,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	28	13 (46,4)
<i>Änderungen der Haarfarbe (PT)</i>	28	7 (25,0)
<i>Alopezie (PT)</i>	28	5 (17,9)
<i>Pruritus (PT)</i>	28	4 (14,3)
<i>trockene Haut (PT)</i>	28	3 (10,7)
<i>Erythem (PT)</i>	28	3 (10,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	28	11 (39,3)
<i>Infektion der oberen Atemwege (PT)</i>	28	3 (10,7)
<i>Konjunktivitis (PT)</i>	28	3 (10,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	28	10 (35,7)
<i>Husten (PT)</i>	28	3 (10,7)
<i>Pleuraerguss (PT)</i>	28	5 (17,9)
psychiatrische Erkrankungen (SOC)	28	10 (35,7)
<i>Schlaflosigkeit (PT)</i>	28	5 (17,9)
<i>Verwirrtheitszustand (PT)</i>	28	5 (17,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	28	13 (46,4)
<i>Rückenschmerzen (PT)</i>	28	3 (10,7)
<i>Myalgie (PT)</i>	28	3 (10,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	N	Ereignis n (%) ^a
<i>Arthralgie (PT)</i>	28	3 (10,7)
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	28	5 (17,9)
<i>Hyperbilirubinämie (PT)</i>	28	5 (17,9)
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)	28	4 (14,3)
Gefäßerkrankungen (SOC)	28	3 (10,7)
<i>Hypertonie (PT)</i>	28	3 (10,7)
Herzkrankungen (SOC)	28	4 (14,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	28	3 (10,7)
NAVIGATOR (BLU-285-1101), Datenschnitt: 9. März 2020		
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC)	28	27 (96,4)
<i>Übelkeit (PT)</i>	28	20 (71,4)
<i>Diarrhoe (PT)</i>	28	19 (67,9)
<i>Abdominalschmerz (PT)</i>	28	9 (32,1)
<i>Erbrechen (PT)</i>	28	7 (25,0)
<i>Dyspepsie (PT)</i>	28	8 (28,6)
<i>Obstipation (PT)</i>	28	6 (21,4)
<i>Mundtrockenheit (PT)</i>	28	3 (10,7)
<i>gastroösophageale Refluxerkrankung (PT)</i>	28	5 (17,9)
<i>Aszites (PT)</i>	28	3 (10,7)
<i>Bauch aufgetrieben (PT)</i>	28	3 (10,7)
<i>Enteritis (PT)</i>	28	3 (10,7)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	28	24 (85,7)
<i>Ermüdung (PT)</i>	28	13 (46,4)
<i>Ödem peripher (PT)</i>	28	9 (32,1)
<i>Gesichtsödem (PT)</i>	28	10 (35,7)
<i>Fieber (PT)</i>	28	7 (25,0)
<i>Schüttelfrost (PT)</i>	28	3 (10,7)
<i>Asthenie (PT)</i>	28	4 (14,3)
Augenerkrankungen (SOC)	28	24 (85,7)
<i>Periorbitalödem (PT)</i>	28	12 (42,9)
<i>Tränensekretion verstärkt (PT)</i>	28	7 (25,0)
<i>Augenlidödem (PT)</i>	28	6 (21,4)
<i>Sehen verschwommen (PT)</i>	28	3 (10,7)
<i>Trockenes Auge (PT)</i>	28	3 (10,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	N	Ereignis n (%)^a
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	28	26 (92,9)
<i>Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)</i>	28	14 (50,0)
<i>Schwindelgefühl (PT)</i>	28	7 (25,0)
<i>Geschmacksstörung (PT)</i>	28	7 (25,0)
<i>Kopfschmerz (PT)</i>	28	8 (28,6)
<i>kognitive Störung (PT)</i>	28	5 (17,9)
<i>Parästhesie (PT)</i>	28	3 (10,7)
Untersuchungen (SOC)	28	22 (78,6)
<i>Bilirubin im Blut erhöht (PT)</i>	28	8 (28,6)
<i>Gewicht erniedrigt (PT)</i>	28	7 (25,0)
<i>Aspartataminotransferase erhöht (PT)</i>	28	6 (21,4)
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)</i>	28	5 (17,9)
<i>Alaninaminotransferase erhöht (PT)</i>	28	3 (10,7)
<i>Thrombozytenzahl vermindert (PT)</i>	28	4 (14,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	28	21 (75,0)
<i>Appetit vermindert (PT)</i>	28	12 (42,9)
<i>Hypokaliämie (PT)</i>	28	9 (32,1)
<i>Hypomagnesiämie (PT)</i>	28	8 (28,6)
<i>Hypophosphatämie (PT)</i>	28	5 (17,9)
<i>Hypoalbuminämie (PT)</i>	28	3 (10,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	28	23 (82,1)
<i>Anämie (PT)</i>	28	22 (78,6)
<i>Neutropenie (PT)</i>	28	10 (35,7)
<i>Leukopenie (PT)</i>	28	3 (10,7)
<i>Lymphopenie (PT)</i>	28	3 (10,7)
<i>Thrombozytopenie (PT)</i>	28	3 (10,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	28	20 (71,4)
<i>Infektion der oberen Atemwege (PT)</i>	28	5 (17,9)
<i>Harnwegsinfektion (PT)</i>	28	3 (10,7)
<i>Konjunktivitis (PT)</i>	28	4 (14,3)
<i>Nasopharyngitis (PT)</i>	28	3 (10,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	28	15 (53,6)
<i>Änderungen der Haarfarbe (PT)</i>	28	7 (25,0)
<i>Alopezie (PT)</i>	28	5 (17,9)
<i>Pruritus (PT)</i>	28	5 (17,9)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	N	Ereignis n (%)^a
<i>Ausschlag (PT)</i>	28	3 (10,7)
<i>trockene Haut (PT)</i>	28	4 (14,3)
<i>Erythem (PT)</i>	28	3 (10,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	28	13 (46,4)
<i>Husten (PT)</i>	28	4 (14,3)
<i>Dyspnoe (PT)</i>	28	3 (10,7)
<i>Pleuraerguss (PT)</i>	28	4 (14,3)
psychiatrische Erkrankungen (SOC)	28	15 (53,6)
<i>Schlaflosigkeit (PT)</i>	28	6 (21,4)
<i>Verwirrtheitszustand (PT)</i>	28	6 (21,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	28	15 (53,6)
<i>Rückenschmerzen (PT)</i>	28	5 (17,9)
<i>Myalgie (PT)</i>	28	5 (17,9)
<i>Arthralgie (PT)</i>	28	4 (14,3)
<i>Muskelspasmen (PT)</i>	28	3 (10,7)
<i>Muskuläre Schwäche (PT)</i>	28	3 (10,7)
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	28	5 (17,9)
<i>Hyperbilirubinämie (PT)</i>	28	5 (17,9)
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)	28	5 (17,9)
Gefäßerkrankungen (SOC)	28	3 (10,7)
<i>Hypertonie (PT)</i>	28	3 (10,7)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	28	3 (10,7)
Herzerkrankungen (SOC)	28	5 (17,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	28	4 (14,3)
<p>a: UE wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. In der NAVIGATOR-Studie sind jegliche UE definiert als UE, die während oder nach der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments aufgetreten sind, jedes Ereignis das als im Zusammenhang mit dem Studienmedikament (unabhängig vom Startdatum des Ereignisses) betrachtet wird, oder jedes Ereignis das zu Beginn der Studie vorhanden ist, sich aber in der Intensität verschlechtert oder anschließend vom Prüfarzt als im Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend bewertet wird. Wenn bei einem Studienteilnehmer ein UE mehrfach auftrat, wurde der Studienteilnehmer nur einmal in der jeweiligen Patientenzahl aufgeführt.</p> <p>b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zur Studie BLU-285-1101 (12): Tabelle 35.3.2.2.1; Berechnungen zum Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 9. März 2020 (13): Tabelle 35.3.2.2.1.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Die Beschreibung des Endpunkts bezieht sich auf den Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie vom 9. März 2020. Bei Studienteilnehmern in der Safety-Population mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich traten am häufigsten UE aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (96,4 %), „Erkrankungen des Nervensystems“ (92,9 %), „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (85,7 %), „Augenerkrankungen“ (85,7 %) und „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (82,1 %) auf. Weiterhin traten UE der SOC „Untersuchungen“ (78,6 %), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (75,0 %), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (71,4 %), „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (53,6 %), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (46,4 %), „psychiatrische Erkrankungen“ (53,6 %), „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ (53,6 %) auf. Bei weniger als 20 % der Studienteilnehmer traten UE aus der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ (17,9 %), „Erkrankungen der Niere und Harnwege“ (17,9 %), „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierete Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ (10,7 %) „Gefäßerkrankungen“ (10,7 %), „Herzkrankungen“ (17,9 %), „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (14,3 %) auf (Tabelle 4-128).

VOYAGER

Tabelle 4-129: Detaildarstellung der häufigsten ($\geq 10\%$) UE nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER)

Studienarm	N	Ereignis n (%) ^a
VOYAGER (BLU-285-1303)^b, Datenschnitt: 9. März 2020		
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population^c)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	3 (42,9)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	3 (50,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	1 (50,0)
Anämie (PT)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	3 (42,9)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	3 (50,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	1 (50,0)
Herzkrankungen (SOC)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	2 (28,6)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
Vorhofflimmern (PT)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studienarm	N	Ereignis n (%) ^a
<i>Palpitationen (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Atrioventrikulärer Block ersten Grades (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen (SOC)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Hypothyreose (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
Augenerkrankungen (SOC)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	6 (85,7)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	1 (50,0)
<i>Augenlidödem (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	3 (42,9)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	1 (50,0)
<i>Tränensekretion verstärkt (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	3 (42,9)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Periorbitalödem (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	2 (28,6)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Bindehautödem (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studienarm	N	Ereignis n (%) ^a
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Schwellung des Auges (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	5 (71,4)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	6 (100,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	1 (50,0)
<i>Diarrhoe (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	3 (42,9)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	2 (33,3)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Übelkeit (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	3 (42,9)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	1 (50,0)
<i>Obstipation (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	2 (28,6)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	2 (33,3)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Bauch aufgetrieben (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	4 (66,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Abdominalschmerz (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	4 (66,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Aszites (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Kolitis (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studienarm	N	Ereignis n (%) ^a
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Dyspepsie (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Stuhlverfärbung (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Gastrointestinalblutung (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Hämorrhoiden (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Erbrechen (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	1 (50,0)
<i>Peritoneale Blutung (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Stomatitis (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)

Studienarm	N	Ereignis n (%) ^a
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	4 (57,1)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	5 (83,3)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	1 (50,0)
<i>Gesichtsödem (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	2 (28,6)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Ermüdung (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	2 (28,6)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	5 (83,3)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	1 (50,0)
<i>Asthenie (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Schüttelfrost (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Ödem peripher (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Ödem (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	1 (50,0)
<i>Fieber (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	1 (50,0)
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studienarm	N	Ereignis n (%) ^a
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Hyperbilirubinämie (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Leberschmerzen (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Harnwegsinfektion (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
Untersuchungen (SOC)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	5 (71,4)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	3 (50,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	1 (50,0)
<i>Bilirubin im Blut erhöht (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	4 (57,1)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	1 (50,0)
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	3 (42,9)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	1 (50,0)
<i>Lymphozytenzahl erniedrigt (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	2 (28,6)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Thrombozytenzahl vermindert (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	2 (28,6)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studienarm	N	Ereignis n (%) ^a
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Gewicht erhöht (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	2 (28,6)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Leukozytenzahl erniedrigt (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	2 (28,6)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	1 (50,0)
<i>Aspartataminotransferase erhöht (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	1 (50,0)
<i>Bilirubin konjugiert erhöht (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	1 (50,0)
<i>Kreatinin im Blut erhöht (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Blutharnstoff erhöht (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Transaminasen erhöht (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Gewicht erniedrigt (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)

Studienarm	N	Ereignis n (%) ^a
<i>Alaninaminotransferase erhöht (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	1 (50,0)
<i>Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	1 (50,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	5 (71,4)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	3 (50,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Appetit vermindert (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	4 (57,1)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Hyperkaliämie (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Hypoproteinämie (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Hypovitaminose (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Schlechtes Gedeihen (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studienarm	N	Ereignis n (%) ^a
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Hyponatriämie (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Hypophosphatämie (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Rückenschmerzen (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Muskelspasmen (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	2 (33,3)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Progression einer bösartigen Neubildung (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Tumorblutung (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	4 (57,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studienarm	N	Ereignis n (%) ^a
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Schwindelgefühl (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	2 (28,6)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	2 (28,6)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>kognitive Störung (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Geschmacksstörung (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Kopfschmerz (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Hypoästhesie (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Dysästhesie (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
psychiatrische Erkrankungen (SOC)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	2 (28,6)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studienarm	N	Ereignis n (%)^a
<i>Affekterkrankung (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Depression (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Schlaflosigkeit (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Akute Nierenschädigung (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Dysurie (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	1 (50,0)
<i>Dysphonie (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Pleuraerguss (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studienarm	N	Ereignis n (%) ^a
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	1 (50,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	3 (42,9)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	5 (83,3)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	1 (50,0)
<i>Änderungen der Haarfarbe (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	2 (28,6)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Hypohidrose (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Ausschlag (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Alopezie (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	1 (50,0)
<i>Hyperhidrosis (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Palmar-plantares Erythrodysästhesie Syndrom (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	4 (66,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen (SOC)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	2 (28,6)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	2 (33,3)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Hypertonie (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	2 (28,6)

Studienarm	N	Ereignis n (%) ^a
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	2 (33,3)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Hitzewallung (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<p>a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Alle behandlungsbedingten UE sind in der zusammenfassenden Statistik enthalten. Alle behandlungsbedingten UE sind in der zusammenfassenden Statistik enthalten. Wenn bei einem Studienteilnehmer ein UE mehrfach auftrat, wurde der Studienteilnehmer nur einmal in der jeweiligen Patientenzahl aufgeführt.</p> <p>b: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.</p> <p>c: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>d: Bei Studienteilnehmern mit einem Cross-Over von Regorafenib zu Avapritinib, wurden die unerwünschten Ereignisse unter der Behandlung mit Avapritinib separat erfasst.</p> <p>Quelle: Interim-Bericht BLU-285-1303 (VOYAGER) (16): Tabelle 14.3.2.2g</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Die Beschreibung des Endpunkts bezieht sich auf einen Interim-Datenschnitt der VOYAGER-Studie vom 9. März 2020.

In beiden Studienarmen traten am häufigsten jegliche UE aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (300 mg/Tag Avapritinib: 42,9 %, 160 mg/Tag Regorafenib: 50,0 %), „Erkrankung des Gastrointestinaltrakts“ (300 mg/Tag Avapritinib: 71,4 %, 160 mg/Tag Regorafenib: 100,0 %), „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (300 mg/Tag Avapritinib: 57,1 %, 160 mg/Tag Regorafenib: 83,3 %), „Untersuchungen“ (300 mg/Tag Avapritinib: 71,4 %, 160 mg/Tag Regorafenib: 50,0 %), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (300 mg/Tag Avapritinib: 71,4 %, 160 mg/Tag Regorafenib: 50,0 %), „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (300 mg/Tag Avapritinib: 42,9 %, 160 mg/Tag Regorafenib: 83,3 %), „Gefäßerkrankungen“ (300 mg/Tag Avapritinib: 28,6 %, 160 mg/Tag Regorafenib: 33,3 %) und „Herzerkrankungen“ (300 mg/Tag Avapritinib: 28,6 %, 160 mg/Tag Regorafenib: 16,7 %). Bei jeweils nur einen Studienteilnehmer (300 mg Avapritinib/Tag: 14,3%, 160 mg Regorafenib/Tag: 16,7%) traten jegliche UE der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, „Erkrankungen der Niere und Harnwege“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ auf (Tabelle 4-129).

Die SOC „Augenerkrankungen“ (300 mg/Tag Avapritinib: 85,7 %, 160 mg/Tag Regorafenib: 0,0 %), „psychiatrische Erkrankungen“ (300 mg/Tag Avapritinib: 28,6 %, 160 mg/Tag Regorafenib: 0,0 %), „Erkrankungen des Nervensystems“ (300 mg/Tag Avapritinib: 57,1 %, 160 mg/Tag Regorafenib: 16,7 %) und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (300 mg/Tag Avapritinib: 14,3 %, 160 mg/Tag Regorafenib: 0,0 %) traten fast ausschließlich bei Studienteilnehmern im Avapritinib-Arm auf. Ausschließlich im Regorafenib-Arm trat bei zwei Studienteilnehmern (33,3 %) jegliche UE der SOC „gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ und bei einem Studienteilnehmer (16,7 %) in der SOC „Endokrine Erkrankungen“ auf (Tabelle 4-129).

Die häufigsten jeglichen UE bei Studienteilnehmern mit einem Cross-Over von Regorafenib zu Avapritinib wurden bei jeweils einem Studienteilnehmer (50 %) traten in den SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Augenerkrankungen“, „Erkrankung des Gastrointestinaltrakts“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ auf. In den anderen SOC „Herzerkrankungen“, „Endokrine Erkrankungen“, „Leber- und Gallenerkrankungen“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“, „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „psychiatrische Erkrankungen“, „Erkrankungen der Niere und Harnwege“ und „Gefäßerkrankungen“ wurde keine Ereignisse berichtet (Tabelle 4-129).

BLU-285-1105

Tabelle 4-130: Detaildarstellung der häufigsten (≥ 10 %) UE nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (BLU-285-1105)

	N	Ereignis n (%) ^a
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)^b		
Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag		
BLU-285-1105, Datenschnitt: 31. März 2020		
Augenerkrankungen (SOC)	13	9 (69,2)
<i>Augenlidödem (PT)</i>	13	5 (38,5)
<i>Tränensekretion verstärkt (PT)</i>	13	2 (15,4)
<i>Periorbitalödem (PT)</i>	13	2 (15,4)
Untersuchungen (SOC)	13	9 (69,2)
<i>Bilirubin im Blut erhöht (PT)</i>	13	9 (69,2)
<i>Leukozytenzahl erniedrigt (PT)</i>	13	7 (53,8)
<i>Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (PT)</i>	13	6 (46,2)
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)</i>	13	5 (38,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	13	7 (53,8)
<i>Anämie (PT)</i>	13	7 (53,8)

	N	Ereignis n (%)^a
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	13	7 (53,8)
<i>Gesichtsödem (PT)</i>	13	3 (23,1)
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC)	13	3 (23,1)
<i>Übelkeit (PT)</i>	13	2 (15,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	13	3 (23,1)
<i>Hypokalzämie (PT)</i>	13	2 (15,4)
Herzerkrankungen (SOC)	13	2 (15,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	13	2 (15,4)
<i>Änderungen der Haarfarbe (PT)</i>	13	2 (15,4)
<p>a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 22.1 kodiert. Wenn bei einem Studienteilnehmer mehrere Ereignisse desselben Schweregrads oder Outcomes auftraten, wurden die Ereignisse nur einmal pro Schweregrad bzw. Outcome gezählt. Allerdings können Studienteilnehmer insgesamt mehr als einmal gezählt werden.</p> <p>b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zur Studie BLU-285-1105 (30).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Die Beschreibung des Endpunkts bezieht sich auf den Interim-Datenschnitt der Studie BLU-285-1105 vom 31. März 2020.

In der Studie BLU-285-1105 traten am häufigsten UE der SOC „Augenerkrankungen“ (69,2 %) und „Untersuchungen“ (69,2 %) auf. Weiterhin traten bei sieben Studienteilnehmern (53,8 %) UE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf. Seltener traten UE der SOC „Erkrankung des Gastrointestinaltrakts“ (23,1 %), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (23,1 %), „Herzerkrankungen“ (15,4 %) und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (15,4 %) auf (Tabelle 4-130).

4.3.2.3.3.4.1.3 Detaildarstellung der häufigsten ($\geq 5\%$) UE (CTCAE ≥ 3) nach SOC und PT

NAVIGATOR

Tabelle 4-131: Detaildarstellung der häufigsten ($\geq 5\%$) UE (CTCAE ≥ 3) nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR)

	N	Ereignis ^a n (%)
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)^b Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag		
NAVIGATOR (BLU-285-1101), Datenschnitt: 16. November 2018		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	28	10 (35,7)
<i>Anämie (PT)</i>	28	7 (25,0)
<i>Neutropenie (PT)</i>	28	3 (10,7)
Untersuchungen (SOC)	28	9 (32,1)
<i>Neutrophilenzahl erhöht (PT)</i>	28	3 (10,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	28	7 (25,0)
<i>Hypophosphatämie (PT)</i>	28	2 (7,1)
<i>Hypokaliämie (PT)</i>	28	2 (7,1)
<i>Hyponatriämie (PT)</i>	28	2 (7,1)
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC)	28	4 (14,3)
<i>Diarrhoe (PT)</i>	28	2 (7,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	28	2 (7,1)
<i>Pleuraerguss (PT)</i>	28	2 (7,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	28	2 (7,1)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	28	2 (7,1)
NAVIGATOR (BLU-285-1101), Datenschnitt: 9. März 2020		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	28	16 (57,1)
<i>Anämie (PT)</i>	28	13 (46,4)
<i>Neutropenie (PT)</i>	28	3 (10,7)
Untersuchungen (SOC)	28	11 (39,3)
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)</i>	28	5 (17,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	28	10 (35,7)
<i>Hypokaliämie (PT)</i>	28	4 (14,3)
<i>Hypophosphatämie (PT)</i>	28	2 (7,1)
<i>Hyponatriämie (PT)</i>	28	2 (7,1)

	N	Ereignis ^a n (%)
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC)	28	8 (28,6)
<i>Diarrhoe (PT)</i>	28	3 (10,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	28	4 (14,3)
<i>Pleuraerguss (PT)</i>	28	2 (7,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	28	4 (14,3)
<i>Progression einer Erkrankung (PT)</i>	28	2 (7,1)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	28	4 (14,3)
<i>Intrakranielle Blutungen (PT)</i>	28	2 (7,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	28	4 (14,3)
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	28	2 (7,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	28	2 (7,1)
<p>a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. In der NAVIGATOR-Studie sind jegliche UE definiert als UE, die während oder nach der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments aufgetreten sind, jedes Ereignis das als im Zusammenhang mit dem Studienmedikament (unabhängig vom Startdatum des Ereignisses) betrachtet wird, oder jedes Ereignis das zu Beginn der Studie vorhanden ist, sich aber in der Intensität verschlechtert oder anschließend vom Prüfarzt als im Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend bewertet wird. Wenn bei einem Studienteilnehmer ein UE mehrfach auftrat, wurde der Studienteilnehmer nur einmal in der jeweiligen Patientenzahl aufgeführt.</p> <p>b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zur Studie BLU-285-1101 (12): Tabelle 35.3.4.2.1; Berechnungen zum Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 9. März 2020 (13): Tabelle 35.3.2.4.1.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Die Beschreibung des Endpunkts bezieht sich auf den Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie vom 9. März 2020. Die häufigsten schweren UE mit einem CTCAE Grad ≥ 3 traten bei 57,1 % der Studienteilnehmer in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auf. Bei 39,3 % der Studienteilnehmer traten UE mit einem CTCAE Grad ≥ 3 in der SOC „Untersuchungen“, bei 35,7 % in der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ und bei 28,6 % in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ auf (Tabelle 4-131).

Seltener kamen UE mit einem CTCAE Grad ≥ 3 der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (14,3 %), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (14,3 %), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (14,3 %), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (14,3 %), „Psychiatrische Erkrankungen“ (7,1 %) oder „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (7,1 %) vor (Tabelle 4-131).

VOYAGER

Tabelle 4-132: Detaildarstellung der häufigsten ($\geq 5\%$) UE (CTCAE ≥ 3) nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER)

Studienarm	N	Ereignis n (%) ^a
VOYAGER (BLU-285-1303)^b, Datenschnitt: 9. März 2020		
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)^c		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	3 (42,9)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Anämie (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	3 (42,9)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	1 (50,0)
<i>Gastrointestinalblutung (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^c	2	0 (0,0)
<i>Abdominalschmerz (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Übelkeit (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	1 (50,0)
<i>Peritoneale Blutung (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studienarm	N	Ereignis n (%)^a
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Ermüdung (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
Untersuchungen (SOC)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	3 (42,9)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	1 (50,0)
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	2 (28,6)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	1 (50,0)
<i>Bilirubin im Blut erhöht (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Lymphozytenzahl erniedrigt (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Leukozytenzahl erniedrigt (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Schlechtes Gedeihen (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)

Studienarm	N	Ereignis n (%) ^a
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	2 (33,3)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Progression einer bösartigen Neubildung (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Tumorblutung (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Akute Nierenschädigung (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen (SOC)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Hypertonie (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<p>a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Alle behandlungsbedingten UE sind in der zusammenfassenden Statistik enthalten. Wenn bei einem Studienteilnehmer mehrere Ereignisse desselben Schweregrads oder Outcomes auftraten, wurden die Ereignisse nur einmal pro Schweregrad bzw. Outcome gezählt. Allerdings können Studienteilnehmer insgesamt mehr als einmal gezählt werden.</p> <p>b: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.</p> <p>c: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p>		

Studienarm	N	Ereignis n (%) ^a
<p>d: Bei Studienteilnehmern mit einem Cross-Over von Regorafenib zu Avapritinib, wurden die unerwünschten Ereignisse unter der Behandlung mit Avapritinib separat erfasst.</p> <p>Quelle: Interim-Bericht BLU-285-1303 (VOYAGER) (16): Tabelle 14.3.4.2.g.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Die Beschreibung des Endpunkts bezieht sich auf einen Interim-Datenschnitt der VOYAGER-Studie vom 9. März 2020. Die häufigsten ($\geq 5\%$) schweren UE (CTCAE ≥ 3) traten in der SOC „Untersuchungen“ bei 42,9 % der Studienteilnehmer im Avapritinib-Arm und bei keinem der Studienteilnehmer im Regorafenib-Arm auf. Bei Studienteilnehmern im Avapritinib-Arm und Regorafenib-Arm traten in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (300 mg/Tag Avapritinib: 42,9 %, 160 mg/Tag Regorafenib: 16,7 %) auf. Bei jeweils einem Studienteilnehmer im Avapritinib-Arm (14,3 %) und im Regorafenib-Arm (16,7 %) traten schwere UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Erkrankungen der Niere und Harnwege“ auf (Tabelle 4-132).

Ausschließlich im Regorafenib-Arm wurden schwere UE der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (300 mg/Tag Avapritinib: 0,0 %, 160 mg/Tag Regorafenib: 16,7 %), „Gefäßerkrankungen“ (300 mg/Tag Avapritinib: 0,0 %, 160 mg/Tag Regorafenib: 16,7 %) und „gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ (300 mg/Tag Avapritinib: 0,0 %, 160 mg/Tag Regorafenib: 33,3 %) erfasst (Tabelle 4-132).

Die häufigsten ($\geq 5\%$) schweren UE (CTCAE ≥ 3) bei Studienteilnehmern mit einem Cross-Over von Regorafenib zu Avapritinib wurden bei jeweils einem Studienteilnehmer (50 %) in den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Untersuchungen“ beobachtet. keine schweren UE traten in den weiteren SOC („Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“, „Erkrankungen der Niere und Harnwege“, „Gefäßerkrankungen“) auf (Tabelle 4-132).

BLU-285-1105

Tabelle 4-133: Detaildarstellung der häufigsten ($\geq 5\%$) UE (CTCAE ≥ 3) nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (BLU-285-1105)

	N	Ereignis ^a n (%)
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)^b Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag		
BLU-285-1105, Datenschnitt: 31. März 2020		
Untersuchungen (SOC)	13	1 (7,7)
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)	13	1 (7,7)
<p>a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 22.1 kodiert. Wenn bei einem Studienteilnehmer mehrere Ereignisse desselben Schweregrads oder Outcomes auftraten, wurden die Ereignisse nur einmal pro Schweregrad bzw. Outcome gezählt. Allerdings können Studienteilnehmer insgesamt mehr als einmal gezählt werden.</p> <p>b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zur Studie BLU-285-1105 (30).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Die Beschreibung des Endpunkts bezieht sich auf den Interim-Datenschnitt der Studie BLU-285-1105 vom 31. März 2020.

In der Studie BLU-285-1105 traten häufigste ($\geq 5\%$) schwere UE (CTCAE ≥ 3) nur in der SOC „Untersuchungen“ auf. Dabei trat bei einem Studienteilnehmer (7,7 %) eine erniedrigte Neutrophilenzahl auf (Tabelle 4-133).

4.3.2.3.3.4.1.4 Detaildarstellung der häufigsten ($\geq 5\%$) SUE nach SOC und PT**NAVIGATOR**

Tabelle 4-134: Detaildarstellung der häufigsten ($\geq 5\%$) SUE nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR)

	N	Ereignis ^a n (%)
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)^b Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag		
NAVIGATOR (BLU-285-1101), Datenschnitt: 16. November 2018		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	28	2 (7,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	28	2 (7,1)
Anämie (PT)	28	2 (7,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	28	2 (7,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	28	2 (7,1)

	N	Ereignis ^a n (%)
NAVIGATOR (BLU-285-1101), Datenschnitt: 9. März 2020		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	28	7 (25,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	28	7 (25,0)
<i>Infektion der oberen Atemwege (PT)</i>	28	2 (7,1)
<i>Harnwegsinfektion (PT)</i>	28	2 (7,1)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	28	4 (14,3)
<i>Intrakranielle Blutungen (PT)</i>	28	2 (7,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	28	4 (14,3)
<i>Anämie (PT)</i>	28	4 (14,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	28	4 (14,3)
<i>Progression einer Erkrankung (PT)</i>	28	2 (7,1)
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	28	2 (7,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	28	3 (10,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	28	2 (7,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	28	2 (7,1)
<p>a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Ein SUE ist als jegliches Ereignis definiert, dass die folgenden Kriterien erfüllt: (1) resultiert im Tod; (2) war lebensbedrohlich; (3) erforderte einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts; (4) führte zu anhaltenden oder schwerwiegenden Behinderungen oder einer Arbeitsunfähigkeit; (5) löste eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler bei den Nachkommen eines Studienteilnehmer, der Avapritinib erhalten hat, aus; (6) wichtige Ereignisse, die nicht zum Tod geführt haben, nicht lebensbedrohlich waren oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich gemacht haben, aber den Studienteilnehmer gefährdet haben und medizinische oder chirurgische Eingriffe notwendig gemacht haben, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern.</p> <p>b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zur Studie BLU-285-1101 (12): Tabelle 35.3.3.2.1; Berechnungen zum Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 9. März 2020 (13): Tabelle 35.3.3.2.1.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Die Beschreibung des Endpunkts bezieht sich auf den Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie vom 9. März 2020. SUEs wurden bei jeweils sieben Studienteilnehmern (25,0 %) in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ beobachtet. SUEs traten bei jeweils vier Studienteilnehmern (14,3 %) in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“, „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf. Selten traten bei jeweils drei Studienteilnehmern (10,7 %) SUE der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ und bei jeweils zwei Studienteilnehmern (7,1 %) „Psychiatrische Erkrankungen“, „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ auf (Tabelle 4-134).

VOYAGER

Tabelle 4-135: Detaildarstellung der häufigsten ($\geq 5\%$) SUE nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER)

Studienarm	N	Ereignis n (%) ^a
VOYAGER (BLU-285-1303)^b, Datenschnitt: 9. März 2020		
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)^c		
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Gastrointestinalblutung (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Peritoneale Blutung (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Leberschmerzen (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)

Studienarm	N	Ereignis n (%) ^a
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Schlechtes Gedeihen (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	2 (33,3)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Progression einer bösartigen Neubildung (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Tumorblutung (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Akute Nierenschädigung (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<p>a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Alle behandlungsbedingten UE sind in der zusammenfassenden Statistik enthalten. Wenn bei einem Studienteilnehmer mehrere Ereignisse desselben Schweregrads oder Outcomes auftraten, wurden die Ereignisse nur einmal pro Schweregrad bzw. Outcome gezählt. Allerdings können Studienteilnehmer insgesamt mehr als einmal gezählt werden.</p> <p>b: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.</p> <p>c: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p>		

Studienarm	N	Ereignis n (%) ^a
d: Bei Studienteilnehmern mit einem Cross-Over von Regorafenib zu Avapritinib, wurden die unerwünschten Ereignisse unter der Behandlung mit Avapritinib separat erfasst. Quelle: Interim-Bericht BLU-285-1303 (VOYAGER) (16): Tabelle 14.3.3.2.g. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die Beschreibung des Endpunkts bezieht sich auf einen Interim-Datenschnitt der VOYAGER-Studie vom 9. März 2020.

In beiden Studienarmen wurden bei jeweils einem Studienteilnehmer SUEs der SOC „Erkrankung des Gastrointestinaltrakts“ beobachtet (300 mg/Tag Avapritinib: 14,3 %, 160 mg/Tag Regorafenib: 16,7 %). Alle weiteren SUE traten ausschließlich im Regorafenib-Arm auf. Bei zwei Studienteilnehmern (33,3 %) traten SUEs der SOC „gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ und bei jeweils einem Studienteilnehmer SUEs der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ (16,7 %), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (16,7 %) und „Erkrankungen der Niere und Harnwege“ (16,7 %) auf (Tabelle 4-135).

Bei den Studienteilnehmern mit einem Cross-Over von Regorafenib zu Avapritinib traten keine SUE auf (Tabelle 4-135).

BLU-285-1105

Tabelle 4-136: Detaildarstellung der häufigsten ($\geq 5\%$) SUE nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (BLU-285-1105)

	N	Ereignis ^a n (%)
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)^b Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag		
BLU-285-1105, Datenschnitt: 31. März 2020		
Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurden keine SUEs berichtet.		
a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 22.1 kodiert. Ein SUE ist als jegliches Ereignis definiert, dass die folgenden Kriterien erfüllt: (1) resultiert im Tod; (2) war lebensbedrohlich; (3) erforderte einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts; (4) führte zu anhaltenden oder schwerwiegenden Behinderungen oder einer Arbeitsunfähigkeit; (5) löste eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler bei den Nachkommen eines Studienteilnehmer, der Avapritinib erhalten hat, aus; (6) wichtige Ereignisse, die nicht zum Tod geführt haben, nicht lebensbedrohlich waren oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich gemacht haben, aber den Studienteilnehmer gefährdet haben und medizinische oder chirurgische Eingriffe notwendig gemacht haben, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern. b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Quelle: Statistische Nachberechnungen zur Studie BLU-285-1105 (30). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die Beschreibung des Endpunkts bezieht sich auf den Interim-Datenschnitt der Studie BLU-285-1105 vom 31. März 2020.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurden keine SUEs berichtet (Tabelle 4-136).

4.3.2.3.3.4.1.5 Detaildarstellung der UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führen nach SOC und PT

NAVIGATOR

Tabelle 4-137: Detaildarstellung der UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führen nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR)

	N	Ereignis ^a n (%)
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)^b Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag		
NAVIGATOR (BLU-285-1101), Datenschnitt: 16. November 2018		
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	28	1 (3,6)
<i>Intrakranielle Blutungen (PT)</i>	28	1 (3,6)
Herzerkrankungen (SOC)	28	1 (3,6)
<i>Herzinsuffizienz (PT)</i>	28	1 (3,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	28	1 (3,6)
<i>Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes (PT)</i>	28	1 (3,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	28	1 (3,6)
<i>Aspirationspneumonie (PT)</i>	28	1 (3,6)
NAVIGATOR (BLU-285-1101), Datenschnitt: 9. März 2020		
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	28	3 (10,7)
<i>Intrakranielle Blutungen (PT)</i>	28	2 (7,1)
<i>Periphere motorische Neuropathie (PT)</i>	28	1 (3,6)
<i>Peroneuslähmung (PT)</i>	28	1 (3,6)
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	28	2 (7,1)
<i>Persönlichkeitsveränderung (PT)</i>	28	1 (3,6)
<i>Schizophrenie (PT)</i>	28	1 (3,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	28	3 (10,7)
<i>Progression einer Erkrankung (PT)</i>	28	2 (7,1)
<i>Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes (PT)</i>	28	1 (3,6)
Herzerkrankungen (SOC)	28	1 (3,6)
<i>Herzinsuffizienz (PT)</i>	28	1 (3,6)

	N	Ereignis ^a n (%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	28	1 (3,6)
<i>Aspirationspneumonie (PT)</i>	28	1 (3,6)
<p>a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. In der NAVIGATOR-Studie sind jegliche UE definiert als UE, die während oder nach der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments aufgetreten sind, jedes Ereignis das als im Zusammenhang mit dem Studienmedikament (unabhängig vom Startdatum des Ereignisses) betrachtet wird, oder jedes Ereignis das zu Beginn der Studie vorhanden ist, sich aber in der Intensität verschlechtert oder anschließend vom Prüfarzt als im Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend bewertet wird. Wenn bei einem Studienteilnehmer ein UE mehrfach auftrat, wurde der Studienteilnehmer nur einmal in der jeweiligen Patientenzahl aufgeführt.</p> <p>b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zur Studie BLU-285-1101 (12): Tabelle 35.3.9.2; Berechnungen zum Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 9. März 2020 (13): Tabelle 35.3.9.2.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Die Beschreibung des Endpunkts bezieht sich auf den Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie vom 9. März 2020.

UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führten, wurden bei jeweils drei Studienteilnehmern (10,7 %) in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ beobachten. Bei zwei Studienteilnehmern (7,1 %) kam es durch UE der SOC „Psychiatrischen Erkrankungen“ und bei jeweils einem Studienteilnehmer durch Ereignisse in den SOC „Herzkrankheiten“ sowie „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments (Tabelle 4-137).

VOYAGER

Tabelle 4-138: Detaildarstellung der UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führen nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER)

Studienarm	N	Ereignis n (%) ^a
VOYAGER (BLU-285-1303)^b, Datenschnitt: 9. März 2020		
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)^c		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Schlechtes Gedeihen (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)

Studienarm	N	Ereignis n (%) ^a
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Tumorblutung (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	1 (16,7)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<p>a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Alle unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch des Studienmedikament führen, sind in der zusammenfassenden Statistik enthalten. Wenn bei einem Studienteilnehmer ein UE mehrfach auftrat, wurde der Studienteilnehmer nur einmal in der jeweiligen Patientenzahl aufgeführt.</p> <p>b: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.</p> <p>c: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>d: Bei Studienteilnehmern mit einem Cross-Over von Regorafenib zu Avapritinib, wurden die unerwünschten Ereignisse unter der Behandlung mit Avapritinib separat erfasst.</p> <p>Quelle: Interim-Bericht BLU-285-1303 (VOYAGER) (16): Tabelle 35.3.9.2.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Die Beschreibung des Endpunkts bezieht sich auf einen Interim-Datenschnitt der VOYAGER-Studie vom 9. März 2020.

UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikament führen, traten ausschließlich im Regorafenib-Arm auf. Bei einem Studienteilnehmer führte schlechtes Gedeihen in der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ und bei einem Studienteilnehmer eine Tumorblutung in der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikament (Tabelle 4-138).

Bei den Studienteilnehmern mit einem Cross-Over von Regorafenib zu Avapritinib kamen keine UE vor, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikament führten (Tabelle 4-138).

BLU-285-1105

Tabelle 4-139: Detaildarstellung der UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führen nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (BLU-285-1105)

	N	Ereignis ^a n (%)
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)^b Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag		
BLU-285-1105, Datenschnitt: 31. März 2020		
Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurden keine UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führen berichtet.		
<p>a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 22.1 kodiert. Ein SUE ist als jegliches Ereignis definiert, dass die folgenden Kriterien erfüllt: (1) resultiert im Tod; (2) war lebensbedrohlich; (3) erforderte einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts; (4) führte zu anhaltenden oder schwerwiegenden Behinderungen oder einer Arbeitsunfähigkeit; (5) löste eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler bei den Nachkommen eines Studienteilnehmer, der Avapritinib erhalten hat, aus; (6) wichtige Ereignisse, die nicht zum Tod geführt haben, nicht lebensbedrohlich waren oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich gemacht haben, aber den Studienteilnehmer gefährdet haben und medizinische oder chirurgische Eingriffe notwendig gemacht haben, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern.</p> <p>b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zur Studie BLU-285-1105 (30).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Die Beschreibung des Endpunkts bezieht sich auf den Interim-Datenschnitt der Studie BLU-285-1105 vom 31. März 2020.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurden keine UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führen berichtet (Tabelle 4-139).

4.3.2.3.3.4.1.6 Detaildarstellung der UE von besonderem Interesse nach PT**NAVIGATOR**

Tabelle 4-140: Detaildarstellung der UE von besonderem Interesse nach PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR)

	N	Ereignis ^a n (%)
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)^b Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag		
NAVIGATOR (BLU-285-1101), Datenschnitt: 16. November 2018		
UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte)	28	12 (42,9)
<i>Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)</i>	28	9 (32,1)
<i>Verwirrtheitszustand (PT)</i>	28	5 (17,9)
<i>kognitive Störung (PT)</i>	28	4 (14,3)
<i>Enzephalopathie (PT)</i>	28	0 (0,0)

	N	Ereignis ^a n (%)
UE von besonderem Interesse (intrakranielle Blutungen)	28	1 (3,6)
<i>Hirnblutung (PT)</i>	28	0 (0,0)
<i>intrakranielle Blutung (PT)</i>	28	1 (3,6)
<i>subdurales Hämatom (PT)</i>	28	0 (0,0)
NAVIGATOR (BLU-285-1101), Datenschnitt: 9. März 2020		
UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte)	28	19 (67,9)
<i>Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)</i>	28	14 (50,0)
<i>Verwirrtheitszustand (PT)</i>	28	6 (21,4)
<i>kognitive Störung (PT)</i>	28	5 (17,9)
<i>Enzephalopathie (PT)</i>	28	0 (0,0)
UE von besonderem Interesse (intrakranielle Blutungen)	28	2 (7,1)
<i>Hirnblutung (PT)</i>	28	0 (0,0)
<i>intrakranielle Blutung (PT)</i>	28	2 (7,1)
<i>subdurales Hämatom (PT)</i>	28	0 (0,0)
<p>a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Als UE von besonderem Interesse gelten (1) kognitive Effekte: kognitive Störungen, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Verwirrtheitszustand, Enzephalopathie; (2) intrakranielle Blutungen: intrakranielle Blutungen, Hirnblutung, subdurales Hämatom. Wenn bei einem Studienteilnehmer mehrere UE von besonderem Interesse derselben PT auftraten, wurde der Studienteilnehmer nur einmal in der jeweiligen PT gezählt (UE mit dem höchsten Schweregrad wurde berücksichtigt).</p> <p>b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zur Studie BLU-285-1101 (12): Tabelle 35.3.13.1; Berechnungen zum Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 9. März 2020 (13): Tabelle 35.3.13.1.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Die Beschreibung des Endpunkts bezieht sich auf den Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie vom 9. März 2020. Bei 19 Studienteilnehmern (67,9 %) traten UE von besonderem Interesse – kognitive Effekte – auf. Bei 14 Studienteilnehmern (50,0 %) war das „Erinnerungsvermögen eingeschränkt“, bei sechs Studienteilnehmern (21,4 %) lag ein „Verwirrtheitszustand“ und bei fünf Studienteilnehmern (17,9 %) eine „kognitive Störung“ vor. Enzephalopathie trat bei keinem Studienteilnehmer auf.

Bei zwei Studienteilnehmern (7,1 %) traten UE von besonderem Interesse – intrakranielle Blutungen – auf. Bei beiden Studienteilnehmern trat dabei eine intrakranielle Blutung (PT) auf. Hirnblutungen oder subdurale Hämatome traten nicht auf (Tabelle 4-140).

VOYAGER

Tabelle 4-141: Detaildarstellung der UE von besonderem Interesse nach PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER)

Studienarm	N	Ereignis n (%) ^a
VOYAGER (BLU-285-1303) ^b, Datenschnitt: 9. März 2020		
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population) ^c		
UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	3 (42,9)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	2 (28,6)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Verwirrtheitszustand (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>kognitive Störung (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Enzephalopathie (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
UE von besonderem Interesse (intrakranielle Blutungen)		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>Hirnblutung (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>intrakranielle Blutung (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)

Studienarm	N	Ereignis n (%) ^a
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<i>subdurales Hämatom (PT)</i>		
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)
<p>a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Als UE von besonderem Interesse gelten (1) kognitive Effekte: kognitive Störungen, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Verwirrheitszustand, Enzephalopathie; (2) intrakranielle Blutungen: intrakranielle Blutungen, Hirnblutung, subduralen Hämatom. Wenn bei einem Studienteilnehmer mehrere UE von besonderem Interesse derselben PT auftraten, wurde der Studienteilnehmer nur einmal in der jeweiligen PT gezählt (UE mit dem höchsten Schweregrad wurde berücksichtigt).</p> <p>b: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.</p> <p>c: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>d: Bei Studienteilnehmern mit einem Cross-Over von Regorafenib zu Avapritinib, wurden die unerwünschten Ereignisse unter der Behandlung mit Avapritinib separat erfasst.</p> <p>Quelle: Interim-Bericht BLU-285-1303 (VOYAGER) (16): Tabelle 35.3.13.2.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Die Beschreibung des Endpunkts bezieht sich auf einen Interim-Datenschnitt der VOYAGER-Studie vom 9. März 2020.

Ein UE von besonderem Interesse – kognitive Effekte – trat im Avapritinib-Arm bei einem Studienteilnehmer auf (14,3 %). Dabei handelte es sich um eine kognitive Störung. Bei Patienten unter Behandlung mit Regorafenib oder Patienten, die von einer Behandlung mit Regorafenib zu Avapritinib gewechselt sind (Cross-Over) trat kein UE von besonderem Interesse – kognitive Effekte – auf. UE von besonderem Interesse – intrakranielle Blutungen – traten in keinem Studienarm auf (Tabelle 4-141).

BLU-285-1105

Tabelle 4-142: Detaildarstellung der UE von besonderem Interesse nach PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (BLU-285-1105)

	N	Ereignis ^a n (%)
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)^b Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag		
NAVIGATOR (BLU-285-1101), Datenschnitt: 16. November 2018		
UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte)	13	0 (0,0)
UE von besonderem Interesse (intrakranielle Blutungen)	13	0 (0,0)
<p>a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 22.1 kodiert. Als UE von besonderem Interesse gelten (1) kognitive Effekte: kognitive Störungen, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Verwirrheitszustand, Enzephalopathie; (2) intrakranielle Blutungen: intrakranielle Blutungen, Hirnblutung, subduralen Hämatom. Wenn bei einem Studienteilnehmer mehrere UE von besonderem Interesse derselben PT auftraten, wurde der Studienteilnehmer nur einmal in der jeweiligen PT gezählt (UE mit dem höchsten Schweregrad wurde berücksichtigt).</p> <p>b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zur Studie BLU-285-1105 (30). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Die Beschreibung des Endpunkts bezieht sich auf den Interim-Datenschnitt der Studie BLU-285-1105 vom 31. März 2020.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurden keine UE von besonderem Interesse berichtet (Tabelle 4-142).

4.3.2.3.3.4.1.7 Detaildarstellung der UE von besonderem Interesse nach PT und CTCAE**NAVIGATOR**

Tabelle 4-143: Detaildarstellung der UE von besonderem Interesse nach PT und CTCAE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR)

N	Ereignis ^a n (%)				
	CTCAE 1	CTCAE 2	CTCAE 3	CTCAE 4	CTCAE 5
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)^b Anfangsdosierung 300 mg/Tag Avapritinib					
NAVIGATOR (BLU-285-1101), Datenschnitt: 16. November 2018					
UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte)					
28	9 (32,1)	3 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)</i>					
28	8 (28,6)	1 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>kognitive Störung (PT)</i>					
28	2 (7,1)	2 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

N	Ereignis ^a n (%)				
	CTCAE 1	CTCAE 2	CTCAE 3	CTCAE 4	CTCAE 5
<i>Verwirrtheitszustand (PT)</i>					
28	5 (17,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Enzephalopathie (PT)</i>					
28	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
UE von besonderem Interesse (intrakranielle Blutungen)					
28	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>intrakranielle Blutung (PT)</i>					
28	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Hirnblutung (PT)</i>					
28	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>subdurales Hämatom (PT)</i>					
28	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
NAVIGATOR (BLU-285-1101), Datenschnitt: 9. März 2020					
UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte)					
28	13 (46,4)	6 (21,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)</i>					
28	11 (39,3)	3 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>kognitive Störung (PT)</i>					
28	3 (10,7)	2 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Verwirrtheitszustand (PT)</i>					
28	5 (17,9)	1 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Enzephalopathie (PT)</i>					
28	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
UE von besonderem Interesse (intrakranielle Blutungen)					
28	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,6)	1 (3,6)	0 (0,0)
<i>intrakranielle Blutung (PT)</i>					
28	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,6)	1 (3,6)	0 (0,0)
<i>Hirnblutung (PT)</i>					
28	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>subdurales Hämatom (PT)</i>					
28	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Als UE von besonderem Interesse gelten (1) kognitive Effekte: kognitive Störungen, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Verwirrtheitszustand, Enzephalopathie; (2) intrakranielle Blutungen: intrakranielle Blutungen, Hirnblutung, subdurales Hämatom. Wenn bei einem Studienteilnehmer mehrere UE von besonderem Interesse derselben PT auftraten, wurde der Studienteilnehmer nur einmal in der jeweiligen PT gezählt (UE mit dem höchsten Schweregrad wurde					

N	Ereignis ^a n (%)				
	CTCAE 1	CTCAE 2	CTCAE 3	CTCAE 4	CTCAE 5
berücksichtigt).					
b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.					
Quelle: Statistische Nachberechnungen zur Studie BLU-285-1101 (12): Tabelle 35.3.13.2; Berechnungen zum Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 9. März 2020 (13): Tabelle 35.3.13.2.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Die Beschreibung des Endpunkts bezieht sich auf den Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie vom 9. März 2020. Bei allen UE von besonderem Interesse – kognitive Effekte – handelte es sich um milde (CTCAE Grad 1) oder moderate (CTCAE Grad 2) Ereignisse. Bei 13 Studienteilnehmern (46,4 %) traten kognitive Effekte vom CTCAE Grad 1 und bei sechs Studienteilnehmern (21,4 %) vom CTCAE Grad 2 auf. Die dazugehörigen PT „Erinnerungsvermögen eingeschränkt“, „kognitive Störung“ und „Verwirrheitszustand“ traten mit 39,3 %, 10,7 % und 17,9 % überwiegend in CTCAE Grad 1 auf. In CTCAE Grad 2 kamen die PT „Erinnerungsvermögen eingeschränkt“ mit 10,7 %, die PT „kognitive Störung“ mit 7,1 % und die PT „Verwirrheitszustand“ mit 3,6 % in Erscheinung (Tabelle 4-143).

Die UE von besonderem Interesse – intrakranielle Blutungen – traten bei jeweils einem Studienteilnehmer (3,6 %) als schwere UE (CTCAE Grad 3) und als lebensbedrohliche UE (CTCAE Grad 4) auf (Tabelle 4-143).

VOYAGER

Tabelle 4-144: Detaildarstellung der UE von besonderem Interesse nach PT und CTCAE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VOYAGER)

Studienarm	N	Ereignis ^a n (%)				
		CTCAE 1	CTCAE 2	CTCAE 3	CTCAE 4	CTCAE 5
VOYAGER (BLU-285-1303)^b, Datenschnitt: 9. März 2020						
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)^c						
UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte)						
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	3 (42,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)</i>						
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>kognitive Störung (PT)</i>						
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studienarm	N	Ereignis ^a n (%)				
		CTCAE 1	CTCAE 2	CTCAE 3	CTCAE 4	CTCAE 5
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Verwirrtheitszustand (PT)</i>						
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Enzephalopathie (PT)</i>						
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
UE von besonderem Interesse (intrakranielle Blutungen)						
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>intrakranielle Blutung (PT)</i>						
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Hirnblutung (PT)</i>						
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>subdurales Hämatom (PT)</i>						
Avapritinib (300 mg/Tag)	7	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Regorafenib (160 mg/Tag)	6	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Regorafenib zu Avapritinib ^d	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<p>a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Als UE von besonderem Interesse gelten (1) kognitive Effekte: kognitive Störungen, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Verwirrtheitszustand, Enzephalopathie; (2) intrakranielle Blutungen: intrakranielle Blutungen, Hirnblutung, subdurales Hämatom. Wenn bei einem Studienteilnehmer mehrere UE von besonderem Interesse derselben PT auftraten, wurde der Studienteilnehmer nur einmal in der jeweiligen PT gezählt (UE mit dem höchsten Schweregrad wurde berücksichtigt).</p> <p>b: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.</p> <p>c: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p>						

Studienarm	N	Ereignis ^a n (%)				
		CTCAE 1	CTCAE 2	CTCAE 3	CTCAE 4	CTCAE 5
d: Bei Studienteilnehmern mit einem Cross-Over von Regorafenib zu Avapritinib, wurden die unerwünschten Ereignisse unter der Behandlung mit Avapritinib separat erfasst.						
Quelle: Interim-Bericht BLU-285-1303 (VOYAGER) (16): Tabelle 35.3.13.2.						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Die Beschreibung des Endpunkts bezieht sich auf einen Interim-Datenschnitt der VOYAGER-Studie vom 9. März 2020.

Bei drei Studienteilnehmern (42,9 %) im Avapritinib-Arm traten UE von besonderem Interesse – kognitive Effekte – auf. Dabei handelte es sich bei einem Studienteilnehmer um ein eingeschränktes Erinnerungsvermögen und bei zwei Studienteilnehmern um eine kognitive Störung. In den anderen Studienarmen traten keine UE von besonderem Interesse auf – kognitive Effekte. In keinem Studienarm traten UE von besonderem Interesse der Kategorie intrakranielle Blutungen auf (Tabelle 4-144).

BLU-285-1105

Tabelle 4-145: Detaildarstellung der UE von besonderem Interesse nach PT und CTCAE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (BLU-285-1105)

N	Ereignis ^a n (%)				
	CTCAE 1	CTCAE 2	CTCAE 3	CTCAE 4	CTCAE 5
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)^b					
Anfangsdosierung 300 mg/Tag Avapritinib					
BLU-285-1105, Datenschnitt: 31. März 2020					
UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte)					
13	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)</i>					
13	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>kognitive Störung (PT)</i>					
13	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Verwirrtheitszustand (PT)</i>					
13	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Enzephalopathie (PT)</i>					
13	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
UE von besonderem Interesse (intrakranielle Blutungen)					
13	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>intrakranielle Blutung (PT)</i>					
13	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

N	Ereignis ^a n (%)				
	CTCAE 1	CTCAE 2	CTCAE 3	CTCAE 4	CTCAE 5
<i>Hirnblutung (PT)</i>					
13	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>subdurales Hämatom (PT)</i>					
13	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<p>a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 22.1 kodiert. Als UE von besonderem Interesse gelten (1) kognitive Effekte: kognitive Störungen, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Verwirrheitszustand, Enzephalopathie; (2) intrakranielle Blutungen: intrakranielle Blutungen, Hirnblutung, subduralen Hämatom. Wenn bei einem Studienteilnehmer mehrere UE von besonderem Interesse derselben PT auftraten, wurde der Studienteilnehmer nur einmal in der jeweiligen PT gezählt (UE mit dem höchsten Schweregrad wurde berücksichtigt).</p> <p>b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zur Studie BLU-285-1105 (30).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Die Beschreibung des Endpunkts bezieht sich auf den Interim-Datenschnitt der Studie BLU-285-1105 vom 31. März 2020.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurden keine UE von besonderem Interesse berichtet (Tabelle 4-145).

4.3.2.3.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Gemäß Anlage II.1 des fünften Kapitels der VefO des G-BA (Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgabe für technische Standards) ist für Orphan Drugs (Abschnitt 1.3) eine Darstellung von Subgruppenanalysen nicht zwingend notwendig. Darüber hinaus ist die Durchführung von Subgruppenanalysen aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmern in der NAVIGATOR-Studie (N = 28), der VOYAGER-Studie [Avapritinib (N = 7), Regorafenib (N = 6)] und der Studie BLU-285-1105 (N = 13) nicht aussagekräftig und Subgruppenanalysen werden deshalb nicht dargestellt.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Quellen
BLU-285-1101 (NAVIGATOR)	Studienprotokoll (4) „A Phase 1 Study of BLU-285 in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) and other Relapsed and Refractory Solid Tumors”
	Studienbericht (11) „A Phase 1 Study of BLU-285 in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) and other Relapsed and Refractory Solid Tumors”
	Statistischer Analyseplan (27) „A Phase 1 Study of BLU-285 in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) and other Relapsed and Refractory Solid Tumors”
	Statistische Nachberechnungen (12)
	Registereinträge (60, 61)
	Publikation zur Studie (64) „Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial”
BLU-285-1303 (VOYAGER)	Studienprotokoll (5) „An International, Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Study of BLU-285 vs. Regorafenib in Patients with Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)”
	Bericht (Interim-Datenschnitt) (16)
	Statistischer Analyseplan (28) „An International, Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Study of BLU-285 vs. Regorafenib in Patients with Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)”
	Registereinträge (21, 57-59)
BLU-285-1105 (CS3007-101)	Studienprotokoll (7) „A Phase I/II Clinical Study of Avapritinib in Chinese Subjects with Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)”
	Interim-Studienbericht (6, 22) „A phase I/II Study of avapritinib in Chinese subjects with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST)”
	Statistischer Analyseplan (29) „A Phase I/II study on treatment of avapritinib in Chinese subjects with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST)”
	Statistische Nachberechnung (30)
	Registereinträge (62, 63)
BLU-285-1002	Studienprotokoll (8) „A Retrospective Natural History Study of Patients with PDGFR α D842 Mutant Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) Previously Treated with a Kinase Inhibitor”

Studie	Quellen
	Studienbericht (14) „A Retrospective Natural History Study of Patients with PDGFR α D842 Mutant Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) Previously Treated with a Kinase Inhibitor”
	Statistischer Analyseplan (31) „A Retrospective Natural History Study of Patients with PDGFR α D842 Mutant Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) Previously Treated with a Kinase Inhibitor”

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Das COMP der EMA hat Avapritinib am 17. Juli 2017 den Orphan Drug Status zugesprochen (EU/3/17/1889) (2). Der Orphan Drug Status wurde am 29. Juli 2020 bestätigt (3). Basierend auf dem Orphan Drug Status gilt der medizinische Zusatznutzen von Avapritinib zur Behandlung von erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, durch die Zulassung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 des SGB V als belegt. Die Bewertung der Aussageraft der Nachweise ist laut Verfo des G-BA (nach § 35a SGB V) daher per se nicht notwendig, wurde der Vollständigkeit und Transparenz halber jedoch durchgeführt.

Gemäß Verfo des G-BA wird das Ausmaß des Zusatznutzens bei Orphan Drugs auf Grundlage der Zulassungsstudien bewertet. Aus diesem Grund erfolgt die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Avapritinib auf Grundlage der NAVIGATOR-Studie. Dabei handelt es sich um eine einarmige Phase-I-Studie. Alle Studienteilnehmer wurden mit Avapritinib behandelt. Zusätzlich werden unterstützend ein PS-adjustierter indirekter Vergleich und die VOYAGER-Studie zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens im Vergleich zu derzeit eingesetzten Arzneimitteln herangezogen. Im Rahmen des PS-adjustierten indirekten Vergleichs wurden die Ergebnisse der NAVIGATOR-Studie mit Ergebnissen der BLU-285-1002 Studie verglichen. Bei der BLU-285-1002 Studie handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie. Ziel der Studie ist, den natürlichen Verlauf der Erkrankung bei erwachsenen Studienteilnehmern mit lokal fortgeschrittenen, metastasierten oder rezidivierenden GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation unter vorheriger Behandlung mit unspezifischen TKIs (nicht Avapritinib) zu untersuchen. Bei der VOYAGER-Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie. Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 1:1 auf die Behandlung mit Avapritinib oder Regorafenib aufgeteilt, wobei bei einem Fortschreiten der Erkrankung unter Regorafenib ein Cross-Over zu Avapritinib ermöglicht wurde. Die Studie BLU-285-1105 wird aufgrund der unreifen Datenlage sowie der kurzen medianen Follow-up Zeit von 2,76 Monaten (Spanne: 0,03; 5,26) nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Im Folgenden wird daher nicht auf diese Studie eingegangen.

Evidenzstufe

Die NAVIGATOR-Studie und die BLU-285-1002 Studie entsprechen gemäß dem 5. Kapitel der Verfo § 5 Abs. 6 Studien mit dem Evidenzgrad IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien). Bei der VOYAGER-Studie handelt es sich um eine Studie mit dem Evidenzgrad I b.

Studienqualität und Verzerrungspotential

Für die Herleitung des medizinischen Zusatznutzens wurden die Studiendokumente der NAVIGATOR-Studie (11-13), der BLU-285-1002 Studie (14), der Bericht des PS-adjustierten indirekten Vergleichs (15) und die Studiendokumente der VOYAGER-Studie (16) herangezogen. Die Methodik der Studien entsprechen den GCP. Die Studien wurde anhand des TREND-Statements (NAVIGATOR und BLU-285-1002) bzw. anhand des CONSORT-Statements (VOYAGER) in Bezug auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität hin bewertet.

Das Verzerrungspotential wurde anhand der Cochrane-Kriterien in Anhang 4-F bewertet. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist das Verzerrungspotential der NAVIGATOR-Studie als hoch zu bewerten. Das Verzerrungspotential der BLU-285-1002 Studie ist aufgrund des retrospektiven Studiendesigns ebenfalls als hoch zu bewerten. Hingegen ist das Verzerrungspotential der VOYAGER-Studie aufgrund des randomisierten Studiendesigns als gering zu bewerten.

Validität der Endpunkte

Für die NAVIGATOR-Studie werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Gesamtansprechen, progressionsfreies Überleben und Sicherheit im Dossier dargestellt. Im Rahmen der VOYAGER-Studie werden zusätzlich die patientenrelevanten Endpunkte zur krankheitsspezifischen Symptomatik und Schwere der Erkrankung (Symptome gemäß EORTC QLQ-C30, Abdominalschmerzen, Schwere der Erkrankung gemäß PGI-S), zum allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, PGI-C-Skala) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30, Beurteilung der kognitiven Funktion gemäß FACT-Cog) herangezogen. Im Rahmen des PS-adjustierten indirekten Vergleichs werden die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben dargestellt. Die Erhebungs-, Mess- und Bewertungsinstrumente der jeweiligen patientenrelevanten Endpunkte sind als valide zu betrachten (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Avapritinib wird als Monotherapie zur Behandlung erwachsenerer Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, eingesetzt (1). Basierend auf dem Orphan Drug Status gilt der medizinische Zusatznutzen von Avapritinib im genannten Anwendungsgebiet durch die Zulassung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 des SGB V als belegt.

Bei inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung, die mit einer hohen Sterblichkeit verbunden ist und für die bisher keine effektiven Behandlungsoptionen verfügbar sind. Die Erkrankung ist aufgrund der Symptome und dem Einfluss auf die Lebensqualität mit großen Einschränkungen für die Patienten verbunden. Je nach Lokalisation des Tumors können beispielsweise Symptome wie Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung, Sickerblutungen in das Darmlumen, Schmerzen, Schluckbeschwerden Gewichtsverlust, Müdigkeit und Abgeschlagenheit auftreten (20, 35, 67, 68). Im Verlauf der Erkrankung und bei größeren Tumoren können Blutungen in den Darm, in die Bauchhöhle oder in den Tumor selbst akute oder chronische Anämien auslösen (20, 35). Ein akuter Darmverschluss oder eine Tumorroptur sind sehr schmerzhaft und erfordern meist eine Notfalloperation (35). Die Symptome beeinträchtigen maßgeblich die Lebensqualität der Patienten. Krankheitsbedingte Probleme bei der Nahrungsaufnahme und der Verdauung sowie andauernde Schmerzen können bewirken, dass den Patienten eine aktive Teilnahme am sozialen Leben verwehrt bleibt. Zudem leiden Patienten unter Ängsten, wie der Angst vor dem ungewissen Ausgang der Erkrankung, Scham, die Diagnose Freunden und Familien zu berichten, Angst vor Arbeitslosigkeit und finanziellen Nöten, Angst vor Entstellungen durch Operationen und/oder der Notwendigkeit eines künstlichen Darmausgangs. Besonders belastend ist für die Patienten jedoch der Umgang mit der Angst vor dem Tod. Eine Therapie zur Behandlung der fortgeschrittenen GIST liegt für Patienten, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, nicht vor, da die Patienten weder auf eine Therapie mit Imatinib, Sunitinib noch Regorafenib ansprechen (20). Aufgrund des nicht vorhandenen Ansprechens auf bisher im Anwendungsgebiet verfügbare Arzneimittel besitzen die Patienten ein geringes progressionsfreies Überleben und eine hohe Sterblichkeit (17). Avapritinib ist die erste Therapie, die in diesem Anwendungsgebiet eine Verbesserung des Gesamtüberlebens gezeigt hat.

Die DGHO-Leitlinie empfiehlt bei einer PDGFRA-D842V-Mutation keine der bisher 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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zugelassene Härtefallprogramm („Compassionate Use Program“) für Avapritinib (20). Dies verdeutlicht somit, dass zugelassene Therapieoptionen für diese Patienten fehlen und daher der hohe therapeutische Bedarf aktuell vollständig ungedeckt ist. Mit Avapritinib steht diesen Patienten erstmalig eine medikamentöse Behandlungsoption, die spezifisch auf die PDGFRA-D842V-Mutation abzielt, zur Verfügung. Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Avapritinib ist Bestandteil dieses Dossiers.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzen von Avapritinib im zu bewertenden Anwendungsgebiet wird auf Basis der Zulassungsstudie NAVIGATOR abgeleitet. Unterstützend wird ein PS-adjustierter indirekter Vergleich sowie die VOYAGER-Studie herangezogen, die einen Vergleich mit bisher im Anwendungsgebiet eingesetzten unspezifischen TKIs ermöglichen. Da es sich bei inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, um eine sehr seltene Krankheit handelt, stellen die vorgelegten Nachweise das bestmögliche Maß an klinischer Evidenz dar, das in dieser Indikation verfügbar ist. Die Bewertung des Zusatznutzens von Avapritinib erfolgt unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden in Tabelle 4-146 zusammengefasst und das Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt eingeschätzt. Sämtliche Ergebnisse der NAVIGATOR-Studie und der VOYAGER-Studie beruhen auf einem Datenschnitt vom 9. März 2020.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-146: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Avapritinib

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wurde in der NAVIGATOR-Studie für 28 Studienteilnehmer mit metastasierten oder inoperablen GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, unter Behandlung mit täglich 300 mg Avapritinib untersucht. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 9. März 2020, der einer medianen Beobachtungszeit von 25,5 Monaten entspricht, wurde das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht. Der Anteil an Studienteilnehmern mit einer geschätzten Überlebenszeit von zwölf Monaten beträgt laut einer Kaplan-Meier-Analyse 92,6 % [95 %-KI: 82,7; 100,0] (Tabelle 4-146) und lag damit deutlich über dem Median von 50 %. Vergleicht man diese Ergebnisse mit Daten einer retrospektiven europäischen Studie von Cassier et al. 2012, zeigen Studienteilnehmer unter Behandlung mit Avapritinib eine **beträchtliche Verlängerung der Überlebensdauer** im Vergleich zu einer Behandlung mit Imatinib: hier betrug das mediane Gesamtüberleben von 32 Studienteilnehmern mit fortgeschrittenen GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation unter Behandlung mit Imatinib (mediane Beobachtungszeit: 46 Monate) nur 14,7 Monate (17). Damit waren bei Cassier et al. 2012 bereits 50 % der Patienten nach 14,7 Monaten verstorben, während in der NAVIGATOR-Studie nach 12 Monaten noch 92,6 % der Patienten lebten.

Im PS-adjustierten indirekten Vergleich wurde eine Behandlung erwachsener Studienteilnehmer mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich (NAVIGATOR, Datenschnitt: 9. März 2020) mit einer Behandlung von erwachsenen Studienteilnehmern mit lokal fortgeschrittenen, metastasierten oder rezidivierenden GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation unter Behandlung mit unspezifischen TKIs (nicht Avapritinib) (BLU-285-1101) verglichen. Das mediane Gesamtüberleben wurde unter Behandlung mit Avapritinib, wie bereits erwähnt, noch nicht erreicht. Unter Behandlung mit unspezifischen TKIs, die bisher für die Behandlung zur Verfügung stehen, betrug das mediane Gesamtüberleben 20,4 Monate (Tabelle 4-146). Laut einer Kaplan-Meier Analyse betrug der Anteil an verstorbenen Studienteilnehmern nach 36 Monaten unter Behandlung mit Avapritinib 24,68 % und unter Behandlung mit Regorafenib 80,28 % (Tabelle 4-59). Verglichen zur Behandlung mit nicht spezifischen TKIs ist das Risiko unter Behandlung mit Avapritinib zu versterben um ca. 50 % reduziert (HR: 0,4909) (Tabelle 4-146). Im Vergleich zu unspezifischen TKIs ist die **Überlebensdauer** der Studienteilnehmer unter Behandlung mit Avapritinib folglich **signifikant verlängert**.

In der VOYAGER-Studie wurde das Gesamtüberleben für Studienteilnehmer mit metastasierten oder inoperablen GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation unter Behandlung mit Avapritinib und Regorafenib verglichen. Die Studie ist aktuell noch laufend. Zum Zeitpunkt des Interim-Datenschnitts am 9. März 2020, nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,5 Monaten (Avapritinib) und 10,2 Monaten (Regorafenib), war das mediane Gesamtüberleben weder unter einer Therapie mit Avapritinib noch unter einer Therapie mit Regorafenib erreicht. Der Anteil an Studienteilnehmern mit einer geschätzten Überlebenszeit von zwölf Monaten betrug laut einer Abschätzung durch eine Kaplan-Meier-Analyse unter Behandlung mit Avapritinib 100,0 % [95 %-KI: 100,0; 100,0], unter Behandlung mit Regorafenib jedoch lediglich 66,7 % [95 %-KI: 28,9; 100,0] (Tabelle 4-146). Aufgrund der geringen Patientenanzahl in beiden Behandlungsarmen werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie ausschließlich deskriptiv dargestellt. Dennoch bestätigen die Ergebnisse, dass eine **Verlängerung der Überlebenszeit** unter Behandlung mit Avapritinib im Vergleich zu Regorafenib erreicht werden kann.

Fazit zum Endpunkt Gesamtüberleben

Mortalität ist per Definition (10, 18) und die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist gemäß § 2 Absatz 3 der AM-Nutzen-V (9) als patientenrelevant zu betrachten. Das Gesamtüberleben wurde aufgrund der eindeutigen und objektiven Definition valide erhoben und stellt den wichtigsten Endpunkt in der Onkologie dar.

Avapritinib ist aktuell die einzige spezifische Therapie, die zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, zugelassen ist. Bisher stand Patienten mit fortgeschrittenen GIST und einer PDGFRA-D842V-Mutation keine wirksame Therapieoption zur Verfügung, was mit einer schlechten Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens einherging. Auf Basis der NAVIGATOR-Studie konnte erstmalig nachgewiesen werden, dass die Überlebenszeit durch Avapritinib in bisher unerreichtem Ausmaß verlängert werden kann. Unterstützend wird sowohl in einem PS-adjustierten indirekten Vergleich der NAVIGATOR-Studie mit einer Studie, die den aktuellen Versorgungsalltag mit unspezifischen TKIs abbildet, als auch in einem deskriptiven Vergleich mit Imatinib-behandelten Studienteilnehmern sowie in der VOYAGER-Studie im Vergleich zu Regorafenib, durch eine Behandlung mit Avapritinib im Vergleich zu bisher verwendeten unspezifischen TKIs eine beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht. Da sich durch alle Studien hinweg eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens zeigt und dies im Anwendungsgebiet erstmalig erreicht werden konnte, wird ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Avapritinib abgeleitet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 9. März 2020, der einer medianen Beobachtungszeit von 25,5 Monaten entspricht, betrug die mediane progressionsfreie Zeit unter Behandlung mit 300 mg Avapritinib 24,0 Monate [95 %-KI: 16,0; n. e.]. Der Anteil an Studienteilnehmern mit einem geschätzten progressionsfreien Überleben von zwölf Monaten betrug laut einer Kaplan-Meier-Analyse 85,2 % [95 %-KI: 71,8; 96,6] (Tabelle 4-146). Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten dieses Ergebnis. Vergleicht man diese Ergebnisse mit Daten einer retrospektiven europäischen Studie von Cassier et al. 2012 zeigt sich eine **beträchtliche Verlängerung der progressionsfreien Zeit** unter Behandlung mit Avapritinib im Vergleich zu Imatinib. Die mediane progressionsfreie Zeit war in der Studie von Cassier et al. 2012 bei Studienteilnehmern mit fortgeschrittenen GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation unter Behandlung mit Imatinib mit nur 2,8 Monaten [95 %-KI: 2,6; 3,2] (17) deutlich geringer als in der NAVIGATOR-Studie mit 24,0 Monaten [95 %-KI: 16,0; n. e.].

Im PS-adjustierten indirekten Vergleich betrug die mediane progressionsfreie Zeit unter Behandlung mit Avapritinib, wie bereits beschreiben, 24,0 Monate [95 %-KI: 16,0; n. e.]. Unter Behandlung mit Regorafenib ist die progressionsfreie Zeit signifikant reduziert und liegt bei nur 3,1 Monaten. Das Risiko unter einer Behandlung mit Avapritinib eine Progression zu erleiden oder zu sterben ist um ca. 40 % reduziert im Vergleich zur Therapie mit unspezifischen TKIs (HR: 0,6094) (Tabelle 4-146). Im Rahmen des PS-adjustierten indirekten Vergleichs konnte eine **signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens** durch die Behandlung mit Avapritinib im Vergleich zu unspezifischen TKIs erreicht werden.

Zum Zeitpunkt des Interim-Datenschnitts am 9. März 2020, nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,5 Monaten (Avapritinib) und 10,2 Monaten (Regorafenib), war die mediane progressionsfreie Zeit unter Behandlung mit Avapritinib noch nicht erreicht. Vergleichend hierzu wurde unter Behandlung mit Regorafenib die progressionsfreie Zeit bereits nach 4,5 Monaten [95 %-KI: 1,7; n. e.] erreicht. Der Anteil an Studienteilnehmern mit einer geschätzten progressionsfreien Zeit von neun Monaten betrug laut einer Abschätzung durch die Kaplan-Meier-Analyse unter Behandlung mit Avapritinib 100,0 % [95 %-KI: 100,0; 100,0] und unter Behandlung mit Regorafenib 25,0 % [95 %-KI: 0,0; 65,0] (Tabelle 4-146). Aufgrund der geringen Patientenzahl in beiden Behandlungsarmen werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie ausschließlich deskriptiv dargestellt. Dennoch bestätigen die Ergebnisse, dass eine **Verlängerung der progressionsfreien Zeit** unter Behandlung mit Avapritinib im Vergleich zu Regorafenib erreicht werden kann.

Fazit zum Endpunkt progressionsfreies Überleben

Für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, stehen derzeit keine wirksamen Therapieoptionen zur Verfügung. Eine Krankheitsprogression kann zu einer Verschlimmerung der Symptome und einer Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten führen. Das Verhindern einer Progression stellt somit ein wichtiges Ziel in der Behandlung der Patienten dar. Das Verhindern einer Progression sowie der Verschlechterung der Symptomatik und damit einhergehend eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten ist gemäß § 2 Satz 3 der Am-NutzenV als patientenrelevant zu bewerten (9). Die Erhebung des Endpunkts erfolgte anhand etablierter Kriterien durch ein unabhängiges Team gut ausgebildeter Radiologen, weshalb die Erhebung des Endpunkts als valide bewertet wird.

Vergleicht man die Ergebnisse der NAVIGATOR-Studie mit den Ergebnissen der Publikation von Cassier et al. 2012, wird die progressionsfreie Zeit durch eine Behandlung mit Avapritinib im Vergleich zu Imatinib deutlich verlängert (Avapritinib: 24 Monate vs. Imatinib: 2,8 Monate). Dies wird durch die Ergebnisse des PS-adjustierten indirekten Vergleich bestätigt, wobei die progressionsfreie Zeit unter Behandlung mit Avapritinib ungefähr um das Achtfache im Vergleich zu Regorafenib verlängert ist (Avapritinib: 24 Monate vs. unspezifische TKI: 3,1 Monate). Ein vergleichbares Bild konnte in einem randomisierten Vergleich der VOYAGER-Studie gezeigt werden. Unter Behandlung mit Avapritinib war nach 11,5 Monaten die mediane progressionsfreie Zeit noch nicht erreicht, hingegen war die mediane progressionsfreie Zeit unter Behandlung mit Regorafenib bereits nach 4,5 Monaten erreicht. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es in allen dargestellten Studien unter Behandlung mit Avapritinib zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Zeit und somit zu einer bedeutsamen Verringerung von schwerwiegenden Symptomen, einer längeren Stabilisierung der Erkrankung sowie einer Verbesserung der Lebensqualität der Studienteilnehmer kommt. Entsprechend ist ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Avapritinib für die Verlängerung der progressionsfreien Zeit abzuleiten.

Ansprechen

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts der NAVIGATOR-Studie vom 9. März 2020 betrug die Gesamtansprechrates unter Behandlung mit Avapritinib 96,4 % [95 %-KI: 81,7; 99,9]. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigten die Ergebnisse der Hauptanalyse. Die Dauer des Ansprechens betrug 19,2 Monate [95 %-KI: 13,2; n. e.] (Tabelle 4-146). In der Studie von Cassier et al. 2012 zeigte kein Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation ein Ansprechen auf die Therapie mit Imatinib (17), was den hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet erneut verdeutlicht. Im deskriptiven Vergleich mit der Studie von Cassier et al. 2012 zeigt sich somit ein **beträchtlicher Vorteil** zu Gunsten von Avapritinib.

In der VOYAGER-Studie erfolgte die Erhebung des Endpunkts analog zur NAVIGATOR-Studie. Drei von sieben Studienteilnehmern zeigten unter Behandlung mit Avapritinib ein partielles Ansprechen zum Zeitpunkt des Datenschnitts und vier weitere Studienteilnehmer eine stabile Erkrankung (Rate der Krankheitskontrolle = 100 % (16)). Hingegen zeigte kein Studienteilnehmer unter Behandlung mit Regorafenib ein Ansprechen auf die Therapie (Tabelle 4-146) und drei eine stabile Erkrankung (Rate der Krankheitskontrolle = 33 % (16)). Zu berücksichtigen ist, dass die Populationen sich in der NAVIGATOR- und der VOYAGER-Studie dahingehend unterscheiden, dass die Studienteilnehmer in der NAVIGATOR-Studie im Median mit nur einem TKI und in der VOYAGER-Studie im Median mit zwei TKIs vorbehandelt waren. Mit der Anzahl der Vortherapien steigt das Risiko für Resistenzen und Cross-Resistenzen - wobei vermutlich bis zu 80% der Patienten mit einer metastasierten Krebserkrankung eine oder mehrere Resistenzen erlangt haben (19).

Fazit zum Endpunkt Ansprechen

Ein Ansprechen auf eine Therapie mit Avapritinib stellt das primäre Ziel im Anwendungsgebiet dar und konnte mit den bisher verwendeten unspezifischen TKIs in der Indikation nicht erreicht werden. Eine Reduktion der Tumorgöße bzw. die Verbesserung der Symptome und damit einhergehend die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten durch das Ansprechen auf eine Therapie mit Avapritinib ist gemäß § 2 Satz 3 der Am-NutzenV als patientenrelevant zu bewerten (9). Die Erhebung des Endpunkts erfolgte anhand etablierter Kriterien durch ein unabhängiges Team gut ausgebildeter Radiologen, weshalb die Erhebung des Endpunkts als valide bewertet wird.

Die Ergebnisse der Studie von Cassier et al. 2012 sowie die Ergebnisse des Regorafenib-Arms der VOYAGER-Studie zeigen deutlich, dass Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation weder auf eine Behandlung mit Imatinib noch auf eine Behandlung mit Regorafenib ansprechen. Dies deckt sich mit der Empfehlung der DGHO-Leitlinie, in der empfohlen wird bei einer PDGFRA-D842V-Mutation keine der verfügbaren Medikamente (Imatinib, Sunitinib, Regorafenib) einzusetzen (20). Bei Avapritinib handelt es sich um das einzige spezifische Arzneimittel für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen. Erstmals im Anwendungsgebiet konnte in der NAVIGATOR-Studie ein Therapieansprechen erreicht werden. Ein Ansprechen konnte unter Behandlung mit Avapritinib bei 94,6 % der Studienteilnehmer im Vergleich zu 0 % unter Behandlung mit Imatinib bzw. Regorafenib gezeigt werden, weshalb sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Avapritinib ergibt.

Krankheitsspezifische Symptomatik und Schwere der Erkrankung

Die Beschreibung der folgenden Endpunkte bezieht sich auf einen Interim-Datenschnitt der VOYAGER-Studie vom 9. März 2020. Die VOYAGER-Studie ist noch laufend. Zum Zeitpunkt des Interim-Datenschnitts betrug die Spanne der medianen Behandlungszeit unter Avapritinib 24,7 bis 63,6 Wochen und unter Behandlung mit Regorafenib 3,9 bis 63,9 Wochen. Aus diesem Grund beziehen sich die folgenden Angaben zum allgemeinen Gesundheitszustand auf den Zeitraum von Baseline bis Woche 24, der minimalen Behandlungszeit unter Behandlung mit Avapritinib.

Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

Unter Behandlung mit Avapritinib berichteten die Studienteilnehmer im Hinblick auf die Symptome Schmerz, Dyspnoe, und Verstopfung von Baseline bis Woche 24 von einer anhaltenden Verbesserung der Symptomatik, während Studienteilnehmer unter Behandlung mit Regorafenib für kein Symptom eine konstante Verbesserung feststellen konnten. Zudem konnte unter Behandlung mit Avapritinib für Fatigue und Diarrhö auf der Symptomskala zu einigen Zeitpunkten eine Verbesserung festgestellt werden, wobei die Bewertung zu anderen Zeitpunkten konstant blieb. In beiden Symptomskalen zeigte sich unter Behandlung mit Regorafenib hingegen eine Verschlechterung der Bewertung der Symptome. Für die Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit sowie finanzielle Schwierigkeiten berichteten die Studienteilnehmer von einer Verschlechterung der Symptomatik unter Behandlung mit Avapritinib, während Studienteilnehmer unter Behandlung mit Regorafenib zu den meisten Zeitpunkten ihre Symptome als konstant bewerteten. Bezüglich der Appetitlosigkeit berichteten Studienteilnehmer in beiden Behandlungsarmen von einer Verschlechterung der Symptomatik, wobei die Verschlechterung unter Behandlung mit Regorafenib anhand der Skalenwerte als ausgeprägter zu bewerten ist.

Fazit zum Endpunkt Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

Krankheitsspezifische Symptome sind vom Patienten selbst erfahrbare negative Begleiterscheinungen der Erkrankung. Die Reduktion der Symptomatik wird gemäß § 2 Satz 3 der Am-NutzenV als patientenrelevant eingeschätzt (9). Der Endpunkt wurde von den Patienten selbst anhand des etablierten EORTC QLQ-C30 bewertet und ist somit als valide zu bewerten.

Trotz der Seltenheit der Erkrankung liefert die VOYAGER-Studie vergleichende Daten zur krankheitsspezifischen Symptomatik von Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen. Patienten unter Behandlung mit Avapritinib bewerteten die Symptome Schmerz, Dyspnoe und Verstopfung als über die Zeit anhaltend verbessert. Unter Behandlung mit Regorafenib berichteten die Patienten keine anhaltende Verbesserung der Symptome. Aufgrund der ausschließlich deskriptiven Daten ist trotz einer Verbesserung bzw. dem Ausbleiben einer Verschlechterung in einzelnen Symptomskalen unter Behandlung mit Avapritinib ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** für Avapritinib abzuleiten.

Abdominalschmerzen

Studienteilnehmer im Avapritinib-Arm berichteten zu Beginn der Studie nicht über Abdominalschmerzen. Unter Behandlung mit Avapritinib blieb die Bewertung der Abdominalschmerzen bis zur Woche 24 mit einer mittleren Veränderung zu Baseline von 0,0 bis 0,9 Punkten konstant niedrig. Im Regorafenib-Arm betrug der Mittelwert zu Baseline 1,4 Punkte. In den ersten Wochen verschlechterte sich die Bewertung um 2,0 bis 3,0 Punkte (Tabelle 4-103 und Tabelle 4-146).

Fazit zum Endpunkt Abdominalschmerzen

Abdominalschmerzen stellen ein häufig auftretendes Symptom von GIST dar und können einen großen Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen haben. In Abhängigkeit des Schweregrads der Abdominalschmerzen kann der Alltag der Patienten maßgeblich beeinflusst werden und die Schmerzen können im schlimmsten Fall zur Isolation bzw. zur Unfähigkeit normale Tagesabläufe zu absolvieren führen. Eine Verbesserung der Lebensqualität durch die Reduktion von Abdominalschmerzen ist gemäß § 2 Satz 3 der Am-NutzenV als patientenrelevant zu bewerten (9).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Studienteilnehmer unter Behandlung mit Avapritinib über keine Zunahme von Abdominalschmerzen berichteten. Im Gegensatz dazu, bewerteten die Studienteilnehmer unter Behandlung mit Regorafenib bereits zu Beginn der Behandlung über einer Verschlechterung des Symptoms Abdominalschmerzen. Die Daten weisen auf einen numerischen Vorteil zu Gunsten von Avapritinib hin, der jedoch aufgrund der ausschließlich deskriptiven Darstellung der Ergebnisse als **nicht quantifizierbar** bewertet wird.

Schwere der Erkrankung gemäß PGI-S

Studienteilnehmer im Avapritinib-Arm bewerteten die Schwere der Erkrankung zu Beginn der Studie im Mittel mit 2,4 Punkten (2 Punkte = „an der Grenze zu krank“). Unter Behandlung mit Avapritinib blieb die Bewertung der Schwere der Erkrankungen bis zur Woche 24 mit einer Veränderung zu Baseline von -0,7 bis 0,0 Punkten konstant niedrig bzw. verbesserte sich sogar unter Behandlung leicht. Im Regorafenib-Arm betrug der Mittelwert zu Baseline 2,2 Punkte. Nach vier bzw. acht Wochen verschlechterte sich die Bewertung der Schwere der Erkrankung um ca. einen Punkt (Tabelle 4-109 und Tabelle 4-146). Unter Avapritinib blieb somit im Vergleich zu Regorafenib eine Verschlechterung der Schwere der Erkrankung aus.

Fazit zum Endpunkt Schwere der Erkrankung gemäß PGI-S

Bei GIST handelt es sich um eine schwerwiegende Erkrankung, die vor allem im fortgeschrittenen Stadium mit großen Einschränkungen für die Patienten verbunden ist, was sich wiederum auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt. Eine Verbesserung des Schweregrads der Symptome bzw. eine ausbleibende Verschlechterung der Symptome ist gemäß § 2 Satz 3 der Am-NutzenV als patientenrelevant zu bewerten (9).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Studienteilnehmer unter Behandlung mit Avapritinib die Schwere ihrer Erkrankung als leicht verbessert bewerteten. Folglich kann unter Avapritinib mit dem Aufhalten der Verschlechterung der Krankheitsschwere ein wichtiges Therapieziel erreicht werden. Unter Behandlung mit Regorafenib konnte dies nicht gezeigt werden, da die Studienteilnehmer ihre Erkrankungsschwere als verschlechtert bewerteten. Aufgrund der deskriptiven Beschreibung der Ergebnisse der VOYAGER-Studie ist der Zusatznutzen von Avapritinib dennoch als **nicht quantifizierbar** zu bewerten.

Allgemeiner Gesundheitsstatus

EQ-5D VAS

Zu Baseline wurde der allgemeine Gesundheitszustand von Patienten unter Behandlung mit Avapritinib anhand der EQ-5D VAS mit einem Mittelwert von 73,0 Punkten und bei Patienten unter Behandlung mit Regorafenib mit 78,4 Punkten bewertet. Unter Behandlung mit Avapritinib, bewerteten die Studienteilnehmer den allgemeinen Gesundheitszustand zu allen Zeitpunkten im Mittel als verbessert im Vergleich zu Baseline. Hingegen bewerteten Studienteilnehmer unter Behandlung mit Regorafenib im Mittel zu allen Zeitpunkten im Vergleich zu Baseline eine Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands (Tabelle 4-112 und Tabelle 4-146). Der allgemeine Gesundheitsstatus hat sich unter Behandlung mit Avapritinib somit im Vergleich zu Regorafenib verbessert.

Fazit zum Endpunkt EQ-5D VAS

Die EQ-5D VAS ein standardisiertes Instrument, das den allgemeinen Gesundheitszustand von Patienten beschreibt. Die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes ist gemäß § 2 Satz 3 der Am-NutzenV als patientenrelevant zu bewerten (9).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Studienteilnehmer eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands unter Behandlung mit Avapritinib, nicht aber unter Behandlung mit Regorafenib, berichteten. Aufgrund der ausschließlich deskriptiven Darstellung der Studienergebnisse ist der Zusatznutzen von Avapritinib dennoch als **nicht quantifizierbaren** zu bewerten.

PGI-C-Skala

Sowohl unter Behandlung mit Avapritinib als auch Regorafenib bleibt die Veränderung des Gesundheitszustandes ermittelt mittels PGI-C-Skala und PGI-C VAS weitgehend konstant (Tabelle 4-146).

Fazit zum Endpunkt PGI-C-Skala

Der PGI-C Fragebogen ermöglicht eine Bewertung der Veränderung des Gesundheitszustands der Patienten. Die Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 der Am-NutzenV als patientenrelevant zu bewerten (9).

Sowohl unter Behandlung mit Avapritinib als auch Regorafenib ließ sich keine deutliche Veränderung des Gesundheitszustandes mittels der PGI-C-Skala und PGI-C VAS nachweisen. Aufgrund der ausschließlich deskriptiven Darstellung der Studienergebnisse ist der Zusatznutzen von Avapritinib als **nicht quantifizierbar** einzuschätzen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Der globaler Gesundheitsstatus, angezeigt durch die Veränderung der entsprechenden Subskala des EORTC QLQ-C30, verschlechterte sich laut Bewertung durch die Studienteilnehmer sowohl unter Behandlung mit Avapritinib als auch mit Regorafenib, wobei die Verschlechterung unter Behandlung mit Regorafenib deutlich ausgeprägter war (Tabelle 4-146).

Studienteilnehmer unter Behandlung mit Avapritinib berichteten im Mittel über eine Verbesserung der körperlichen Funktion, wohingegen Studienteilnehmer unter Behandlung mit Regorafenib ihre körperliche Funktion als verschlechtert bzw. konstant einschätzten. Anhand der Zunahme der Skalenwerte verbesserte sich die körperliche Funktion der Studienteilnehmer unter Behandlung mit Avapritinib bis zur Woche 24 um bis zu 13,3 Punkte (Tabelle 4-146).

Bezüglich ihrer Rollenfunktion, emotionalen Funktion, kognitiven Funktion, als auch ihrer sozialen Funktion berichteten die Studienteilnehmer beider Behandlungsarme insgesamt keine eindeutige Veränderung (Tabelle 4-146).

Fazit zum Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, sind in ihrer Lebensqualität auf Grund von vielseitigen physischen und psychischen Auswirkungen der Erkrankung eingeschränkt. Eine Verbesserung der Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV patientenrelevant (9) und die Lebensqualität wurde anhand des EORTC QLQ-C30 valide erhoben.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich anhand der Veränderung der Skalenwerte positive Effekte zugunsten von Avapritinib in Bezug auf die ausbleibende starke Verschlechterung ihres globalen Gesundheitsstatus und der Verbesserung ihrer körperlichen Funktion ergeben. Aufgrund der ausschließlich deskriptiven Darstellung der Studienergebnisse ist der Zusatznutzen von Avapritinib jedoch als **nicht quantifizierbar** einzuschätzen.

Beurteilung der kognitiven Funktion gemäß FACT-Cog

Anhand der Daten des FACT-Cog Fragebogens bewerteten die Studienteilnehmer beider Behandlungsarme ihre kognitive Funktion als konstant (Tabelle 4-146).

Fazit zum Endpunkt Lebensqualität gemäß FACT-Cog

Die Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeit und damit der Lebensqualität der Patienten ist eine häufige Folgeerscheinung bei Patienten mit Krebs, die entweder durch den Krebs selbst oder durch die Krebstherapie hervorgerufen wird. Eine Verbesserung bzw. das Aufhalten der Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant zu bewerten (9). Der Endpunkt wurde mittels des FACT-Cog valide erhoben.

Sowohl unter Behandlung mit Avapritinib als auch unter Behandlung mit Regorafenib blieb eine stetige Verschlechterung der kognitiven Fähigkeit aus. Trotz der ausbleibenden

Verschlechterung ist aufgrund der ausschließlich deskriptiven Beschreibung der Ergebnisse von einem **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Avapritinib auszugehen.

Nebenwirkungen

In der NAVIGATOR-Studie traten bei allen Studienteilnehmern unerwünschte Ereignisse auf. Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3) wurden bei 27 von 28 Studienteilnehmern berichtet (94,4 %). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 21 Studienteilnehmern (75,0 %) auf. Vier Studienteilnehmer verstarben an einem unerwünschten Ereignis. Ein Studienteilnehmer verstarb an einer Herzinsuffizienz, einer an einer generellen Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes und zwei Studienteilnehmer an einer Krankheitsprogression. In allen Fällen wurden die Ereignisse als unabhängig von der Behandlung mit Avapritinib eingeschätzt. Zehn Studienteilnehmer (35,7 %) brachen die Einnahme des Studienmedikaments aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. UE von besonderem Interesse der Kategorie kognitive Effekte traten bei 19 Studienteilnehmern (67,9 %) und der Kategorie intrakranielle Blutungen bei zwei Studienteilnehmern (7,1 %) auf (Tabelle 4-146).

In der VOYAGER-Studie zeigten alle Studienteilnehmer unter Behandlung mit Avapritinib sowie unter Behandlung mit Regorafenib mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3) traten bei fünf von sieben Studienteilnehmern (71,4 %) unter Behandlung mit Avapritinib und vier von sechs Studienteilnehmern (66,7 %) im Regorafenib-Arm auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei nur einem Studienteilnehmer (14,3 %) unter Behandlung mit Avapritinib, jedoch bei vier Studienteilnehmern (66,7 %) unter Behandlung mit Regorafenib berichtet. Unter Behandlung mit Avapritinib verstarb kein Studienteilnehmer aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, wohingegen zwei Studienteilnehmer (33,3 %) unter Behandlung mit Regorafenib verstarben. Ein Studienteilnehmer verstarb an einer Tumorblutung und ein Studienteilnehmer verstarb an einer Progression einer bösartigen Neubildung. Beide Ereignisse wurden als unabhängig von der Behandlung mit Regorafenib eingeschätzt. Im Avapritinib-Arm brach kein Studienteilnehmer die Einnahme des Studienmedikament aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Im Regorafenib-Arm führten unerwünschte Ereignisse bei zwei Studienteilnehmern (33,3 %) zum Abbruch der Einnahme von Regorafenib. UE von besonderem Interesse der Kategorie kognitive Effekte traten bei drei Studienteilnehmern (42,9 %) unter Behandlung mit Avapritinib auf. In der Kategorie intrakranielle Blutungen wurden keine UE von besonderem Interesse berichtet. Im Regorafenib-Arm traten keine UE von besonderem Interesse auf (Tabelle 4-146).

Fazit zum Endpunkt Nebenwirkungen

Die Beurteilung der Sicherheit eines Medikaments ist ein grundlegender Bestandteil der Nutzenbewertung und das Vermeiden von Nebenwirkungen ist gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV (9) patientenrelevant. Die Endpunkte zur Nutzendimension Nebenwirkungen wurden gemäß MedDRA Version 18.1 nach SOC und PT klassifiziert und sind als valide zu bewerten.

In Anbetracht der Schwere der Erkrankungen sowie der fehlenden Therapieoptionen für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, weist Avapritinib ein akzeptables Sicherheitsprofil, auch im Vergleich zu Regorafenib, auf. Für den Endpunkt Nebenwirkungen ist aufgrund der deskriptiven Darstellung der Ergebnisse dennoch ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Avapritinib** abzuleiten.

Abschließende Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Avapritinib

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es sich bei GIST im fortgeschrittenen Stadium um eine schwerwiegende und lebensbedrohliche Erkrankung handelt, die aufgrund der Symptome und dem Einfluss auf die Lebensqualität mit großen Einschränkungen für die Patienten verbunden ist. Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, sprechen auf keine der derzeit verfügbaren Therapieoptionen (Imatinib, Sunitinib noch Regorafenib) an (20), weshalb die Patienten ein geringes progressionsfreies Überleben und eine hohe Sterblichkeit aufweisen (17).

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

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-147: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und die Bewertung per Definition auf der Zulassungsstudie (NAVIGATOR) basiert. Bei der Zulassungsstudie handelt es sich um eine einarmige Studie, die in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt wird.

Unterstützend wird ein PS-adjustierter indirekter Vergleich zwischen der NAVIGATOR-Studie und der retrospektiven Beobachtungsstudie BLU-285-1002 sowie die randomisierte Phase-III-Studie VOYAGER zur Bewertung des Zusatznutzens von Avapritinib herangezogen. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie zusammen mit den Ergebnissen des PS-adjustierten indirekten Vergleichs im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. Blueprint Medicines Corporation. Studienprotokoll NAVIGATOR (BLU-285-1101): A Phase 1 Study of BLU-285 in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) and other Relapsed and Refractory Solid Tumors. 2018.
5. Blueprint Medicines Corporation. Studienprotokoll VOYAGER (BLU-285-1303): An International, Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Study of BLU-285 vs Regorafenib in Patients with Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). 2019.
6. CStone Pharmaceuticals (Suzhou) and Blueprint Medicines Corporation. Studienbericht CS3007-101/BLU-285-1105: A phase I/II Study of avapritinib in Chinese subjects with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST). 2020.
7. CStone Pharmaceuticals (Suzhou) and Blueprint Medicines Corporation. Studienprotokoll CS3007-101/BLU-285-1105: A Phase I/II Clinical Study of Avapritinib in Chinese Subjects with Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). 2019.
8. 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.
9. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2010 [Zuletzt aktualisiert 31.12.2010; abgerufen am 17.08.2020]; Abrufbar unter: [https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&bk=Bundesanzeiger_BGBI&start=//*\[@attr_id=%27bgbl110s2324.pdf%27\]#_bgbl_%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl110s2324.pdf%27%5D_1537863484720](https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&bk=Bundesanzeiger_BGBI&start=//*[@attr_id=%27bgbl110s2324.pdf%27]#_bgbl_%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl110s2324.pdf%27%5D_1537863484720).

10. 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.
11. Blueprint Medicines Corporation. Studienbericht NAVIGATOR (BLU-285-1101): A Phase 1 Study of BLU-285 in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) and Other Relapsed and Refractory Solid Tumors. 2019.
12. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Statistische Nachberechnungen zur NAVIGATOR (BLU-285-1101) Studie. 2020.
13. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Berechnungen zum Datenschnitt der NAVIGATOR Studie (BLU-285-1101) vom 9. März 2020. 2020.
14. Blueprint Medicines Corporation. Studienbericht 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. 2018.
15. 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.
16. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Bericht VOYAGER (BLU-285-1303): Interim-Datenschnitt vom 09. März 2020. 2020.
17. 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. Epub 2012/06/22.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 5.0 vom 10.07.2017. 2017.
19. Ke X, Shen L. Molecular targeted therapy of cancer: The progress and future prospect. *Frontiers in Laboratory Medicine*. 2017;1(2):69-75.
20. 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>.

21. ClinicalTrials.gov. NCT03465722: (VOYAGER) Study of Avapritinib vs Regorafenib in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic GIST. 2019 [Zuletzt aktualisiert 27.11.2019; abgerufen am 21.07.2020]; Abrufbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03465722?cond=VOYAGER&draw=2&rank=5>.
22. CStone Pharmaceuticals (Suzhou) and Blueprint Medicines Corporation. Abschnitt 14 des Studienberichts CS3007-101/BLU-285-1105: A phase I/II Study of avapritinib in Chinese subjects with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST). 2020.
23. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association: JMLA*. 2006;94(4):451-5. Epub 2006/11/04.
24. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J, Group obotCIRM. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. 2011.
25. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *American journal of public health*. 2004;94(3):361-6. Epub 2004/03/05.
26. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;340:c332. Epub 2010/03/25.
27. Blueprint Medicines Corporation. Statistical Analysis Plan NAVIGATOR (BLU-285-1101). 2018.
28. Blueprint Medicines Corporation. Statistischer Analyseplan VOYAGER (BLU-285-1303): An International, Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Study of BLU-285 vs Regorafenib in Patients with Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). 2020.
29. CStone Pharmaceuticals (Suzhou) and Blueprint Medicines Corporation. Statistischer Analyseplan CS3007-101/BLU-285-1105: A Phase I/II study on treatment of avapritinib in Chinese subjects with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST). 2020.
30. CStone Pharmaceuticals (Suzhou) and Blueprint Medicines Corporation. Statistische Nachberechnungen zum Interim-Studienbericht der Studie BLU-285-1105. 2020.

31. Blueprint Medicines Corporation. Statistischer Analyseplan 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. 2017.
32. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2013;381(9863):295-302. Epub 2012/11/28.
33. 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. Epub 2008/12/23.
34. 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.
35. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet (London, England)*. 2013;382(9896):973-83. Epub 2013/04/30.
36. 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. Epub 2014/06/25.
37. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017.
38. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, Guidance for Industry [Stand: Dezember 2018]. 2018.
39. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(13):1753-9. Epub 2007/05/02.
40. Choi H, Charnsangavej C, de Castro Faria S, Tamm EP, Benjamin RS, Johnson MM, et al. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *AJR American journal of roentgenology*. 2004;183(6):1619-28. Epub 2004/11/18.

41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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: Volanesorsen. 2019 [Zuletzt aktualisiert 15.11.2019; abgerufen am 17.08.2020]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3197/2019-08-15_Nutzenbewertung-G-BA_Volanesorsen_D-469.pdf.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2020-B-012 (Wirkstoff: Avapritinib). 2020.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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: Givosiran. 2020 [Zuletzt aktualisiert 15.07.2020; abgerufen am 17.08.2020]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3680/2020-04-15_Nutzenbewertung-G-BA_Givosiran_D-536.pdf.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Ixazomib. 2017 [Zuletzt aktualisiert 18.04.2017; abgerufen am 17.08.2020]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1784/2017-01-15_Nutzenbewertung-G-BA_Ixazomib_Aktualisierung_D-272.pdf.
45. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of medicine*. 2001;33(5):337-43. Epub 2001/08/09.
46. König HH, Ulshöfer A, Gregor M, von Tirpitz C, Reinshagen M, Adler G, et al. Validation of the EuroQol questionnaire in patients with inflammatory bowel disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2002;14(11):1205-15. Epub 2002/11/20.
47. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). *British journal of rheumatology*. 1997;36(5):551-9. Epub 1997/05/01.
48. de Boer AG, van Lanschot JJ, Stalmeier PF, van Sandick JW, Hulscher JB, de Haes JC, et al. Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2004;13(2):311-20. Epub 2004/04/17.
49. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide. 2019 [Zuletzt aktualisiert September 2019; abgerufen am 17.07.2020]; Abrufbar unter: <https://euroqol.org/publications/user-guides>. .

50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Opicapon. 2017 [Zuletzt aktualisiert 16.03.2017; abgerufen am 17.08.2020]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4247/2017-03-16_AM-RL-XII_Opicapon_D-258_TrG.pdf.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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: Nintedanib. 2015 [Zuletzt aktualisiert 15.06.2015; abgerufen am 17.08.2020]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-813/2015-06-15-D-156_Nintedanib_Nutzenbewertung%20G-BA.pdf.
52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ruxolitinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2015 [Zuletzt aktualisiert 13.07.2015; abgerufen am 17.08.2020]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-833/2015-07-13_A15-13_Ruxolitinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
53. Vardy J, Wefel JS, Ahles T, Tannock IF, Schagen SB. Cancer and cancer-therapy related cognitive dysfunction: an international perspective from the Venice cognitive workshop. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2008;19(4):623-9. Epub 2007/11/03.
54. Wefel JS, Vardy J, Ahles T, Schagen SB. International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *The Lancet Oncology*. 2011;12(7):703-8. Epub 2011/03/01.
55. Bray VJ, Dhillon HM, Bell ML, Kabourakis M, Fiero MH, Yip D, et al. Evaluation of a Web-Based Cognitive Rehabilitation Program in Cancer Survivors Reporting Cognitive Symptoms After Chemotherapy. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(2):217-25. Epub 2017/01/06.
56. Janelins MC, Heckler CE, Peppone LJ, Kamen C, Mustian KM, Mohile SG, et al. Cognitive Complaints in Survivors of Breast Cancer After Chemotherapy Compared With Age-Matched Controls: An Analysis From a Nationwide, Multicenter, Prospective Longitudinal Study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(5):506-14. Epub 2016/12/29.
57. World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. NCT03465722: (VOYAGER) Study of Avapritinib vs Regorafenib in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic GIST. 2019 [Zuletzt aktualisiert 09.12.2019; abgerufen am 21.07.2020]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03465722>.

58. World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. EUCTR2017-003497-14-BE: An International, Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Study of BLU-285 vs Regorafenib in Patients with Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) - VOYAGER. 2019 [Zuletzt aktualisiert 28.02.2019; abgerufen am 21.07.2020]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003497-14-BE>.
59. EU Clinical Trials Register. EudraCT 2017-003497-14: An International, Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Study of BLU-285 vs Regorafenib in patients with Locally Advanced Unresectable or Metastatic Stromal Tumor (GIST). 2019 [Abgerufen am 21.07.2020]; Abrufbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=NCT03465722>.
60. ClinicalTrials.gov. NCT02508532: (NAVIGATOR) Study of BLU-285 in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) and Other Relapsed and Refractory Solid Tumors. 2019 [Zuletzt aktualisiert 14.05.2019; abgerufen am 21.07.2020]; Abrufbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02508532?cond=NCT02508532&draw=2&rank=1>.
61. World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. NCT02508532: (NAVIGATOR) Study of BLU-285 in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) and Other Relapsed and Refractory Solid Tumors. 2019 [Zuletzt aktualisiert 27.05.2019; abgerufen am 21.07.2020]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02508532>.
62. ClinicalTrials.gov. NCT04254939: A Study of CS3007 in Subjects With Gastrointestinal Stromal Tumor. 2020 [Zuletzt aktualisiert 05.02.2020; abgerufen am 21.07.2020]; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04254939?cond=NCT04254939&draw=2&rank=1>.
63. World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. NCT04254939: A Study of CS3007 in Subjects With Gastrointestinal Stromal Tumor. 2020 [Zuletzt aktualisiert 17.02.2020; abgerufen am 21.07.2020]; Abrufbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04254939>.
64. 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. Epub 2020/07/03.
65. von Mehren M, Heinrich MC, Shi H, McNamara P, Mamlouk K, Boral A, et al. A retrospective natural history study of patients with PDGFR α D842V mutant advanced gastrointestinal stromal tumor previously treated with a tyrosine kinase inhibitor. 2018.

66. Blueprint Medicines Corporation. Imaging Review Charter for CT/MRT Data: A Phase 1 Study of BLU-285 in Patients with Gastrointestinal Tumors (GIST) and other Relapsed and Refractory Solid Tumors. 2017.
67. 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. Epub 2008/08/01.
68. 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.
69. Klein JP, ML M. Survival analysis technique for censored and truncated data (second edition). Springer-verlag New York 2003.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	CCTR93 (Cochrane Central Register of Controlled Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	21.07.2020	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Avapritinib.mp.	11
2	(BLU285 or BLU-285).mp.	8
3	(KIT Exon 17 and (KIT adj10 (Selectiv* or Inhibit*))).mp.	1
4	Ayvakit.mp.	0
5	(70C366 or 70-C366 or C-366 or C366).mp.	14
6	(CS3007 or CS-3007 or SC3007 or SC-3007).mp.	0
7	(BLU112317 or BLU-112317).mp.	4
8	(X720776 or X-720776).mp.	4
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	23
10	remove duplicates from 9	12

Datenbankname	ME60 (Medline)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	21.07.2020	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Sprache	Englisch/Deutsch	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 (24)	
	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (23)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Avapritinib.mp.	33
2	(BLU285 or BLU-285).mp.	15
3	(KIT Exon 17 and (KIT adj10 (Selectiv* or Inhibit*))).mp.	6
4	Ayvakit.mp.	2
5	(70C366 or 70-C366 or C-366 or C366).mp.	39
6	(CS3007 or CS-3007 or SC3007 or SC-3007).mp.	1
7	(BLU112317 or BLU-112317).mp.	0
8	(X720776 or X-720776).mp.	0
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	82
10	limit 9 to (english or german)	77
11	randomized controlled trial.pt.	509754
12	controlled clinical trial.pt.	93762
13	randomized.ab.	486234
14	placebo.ab.	209447
15	clinical trials as topic.sh.	192103
16	randomly.ab.	337079
17	trial.ti.	221842
18	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	1301071
19	exp animals/ not humans.sh.	4718707
20	18 not 19	1197495
21	randomized controlled trial.pt.	509754
22	randomized.mp.	849174
23	placebo*.mp.	230600
24	21 or 22 or 23	923569
25	10 and 20	4
26	9 and 24	3
27	25 or 26	6
28	remove duplicates from 27	4

Datenbankname	EM74 Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	21.07.2020	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Sprache	Englisch/Deutsch	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (23)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp avapritinib/	73
2	Avapritinib.mp.	78
3	(BLU285 or BLU-285).mp.	55
4	(KIT Exon 17 and (KIT adj10 (Selectiv* or Inhibit*))).mp.	19
5	Ayvakit.mp.	3
6	(70C366 or 70-C366 or C-366 or C366).mp.	40
7	(CS3007 or CS-3007 or SC3007 or SC-3007).mp.	3
8	(BLU112317 or BLU-112317).mp.	0
9	(X720776 or X-720776).mp.	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	152
11	10 not Medline.cr.	130
12	limit 11 to (english or german)	128
13	random*.tw.	1551034
14	placebo*.mp.	455813
15	double-blind*.tw.	210576
16	13 or 14 or 15	1805933
17	12 and 16	15
18	remove duplicates from 17	12

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	CCTR93 (Cochrane Central Register of Controlled Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	21.07.2020	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Avapritinib.mp.	11
2	(BLU285 or BLU-285).mp.	8
3	(KIT Exon 17 and (KIT adj10 (Selectiv* or Inhibit*))).mp.	1
4	Ayvakit.mp.	0
5	(70C366 or 70-C366 or C-366 or C366).mp.	14
6	(CS3007 or CS-3007 or SC3007 or SC-3007).mp.	0
7	(BLU112317 or BLU-112317).mp.	4
8	(X720776 or X-720776).mp.	4
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	23
10	remove duplicates from 9	12

Datenbankname	ME60 (Medline)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	21.07.2020	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Sprache	Englisch/Deutsch	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Avapritinib.mp.	33
2	(BLU285 or BLU-285).mp.	15
3	(KIT Exon 17 and (KIT adj10 (Selectiv* or Inhibit*))).mp.	6
4	Ayvakit.mp.	2
5	(70C366 or 70-C366 or C-366 or C366).mp.	39
6	(CS3007 or CS-3007 or SC3007 or SC-3007).mp.	1
7	(BLU112317 or BLU-112317).mp.	0
8	(X720776 or X-720776).mp.	0
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	82
10	limit 9 to (english or german)	77
11	remove duplicates from 10	75

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Datenbankname	ME60 (Medline)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	21.07.2020	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Sprache	Englisch/Deutsch	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
Datenbankname	EM74 Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	21.07.2020	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Sprache	Englisch/Deutsch	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp avapritinib/	73
2	Avapritinib.mp.	78
3	(BLU285 or BLU-285).mp.	55
4	(KIT Exon 17 and (KIT adj10 (Selectiv* or Inhibit*))).mp.	19
5	Ayvakit.mp.	3
6	(70C366 or 70-C366 or C-366 or C366).mp.	40
7	(CS3007 or CS-3007 or SC3007 or SC-3007).mp.	3
8	(BLU112317 or BLU-112317).mp.	0
9	(X720776 or X-720776).mp.	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	152
11	10 not Medline.cr.	130
12	limit 11 to (english or german)	128
13	remove duplicates from 12	85

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced?cond=&term=&cntry=&state=&city=&dist=
Datum der Suche	21.07.2020
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	AVAPRITINIB OR BLU285 OR BLU-285 OR 70C366 OR C366 OR C-366 OR CS3007 OR CS-3007 OR BLU112317 OR X720776 OR KIT EXON 17 OR KIT AND EXON AND 17 [Other Terms]
Treffer	19

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	21.07.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	AVAPRITINIB OR BLU285 OR BLU-285 OR 70C366 OR C366 OR C-366 OR CS3007 OR CS-3007 OR BLU112317 OR X720776 OR KIT EXON 17 OR KIT AND EXON AND 17 [Search Term]
Treffer	6

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	21.07.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	AVAPRITINIB OR BLU285 OR BLU-285 OR 70C366 OR C366 OR C-366 OR CS3007 OR CS-3007 OR BLU112317 OR X720776 OR KIT EXON 17 OR KIT AND EXON AND 17 [Search Term]
Treffer	11

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced?cond=&term=&cntry=&state=&city=&dist=
Datum der Suche	21.07.2020
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	AVAPRITINIB OR BLU285 OR BLU-285 OR 70C366 OR C366 OR C-366 OR CS3007 OR CS-3007 OR BLU112317 OR X720776 OR KIT EXON 17 OR KIT AND EXON AND 17 [Other Terms]
Treffer	19

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	21.07.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	AVAPRITINIB OR BLU285 OR BLU-285 OR 70C366 OR C366 OR C-366 OR CS3007 OR CS-3007 OR BLU112317 OR X720776 OR KIT EXON 17 OR KIT AND EXON AND 17 [Search Term]
Treffer	6

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	21.07.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	AVAPRITINIB OR BLU285 OR BLU-285 OR 70C366 OR C366 OR C-366 OR CS3007 OR CS-3007 OR BLU112317 OR X720776 OR KIT EXON 17 OR KIT AND EXON AND 17 [Search Term]
Treffer	11

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend. In der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1	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). Epub 2017/11/03.	Endpunkte

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.GOV^a</i>			
1	NCT02693535	American Society of Clinical Oncology AstraZeneca Bayer Bristol-Myers Squibb Eli Lilly and Company Genentech IMS&DCPBI. 2020 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: TAPUR: Testing the Use of Food and Drug Administration (FDA) Approved Drugs That Target a Specific Abnormality in a Tumor Gene in People With Advanced Stage Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02693535	Population
2	NCT02268435	Asan Medical Center. 2015 Aug 4. ClinicalTrials.gov: Dovitinib in Combination With Imatinib in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02268435	Intervention
3	NCT01440959	Asan Medical Center. 2020 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Dovitinib for Imatinib/Sumitinib-failed Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): TKI258. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440959	Intervention
4	NCT03609424	Asan Medical Center Novartis. 2020 Jan 7. ClinicalTrials.gov: PDR001 Plus Imatinib for Metastatic or Unresectable GIST. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03609424	Intervention
5	NCT02508532	Blueprint Medicines Corporation. 2019 Mai 14. ClinicalTrials.gov: (NAVIGATOR) Study of BLU-285 in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) and Other Relapsed and Refractory Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508532	Studientyp
6	NCT03862885	Blueprint Medicines Corporation. 2019 Jun 24. ClinicalTrials.gov: Early Access Program (EAP) for Avapritinib in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic GIST. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03862885	Studientyp
7	NCT02561988	Blueprint Medicines Corporation. 2020 Mai 19. ClinicalTrials.gov: (EXPLORER) Study of BLU-285 in Patients With Advanced Systemic Mastocytosis (AdvSM) and Relapsed or Refractory Myeloid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02561988	Population
8	NCT03580655	Blueprint Medicines Corporation. 2020 Jun 4. ClinicalTrials.gov: (PATHFINDER) Study to Evaluate Efficacy and Safety of Avapritinib (BLU-285), A Selective KIT Mutation-targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With Advanced Systemic Mastocytosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580655	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
9	NCT03731260	Blueprint Medicines Corporation. 2020 Jul 1. ClinicalTrials.gov: (PIONEER) Study to Evaluate Efficacy and Safety of Avapritinib (BLU-285), A Selective KIT Mutation-targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, Versus Placebo in Patients With Indolent Systemic Mastocytosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03731260	Population
10	NCT02606097	Chang Gung Memorial Hospital. 2019 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Regorafenib in GIST With Secondary C-KIT Exon 17 Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02606097	Population
11	NCT04254939	CStone Pharmaceuticals Blueprint Medicines Corporation. 2020 Feb 5. ClinicalTrials.gov: A Study of CS3007 in Subjects With Gastrointestinal Stromal Tumor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04254939	Studientyp
12	NCT04106024	Cttq. 2019 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Anlotinib in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor After Failure of Imatinib: a Prospective, Single Arm and Multicenter Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04106024	Intervention
13	NCT01602939	Hospital Virgen de la Salud. 2016 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Cladribine Plus Pegylated Interferon Alfa-2a in Systemic Mastocytosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01602939	Population
14	NCT01227746	National University Hospital S. 2014 Jan 22. ClinicalTrials.gov: A Retrospective Study of C-kit Mutation Status in Asian Patients With Advanced Gastro-intestinal Stromal Tumors (GIST) Treated With Imatinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227746	Population
15	NCT01543113	Rennes University Hospital QIAGEN Gaithersburg I. 2014 Feb 24. ClinicalTrials.gov: cKIT, BRAF/NRAS Mutations in Advanced Melanoma: Clinical Outcome in Response to Tyrosine-kinase Inhibitors - KitMel Project. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01543113	Population
16	NCT00483366	University of Nebraska National Cancer Institute (NCI). 2018 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Imatinib Mesylate, Gemcitabine, and Capecitabine in Treating Patients With Advanced Solid Tumors (Closed to Accrual 12/11/2008). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00483366	Population
17	NCT03230890	Wake Forest University Health Sciences Brain State Technologies L. 2020 Jan 30. ClinicalTrials.gov: HIRREM in Military Personnel. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03230890	Population
18	NCT03018574	Xijing Hospital Soochow University. 2018 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Candidate Gene Screening for Attention Deficit/Hyperactive Disorder (ADHD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03018574	Population
<i>EU Clinical Trials Register^a</i>			
19	2018-001803-35	Deciphera Pharmaceuticals L. 2019 Apr 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Interventional, Randomized, Multicenter, Open-Label Study of DCC-2618 vs Sunitinib in Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors after Treatment with Imatinib. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001803-35	Intervention
20	2015-001048-12	GEIS (Grupo Español de Investigación en Sarcomas). 2015 Okt 13. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II, single arm, non-randomized and multicenter clinical trial of regorafenib as a single agent in the first-line setting for patients with metastatic and/or unresectable KIT/PDGFR Wild Type GIST. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001048-12	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
21	2012-000797-35	Hospital Virgen de la Salud TS. 2013 Mai 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Clinical Trial with Cladribine (2-CDA) and Pegylated Interferon Alfa-2a in patients with advanced systemic mastocytosis carrying D816V KIT mutation (or different mutations involving exon 17 of KIT). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000797-35	Population
22	2009-015514-21	Novartis Pharma Services AG. 2010 Apr 16. ClinicalTrialsRegister.eu: The TEAM Trial (Tasigna Efficacy in Advanced Melanoma): A randomized, phase III, open label, multi-center, two-arm study to compare the efficacy of Tasigna T« versus dacarbazine (DTIC) in the treatm... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015514-21	Population
23	2011-002168-26	Roche (Magyarorsz íg) Kft.. 2012 Jan 5. ClinicalTrialsRegister.eu: OPEN LABEL STUDY OF ERLOTINIB (TARCEVA T«) AS SINGLE AGENT FIRST LINE TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC LUNG ADENOCARCINOMA WITH ACTIVATING EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (E... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002168-26	Population
24	2013-002073-22	The Christie NHS Foundation Trust R. 2015 Jul 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II Trial of PLX3397 in the Treatment of KIT Mutated Advanced Acral and Mucosal Melanoma (PIANO). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002073-22	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)^a</i>			
25	NCT02508532	Blueprint Medicines Corporation. 2019 Mai 27. WHO ICTRP: (NAVIGATOR) Study of BLU-285 in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) and Other Relapsed and Refractory Solid Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02508532	Studientyp
26	NCT03862885	Blueprint Medicines Corporation. 2019 Jul 15. WHO ICTRP: Early Access Program (EAP) for Avapritinib in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic GIST. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03862885	Studientyp
27	NCT02561988	Blueprint Medicines Corporation. 2020 Mai 28. WHO ICTRP: (EXPLORER) Study of BLU-285 in Patients With Advanced Systemic Mastocytosis (AdvSM) and Relapsed or Refractory Myeloid Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02561988	Population
28	NCT02606097	Chang Gung MH. 2019 Apr 1. WHO ICTRP: Regorafenib in GIST With Secondary C-KIT Exon 17 Mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02606097	Population
29	NCT04254939	CStone P. 2020 Feb 17. WHO ICTRP: A Study of CS3007 in Subjects With Gastrointestinal Stromal Tumor. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04254939	Studientyp
30	NCT01602939	Hospital Virgen de la Salud. 2016 Sep 5. WHO ICTRP: Cladribine Plus Pegylated Interferon Alfa-2a in Systemic Mastocytosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01602939	Population
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: Clinical Trials.GOV: Last Update Posted EU Clinical Trials Register: Start Date International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on			

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
a: Die VOYAGER-Studie wurde bei der Suche nach RCT formell eingeschlossen. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen jedoch nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie von Avapritinib im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.GOV</i>			
1	NCT02693535	American Society of Clinical Oncology AstraZeneca Bayer Bristol-Myers Squibb Eli Lilly and Company Genentech IMS&DCPBI. 2020 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: TAPUR: Testing the Use of Food and Drug Administration (FDA) Approved Drugs That Target a Specific Abnormality in a Tumor Gene in People With Advanced Stage Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02693535	Population
2	NCT02268435	Asan Medical Center. 2015 Aug 4. ClinicalTrials.gov: Dovitinib in Combination With Imatinib in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02268435	Intervention
3	NCT01440959	Asan Medical Center. 2020 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Dovitinib for Imatinib/Sumitinib-failed Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): TKI258. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440959	Intervention
4	NCT03609424	Asan Medical Center Novartis. 2020 Jan 7. ClinicalTrials.gov: PDR001 Plus Imatinib for Metastatic or Unresectable GIST. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03609424	Intervention
5	NCT03862885	Blueprint Medicines Corporation. 2019 Jun 24. ClinicalTrials.gov: Early Access Program (EAP) for Avapritinib in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic GIST. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03862885	Studientyp
6	NCT03465722	Blueprint Medicines Corporation. 2019 Nov 27. ClinicalTrials.gov: (VOYAGER) Study of Avapritinib vs Regorafenib in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic GIST. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03465722	Studientyp ^a
7	NCT02561988	Blueprint Medicines Corporation. 2020 Mai 19. ClinicalTrials.gov: (EXPLORER) Study of BLU-285 in Patients With Advanced Systemic Mastocytosis (AdvSM) and Relapsed or Refractory Myeloid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02561988	Population
8	NCT03580655	Blueprint Medicines Corporation. 2020 Jun 4. ClinicalTrials.gov: (PATHFINDER) Study to Evaluate Efficacy and Safety of Avapritinib (BLU-285), A Selective KIT Mutation-targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With Advanced Systemic Mastocytosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580655	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
9	NCT03731260	Blueprint Medicines Corporation. 2020 Jul 1. ClinicalTrials.gov: (PIONEER) Study to Evaluate Efficacy and Safety of Avapritinib (BLU-285), A Selective KIT Mutation-targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, Versus Placebo in Patients With Indolent Systemic Mastocytosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03731260	Population
10	NCT02606097	Chang Gung Memorial Hospital. 2019 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Regorafenib in GIST With Secondary C-KIT Exon 17 Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02606097	Population
11	NCT04106024	Cttq. 2019 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Anlotinib in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor After Failure of Imatinib: a Prospective, Single Arm and Multicenter Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04106024	Intervention
12	NCT01602939	Hospital Virgen de la Salud. 2016 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Cladribine Plus Pegylated Interferon Alfa-2a in Systemic Mastocytosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01602939	Population
13	NCT01227746	National University Hospital S. 2014 Jan 22. ClinicalTrials.gov: A Retrospective Study of C-kit Mutation Status in Asian Patients With Advanced Gastro-intestinal Stromal Tumors (GIST) Treated With Imatinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227746	Population
14	NCT01543113	Rennes University Hospital QIAGEN Gaithersburg I. 2014 Feb 24. ClinicalTrials.gov: cKIT, BRAF/NRAS Mutations in Advanced Melanoma: Clinical Outcome in Response to Tyrosine-kinase Inhibitors - KitMel Project. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01543113	Population
15	NCT00483366	University of Nebraska National Cancer Institute (NCI). 2018 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Imatinib Mesylate, Gemcitabine, and Capecitabine in Treating Patients With Advanced Solid Tumors (Closed to Accrual 12/11/2008). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00483366	Population
16	NCT03230890	Wake Forest University Health Sciences Brain State Technologies L. 2020 Jan 30. ClinicalTrials.gov: HIRREM in Military Personnel. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03230890	Population
17	NCT03018574	Xijing Hospital Soochow University. 2018 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Candidate Gene Screening for Attention Deficit/Hyperactive Disorder (ADHD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03018574	Population
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
18	2018-001803-35	Deciphera Pharmaceuticals L. 2019 Apr 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Interventional, Randomized, Multicenter, Open-Label Study of DCC-2618 vs Sunitinib in Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors after Treatment with Imatinib. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001803-35	Intervention
19	2015-001048-12	GEIS (Grupo Español de Investigación en Sarcomas). 2015 Okt 13. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II, single arm, non-randomized and multicenter clinical trial of regorafenib as a single agent in the first-line setting for patients with metastatic and/or unresectable KIT/PDGFR Wild Type GIST. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001048-12	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
20	2012-000797-35	Hospital Virgen de la Salud TS. 2013 Mai 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Clinical Trial with Cladribine (2-CDA) and Pegylated Interferon Alfa-2a in patients with advanced systemic mastocytosis carrying D816V KIT mutation (or different mutations involving exon 17 of KIT). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000797-35	Population
21	2009-015514-21	Novartis Pharma Services AG. 2010 Apr 16. ClinicalTrialsRegister.eu: The TEAM Trial (Tasigna Efficacy in Advanced Melanoma): A randomized, phase III, open label, multicenter, two-arm study to compare the efficacy of Tasigna T« versus dacarbazine (DTIC) in the treatm... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015514-21	Population
22	2011-002168-26	Roche (Magyarorsz íg) Kft.. 2012 Jan 5. ClinicalTrialsRegister.eu: OPEN LABEL STUDY OF ERLOTINIB (TARCEVA T«) AS SINGLE AGENT FIRST LINE TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC LUNG ADENOCARCINOMA WITH ACTIVATING EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (E... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002168-26	Population
23	2013-002073-22	The Christie NHS Foundation Trust R. 2015 Jul 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II Trial of PLX3397 in the Treatment of KIT Mutated Advanced Acral and Mucosal Melanoma(PIANO). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002073-22	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
24	EUCTR2017-003497-14-FR	Blueprint Medicines Corporation. 2018 Mai 7. WHO ICTRP: A Study of Avapritinib vs Regorafenib in patients with Gastrointestinal and Solid Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003497-14-FR	Studientyp
25	EUCTR2017-003497-14-HU	Blueprint Medicines Corporation. 2018 Nov 12. WHO ICTRP: A Study of Avapritinib vs Regorafenib in patients with Gastrointestinal and Solid Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003497-14-HU	Studientyp
26	EUCTR2017-003497-14-BE	Blueprint Medicines Corporation. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: A Study of Avapritinib vs Regorafenib in patients with Gastrointestinal and Solid Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003497-14-BE	Studientyp
27	NCT03862885	Blueprint Medicines Corporation. 2019 Jul 15. WHO ICTRP: Early Access Program (EAP) for Avapritinib in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic GIST. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03862885	Studientyp
28	NCT03465722	Blueprint Medicines Corporation. 2019 Dez 9. WHO ICTRP: (VOYAGER) Study of Avapritinib vs Regorafenib in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic GIST. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03465722	Studientyp ^a

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
29	EUCTR2017-003497-14-AT	Blueprint Medicines Corporation. 2020 Mrz 11. WHO ICTRP: A Study of Avapritinib vs Regorafenib in patients with Gastrointestinal and Solid Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003497-14-AT	Studientyp ^a
30	NCT02561988	Blueprint Medicines Corporation. 2020 Mai 28. WHO ICTRP: (EXPLORER) Study of BLU-285 in Patients With Advanced Systemic Mastocytosis (AdvSM) and Relapsed or Refractory Myeloid Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02561988	Population
31	NCT02606097	Chang Gung MH. 2019 Apr 1. WHO ICTRP: Regorafenib in GIST With Secondary C-KIT Exon 17 Mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02606097	Population
32	NCT01602939	Hospital Virgen de la Salud. 2016 Sep 5. WHO ICTRP: Cladribine Plus Pegylated Interferon Alfa-2a in Systemic Mastocytosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01602939	Population
<p>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i></p> <p>a: Die VOYAGER-Studie wurde bei der Suche nach weiteren Untersuchungen aufgrund des Studientyps (RCT-Studie) formell ausgeschlossen. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen jedoch nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie von Avapritinib im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.</p>			

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-148 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-148 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Methodik der eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen

Da es sich bei der pivotalen NAVIGATOR-Studie, der BLU-285-1002 Studie und der BLU-285-1105 Studie um einarmige Studien handelt, werden die Studien nachfolgend mittels des Trend-Statements charakterisiert.

Die VOYAGER-Studie wird mittels des CONSORT-Statements charakterisiert. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation machen nur einen kleinen Anteil der Gesamtpopulation der VOYAGER-Studie aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Ergebnisse der VOYAGER-Studie deskriptiv berichtet und deshalb unterstützend zur Zulassungsstudie im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.

Tabelle 4-148 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie BLU-285-1101 (NAVIGATOR, NCT02508532) nach TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienziel	
1	Titel, Zusammenfassung	<p>Titel: Eine Phase-I-Studie zu BLU-285 bei Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) und anderen rezidivierten und refraktären soliden Tumoren.</p> <p>Zusammenfassung: Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit des Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) Avapritinib bei Patienten mit fortgeschrittenen GIST und anderen refraktären soliden Tumoren.</p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	<p>Wissenschaftlicher Hintergrund GIST umfassen etwa 0,1 bis 3,0 % aller malignen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Für ungefähr 90 % der GIST sind entweder eine Mutation im viralen Onkogen-Homolog (KIT, 75 – 80 %) oder dem homologen „Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha“ (PDGFRA, 10 – 15 %) verantwortlich. Die PDGFRA-D842V-Mutation ist bei Patienten mit inoperabler oder metastasierter GIST laut Literatur bei ca. 1 bis 6 % aller GIST beschrieben und entspricht dem Anwendungsgebiet von Avapritinib, weshalb der Fokus im Folgenden auf dieser Mutation liegt.</p> <p>Bisher ist kein Arzneimittel für die Behandlung von Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST und dem Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation, unabhängig von der Vortherapie zugelassen. Patienten mit einer PDFRA-D842V-Mutation sprechen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nicht oder nur gering auf eine Therapie mit den derzeit verfügbaren TKIs an, da diese nicht an den mutierten Tyrosinkinase-Rezeptor in den aktiven Konformation binden können.</p> <p>Avapritinib (auch als BLU-285 bekannt) ist ein potenter, selektiver, Inhibitor der PDGFRA-D842V-Mutanten. In der NAVIGATOR-Studie konnte die Wirksamkeit und Sicherheit von Avapritinib bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST und dem Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation, unabhängig von der Vortherapie bestätigt werden.</p> <p>Rationale zum Studiendesign</p> <p>Bei der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) handelt es sich um eine offene Phase-I-Studie, die die Wirkung und Sicherheit von Avapritinib bei erwachsenen Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST oder anderen rezidivierten oder refraktären soliden Tumoren untersucht. Die Studie wurde als Phase-I-Studie initiiert, bei der der Wirkstoff erstmalig am Menschen erprobt wurde. Jedoch wurde sie auf Grund von ersten ermutigenden Wirksamkeitsdaten mit dem Ziel der Zulassung für vorangeschrittene GIST erweitert. Die Studie umfasst eine Dosisescalationsphase (Teil 1), um die maximal verträgliche Dosis („Maximum Tolerated Dose“, MTD) und die empfohlene Dosis für die Phase-II-Studie („Recommended Phase-II Dose“, RP2D) zu bestimmen sowie eine Erweiterungsphase (Teil 2), um die Sicherheit, Verträglichkeit und klinische Wirksamkeit von Avapritinib bezüglich der MTD/RP2D weiter zu beurteilen.</p>
	Methoden	
3	<p>Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, <i>sampling</i> Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]</p>	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Patienten, die die folgenden Kriterien erfüllen, können an der NAVIGATOR-Studie teilnehmen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Patient ist ≥ 18 Jahre alt. 2. Der Patient hat einen “Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS)” von 0 – 2. 3. Der Patient oder ein Erziehungsberechtigter erteilt, sofern dies von den örtlichen Aufsichtsbehörden gestattet wird, die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie. 4. Für die <u>Dosisescalationsphase (Teil 1)</u> muss der Patient eine histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines inoperablen GIST oder eines anderen fortgeschrittenen soliden Tumors besitzen. Patienten mit inoperablen GIST müssen an einer fortschreitenden Erkrankung nach der Behandlung mit Imatinib und mindestens einem der folgenden Arzneimittel leiden: Sunitinib, Regorafenib, Sorafenib, Dasatinib, Pazopanib oder einen experimentellen Kinase-Inhibitor oder eine D842V-Mutation im PDGFRA-Gen aufweisen. <p>Patienten mit einem anderen fortgeschrittenen soliden Tumor müssen eine rezidivierte oder refraktäre Erkrankung ohne verfügbare wirksame Therapie haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei einer Tagesdosis von < 100 mg müssen die Patienten einen GIST oder einen rezidivierten oder refraktären soliden Tumor haben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Bei einer Tagesdosis von ≥ 100 mg müssen mindestens zwei Patienten in einer Kohorte (vier Patienten bei einer erweiterten Kohorte) eine GIST-Diagnose haben. <p>5. <u>Erweiterungsphase (Teil 2):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe 1: Die Patienten müssen eine bestätigte Diagnose eines inoperablen GIST aufweisen und an einer fortschreitenden Erkrankung nach der Behandlung mit Imatinib und mindestens einem der folgenden Arzneimittel leiden: Sunitinib, Regorafenib, Sorafenib, Dasatinib, Pazopanib oder ein anderer experimenteller Kinase-Inhibitor und der Patient darf keine D842V-Mutation im PDGFRA-Gen aufweisen. • Gruppe 2: Die Patienten müssen eine bestätigte Diagnose eines inoperablen GIST mit einer D842V-Mutation im PDGFRA-Gen aufweisen. Die PDGFRA-Mutation wurde durch eine lokale oder zentrale Bewertung in einer archivierten Gewebeprobe oder einer neuen Tumorbiopsie identifiziert, die vor der Behandlung mit BLU-285 entnommen wurde. • Gruppe 3: Die Patienten müssen über eine bestätigte Diagnose eines fortschreitenden inoperablen GIST verfügen und/oder die Patienten müssen eine Imatinib-Intoleranz aufweisen und dürfen keine zusätzlichen Kinase-Inhibitoren erhalten. Patienten dürfen keine D842V-Mutation im PDGFRA-Gen aufweisen. • Gruppe 1, 2 und 3: Die Patienten müssen mindestens eine messbare Läsion gemäß „modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“ (mRECIST) 1.1-Kriterien für Patienten mit GIST besitzen. • Gruppe 1 und 2: Eine Tumorprobe (archiviertes Gewebe oder eine neue Tumorbiopsie) wurde für Mutationstests eingereicht. <p>Hinweis: Im Dossier werden laut Anwendungsgebiet von Avapritinib nur Ergebnisse für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, dargestellt.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllen, können nicht an der NAVIGATOR-Studie teilnehmen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Patient hat innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis des Studienarzneimittels eine der folgenden Erscheinungen: <ul style="list-style-type: none"> • Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) sind > 3-fach über der Obergrenze des Normalwerts („Upper Limit of Normal“, ULN) erhöht, wenn keine Lebermetastasen vorliegen; > 5-fach über ULN bei dem Vorhandensein von Lebermetastasen • Gesamtbilirubin ist $> 1,5$-fach über ULN; > 3-fach über ULN gemeinsam mit direktem Bilirubin $> 1,5$-fach über ULN bei dem Vorhandensein eines Gilbert-Syndroms • eine geschätzte (Cockcroft-Gault-Formel) oder eine gemessene Kreatinin-Clearance < 40 ml/min

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl an Thrombozyten ist $< 90 \times 10^9/l$ • die absolute Anzahl an neutrophilen Granulozyten („Absolute Neutrophil Count“, ANC) $< 1,0 \times 10^9/l$ • ein Hämoglobin < 9 g/dl. Transfusionen und Erythropoetin können verwendet werden um einen Hämoglobinwert von mindestens 9 g/dl zu erreichen, müssen jedoch mindestens zwei Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments verabreicht worden sein. <ol style="list-style-type: none"> 2. Der Patient erhielt ein früheres Krebs-Medikament, mit weniger als fünf Halbwertszeiten oder 14 Tage (je nachdem welcher Zeitraum kürzer ist) vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. 3. Der Patient hat innerhalb von 14 Tagen nach der ersten Dosis des Studienmedikaments neutrophile Wachstumsfaktoren erhalten. 4. Gruppe 3: Patienten bei denen ein KIT-Wildtyp vorliegt. 5. Der Patient benötigt die Behandlung mit einem Begleitmedikament, dass ein starker Inhibitor oder Induktor von Cytochrom P450 3A4 ist. 6. Der Patient hat innerhalb von 14 Tagen nach der ersten Dosis des Studienmedikaments einen größeren chirurgischen Eingriff (kleinere chirurgische Eingriffe wie die Platzierung eines zentralen Venenkatheters, eine Tumornadelbiopsie und die Platzierung einer Ernährungssonde werden nicht als größere chirurgische Eingriffe angesehen). 7. Der Patient litt in der Vergangenheit an einer anderen Malignität, wobei die Diagnose innerhalb eines Jahres vor der ersten Dosis des Studienmedikaments gestellt wurde oder eine Therapie erforderlich war. Die folgenden Fälle sind von der 1-Jahres-Beschränkung ausgenommen: vollständig resezierte Basalzell- und Plattenepithelkarzinome (Hautkrebs), kurativ behandelte lokalisierter Prostatakrebs und vollständig reseziertes Karzinom in situ (unabhängig von dem Ort des Karzinoms). 8. Der Patient hat ein QT-Intervall, dass mit der Friderica-Formel (QTcF) auf > 450 Millisekunden korrigiert wurde. 9. Der Patient hat in der Anamnese eine Anfallserkrankung (z. B. Epilepsie) oder die Notwendigkeit einer Medikation gegen Anfälle. 10. Der Patient hatte in der Vergangenheit eine zerebrovaskuläre Insuffizienz oder einen vorübergehenden ischämischen Anfall innerhalb eines Jahres vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. 11. Der Patient hat ein bekanntes Risiko für intrakranielle Blutungen, wie z. B. ein Gehirneurysma oder eine Subdural- oder Subarachnoidalblutung in der Anamnese. 12. Der Patient hat eine primäre Hirntumorerkrankung oder Metastasen im Gehirn. 13. Der Patient leidet an einer klinisch signifikanten, unkontrollierten Herz-Kreislauf-Erkrankung, einschließlich einer Herzinsuffizienz der Klasse II, III oder IV gemäß der New York Heart Association- Klassifikation, einem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Myokardinfarkt oder einer instabilen Angina pectoris innerhalb der letzten sechs Monate oder an einer schlecht kontrollierbaren Hypertonie.</p> <p>14. Der Patient hat eine bekannte Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus oder eine aktive Virushepatitis; Virustests sind nicht erforderlich.</p> <p>15. Der Patient ist nicht bereit oder nicht in der Lage, geplante Besuche, Arzneimittelverabreichungspläne, Labortests oder andere Studienverfahren und Studienbeschränkungen einzuhalten.</p> <p>16. Frauen, die nicht bereit sind -wenn nicht postmenopausal oder chirurgisch steril- auf Geschlechtsverkehr zu verzichten oder während der Dauer der Verabreichung des Prüfpräparats und mindestens 30 Tage nach der letzten Dosis des Prüfpräparats eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden.</p> <p>17. Schwangere, deren Schwangerschaft durch einen Schwangerschaftstest mit humanem Beta-Choriongonadotropin (β-hCG) im Serum bestätigt wurde bzw. mit einer Schwangerschaft übereinstimmt, innerhalb von sieben Tagen vor der ersten Dosis des Prüfpräparats. Frauen mit β-hCG-Werten, die innerhalb des Bereichs für eine Schwangerschaft liegen, aber nicht schwanger sind (falsch-positive Ergebnisse), können mit schriftlicher Zustimmung des Sponsors nach Ausschluss der Schwangerschaft eingeschlossen werden. Frauen, die nicht im gebärfähigen Alter sind (postmenopausal, Hysterektomie, bilaterale Salpingektomie oder bilaterale Oophorektomie) benötigen keinen Serum-β-hCG-Schwangerschaftstest.</p> <p>18. Frauen, die stillen.</p> <p>19. Der Patient leidet unter einer vorherigen oder anhaltenden klinisch signifikanten Krankheit, einem medizinischen Zustand, einer Operationsanamnese, einem körperlichen Befund oder einer Laboranomalie, die nach Ansicht des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten, die Resorption, Verteilung, den Metabolismus oder die Ausscheidung des Studienmedikamentes verändern könnte oder die Beurteilung der Studienergebnisse beeinträchtigen könnte.</p> <p>Studienorte:</p> <p>Die Studie wurde in 17 Studienzentren in den Vereinigten Staaten, Europa und Asien durchgeführt. Folgende Zentren waren vertreten (N = 237 Studienteilnehmer):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Belgien (1 Zentrum): 15 Studienteilnehmer (6,3 %) • Frankreich (2 Zentren) 23 Studienteilnehmer (9,7 %) • Deutschland (1 Zentrum): 18 Studienteilnehmer (7,6 %) • Niederlande (1 Zentrum): 12 Studienteilnehmer (5,1 %) • Polen (1 Zentrum): 8 Studienteilnehmer (3,4 %) • Südkorea (1 Zentrum): 17 Studienteilnehmer (7,3 %) • Spanien (1 Zentrum): 11 Studienteilnehmer (4,6 %) • Vereinigtes Königreich (1 Zentrum): 25 Studienteilnehmer (10,5 %) • USA (8 Zentren): 108 Studienteilnehmer (45,6 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Rekrutierung: Screening: 256 Studienteilnehmer Screening Failure: 19 Studienteilnehmer Patienten, die mit Avapritinib behandelt wurden: 237 Patienten</p> <p>Studienaufbau: Screening: Nach der Einverständniserklärung nehmen alle Patienten innerhalb von 56 Tagen (acht Wochen) vor der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments an einem Screening teil. Dort wurde bei jedem Studienteilnehmer die Eignung zur Studienteilnahme beurteilt, bevor die Studienteilnehmer mit der ersten Dosis Avapritinib behandelt wurden.</p> <p>Die Studie besteht aus zwei Studienphasen, der Dosisescalationsphase und der Expansionsstudie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teil 1: Dosisescalationsphase: In dieser Phase wird die Sicherheit und Verträglichkeit steigender Dosen von Avapritinib bei Patienten mit inoperablen GIST oder anderen rezidivierten oder refraktären soliden Tumoren untersucht. In dieser Phase wurde MTD und die RP2D bestimmt. • Teil 2: Expansionsstudie In dieser Phase erfolgt eine vollständige Bewertung der Sicherheit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Wirksamkeit von Avapritinib.
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Avapritinib wurde täglich morgens in kontinuierlichen 28-Tage-Zyklen eingenommen, ohne Ruhephasen zwischen den Behandlungszyklen. Den Patienten in der Dosisescalationsphase (Teil 1 der Studie) wurde zudem drei Tage vor Beginn der Behandlung eine Einzeldosis Avapritinib verabreicht, um die Pharmakokinetik von Avapritinib zu untersuchen.</p> <p>Die Patienten sollten jede Dosis Avapritinib mit einem Glas Wasser (mindestens 250 ml) auf nüchternen Magen einnehmen. Zwei Stunden vor und bis eine Stunde nach der Einnahme des Studienmedikaments sollte keine Nahrung eingenommen werden. Die Studienteilnehmer sollten ihre tägliche Dosis des Studienmedikaments jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit einnehmen. Die Kapseln sollten ganz geschluckt und nicht zerkaut werden. Wenn der Studienteilnehmer die Morgendosis vergessen hat, sollte er/sie die Einnahme bis 16:00 Uhr am selben Tag nachholen. Wenn die Einnahme nicht bis 16:00 Uhr nachgeholt wurde, sollte die Dosis ausgelassen werden und der Studienteilnehmer sollte die Behandlung erst am nächsten Morgen wieder aufnehmen. Wenn ein Patient während oder nach der Einnahme von Avapritinib erbrach, war eine erneute Dosierung bis zur nächsten Einnahme nicht erlaubt. Eine zeitweilige Unterbrechung der Dosierung (bis zu zwei Wochen) war für Studienteilnehmer erlaubt, die eine Unterbrechung zu Beispiel aufgrund einer Operation oder eines Eingriffs benötigten. Avapritinib sollte 48 Stunden vor dem Eingriff abgesetzt und 48 Stunden nach dem Ende des Eingriffs wieder aufgenommen werden.</p>

		<p>Teil 1 – Dosisescalationsphase:</p> <p>Die Patienten erhielten in der Dosisescalationsphase folgende Dosierungen von Avapritinib in einem standardisierten 3+3 Dosisescalationsdesign:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 30 mg • 60 mg • 90 mg • 135 mg • 200 mg • 300 mg • 400 mg <p>Die erste Patientenkohorte erhielt das Studienmedikament in einer Anfangsdosis von 30 mg pro Tag. Die Dosiserhöhung im ersten Schritt betrug maximal 100 %. Alle nachfolgenden Dosiserhöhungen betrugen maximal 50 %.</p> <p>Die Dosiserhöhung wurde fortgesetzt, bis die maximale tolerierte Dosis oder die RP2D, unterhalb der MTD bestimmt werden konnte. Anfänglich wurden drei Patienten in jede Kohorte aufgenommen. Weitere drei Patienten konnten aufgenommen werden, falls die Kohorte aufgrund der dosislimitierenden Toxizität („Dose-Limiting Toxicity“, DLT) erweitert werden musste. Nachdem die aktuelle Dosisescalationskohorte voll war, konnten drei weitere Patienten mit einer GIST-Diagnose in einer Anreicherungskohorte, die vorher nur aus drei Patienten bestand, aufgenommen werden. Daten von diesen Patienten wurden für weitere Untersuchungen der Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Sicherheit und der Antitumoraktivität bei GIST-Patienten verwendet.</p> <p>Die MTD ist definiert als die höchste Dosisstufe, bei der ≤ 1 Patient eine DLT erleidet. Bei dieser Dosis müssen mindestens sechs Patienten behandelt werden, um festzustellen, ob es sich um die MTD handelt.</p> <p>Schema der Dosiserhöhung</p> <table border="1" data-bbox="659 1346 1342 1946"> <tr> <td data-bbox="659 1346 906 1451">keine DLT</td> <td data-bbox="906 1346 1342 1451">Erhöhung um ≤ 50 % zur nächsten Dosisstufe (≤ 100 % für den ersten Eskalationsschritt)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="659 1451 906 1534">DLT bei einem von drei Patienten</td> <td data-bbox="906 1451 1342 1534">Erweiterung der Kohorte auf bis zu sechs Patienten</td> </tr> <tr> <td data-bbox="659 1534 906 1639">DLT bei einem von sechs Patienten</td> <td data-bbox="906 1534 1342 1639">Erhöhung um ≤ 50 % zur nächsten Dosisstufe (≤ 100 % für den ersten Eskalationsschritt)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="659 1639 906 1946">DLT bei ≤ 6 Patienten (einschließlich der Patienten, die in die Anreicherungs-kohorte aufgenommen wurden)</td> <td data-bbox="906 1639 1342 1946">Dosiserhöhung stoppen Erweiterung der höchsten vorherigen Dosisstufe auf sechs auswertbare Patienten ausweiten, wenn sechs Patienten noch nicht behandelt wurden. Die höchste vorherige Dosis mit ≤ 1 Patienten mit einer DLT bei sechs Patienten ist die MTD.</td> </tr> </table>	keine DLT	Erhöhung um ≤ 50 % zur nächsten Dosisstufe (≤ 100 % für den ersten Eskalationsschritt)	DLT bei einem von drei Patienten	Erweiterung der Kohorte auf bis zu sechs Patienten	DLT bei einem von sechs Patienten	Erhöhung um ≤ 50 % zur nächsten Dosisstufe (≤ 100 % für den ersten Eskalationsschritt)	DLT bei ≤ 6 Patienten (einschließlich der Patienten, die in die Anreicherungs-kohorte aufgenommen wurden)	Dosiserhöhung stoppen Erweiterung der höchsten vorherigen Dosisstufe auf sechs auswertbare Patienten ausweiten, wenn sechs Patienten noch nicht behandelt wurden. Die höchste vorherige Dosis mit ≤ 1 Patienten mit einer DLT bei sechs Patienten ist die MTD.
keine DLT	Erhöhung um ≤ 50 % zur nächsten Dosisstufe (≤ 100 % für den ersten Eskalationsschritt)									
DLT bei einem von drei Patienten	Erweiterung der Kohorte auf bis zu sechs Patienten									
DLT bei einem von sechs Patienten	Erhöhung um ≤ 50 % zur nächsten Dosisstufe (≤ 100 % für den ersten Eskalationsschritt)									
DLT bei ≤ 6 Patienten (einschließlich der Patienten, die in die Anreicherungs-kohorte aufgenommen wurden)	Dosiserhöhung stoppen Erweiterung der höchsten vorherigen Dosisstufe auf sechs auswertbare Patienten ausweiten, wenn sechs Patienten noch nicht behandelt wurden. Die höchste vorherige Dosis mit ≤ 1 Patienten mit einer DLT bei sechs Patienten ist die MTD.									

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
			Möglicherweise Untersuchung von niedrigeren Dosen, um die vorgeschlagene Phase-II-Dosis zu bestimmen.
		<p>Teil 2 – Erweiterungsphase:</p> <p>Am 14. Februar 2017 wurde für die Studie eine MTD von 400 mg täglich ermittelt. 38 Patienten haben die Behandlung in der Erweiterungsphase der Studie mit 400 mg pro Tag begonnen. Basierend auf der Prüfung der verfügbaren Daten wurde am 13. Juni 2017 eine Anfangsdosis von 300 mg pro Tag festgelegt. Die Patienten der Erweiterungsphase erhielten somit folgende Dosierung von Avapritinib:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 300 mg • 400 mg <p>Wenn der Prüfarzt der Ansicht ist, dass im besten klinischen Interesse des Patienten liegt, kann die Dosis unten bestimmten Umständen auf 400 mg pro Tag erhöht werden.</p> <p>Maximal drei Dosisreduktionen sind erlaubt. Unterhalb der Tagesdosis von 100 mg pro Tag sind keine Dosisreduktionen erlaubt.</p> <p>Die Patienten sollten mindestens einen Zyklus (28 Tage) Avapritinib erhalten. Anschließend können die Patienten in der Studie verbleiben bis sie auf Grund von einer Toxizität, Nichteinhaltung der Studienbestimmungen, einem Widerruf der Einwilligung, der Entscheidung des Arztes, einem voranschreiten der Erkrankung, Tod oder Beendigung der Studie durch den Sponsor, ausgeschlossen werden.</p> <p>Follow-up-Phase:</p> <p>Es findet eine End-of-Treatment Visite mindestens 14 Tage (\pm 7 Tage) nach der letzten Einnahme des Studienmedikaments statt.</p> <p>Ein Follow-up Telefongespräch wurde 30 Tage (+ 7 Tage) nach der letzten Einnahme des Studienmedikaments zur Erfragung von unerwünschten Ereignissen durchgeführt.</p>	
5	Spezifisches Studienziel	Mit dieser Zulassungsstudie soll die Wirksamkeit und Sicherheit von Avapritinib bei Patienten mit fortgeschrittenen GIST und anderen refraktären soliden Tumoren untersucht werden.	
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Primäre Endpunkte:</p> <p><u>Dosiseskalationsphase (Teil 1)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MTD und RP2D von Avapritinib • gesamtes Sicherheitsprofil von BLU-285, beurteilt anhand der Art, Häufigkeit, Schwere, des Zeitpunkts und des Zusammenhangs mit dem Studienmedikament der Nebenwirkungen, schwerwiegender Nebenwirkungen (SUE) und Änderungen der Vitalparameter, Elektrokardiographie (EKG) und Sicherheitslabortests <p><u>Erweiterungsphase (Teil 2):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrage („Overall Response Rate“, ORR) definiert als die bestätigte Rate des vollständigen Ansprechens 	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(„Complete Response“, CR) oder partiellen Ansprechens („Partial Response“, PR) gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • gesamtes Sicherheitsprofil von Avapritinib, beurteilt anhand der Art, Häufigkeit, Schwere, des Zeitpunkts und des Zusammenhangs mit dem Studienmedikament der Nebenwirkungen, SUE und Änderungen der Vitalparameter, EKGs und Sicherheitslabortests <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetik-Parameter von Avapritinib: Maximale Plasma-Wirkstoffkonzentration (C_{max}), Zeit bis zur maximalen Plasma-Wirkstoffkonzentration (T_{max}), Zeit der letzten quantifizierbaren Plasma-Wirkstoffkonzentration (T_{last}), Fläche unter der Plasmakonzentration versus der Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0 bis 24 Stunden nach der Verabreichung (AUC_{0-24}), Plasma-Wirkstoffkonzentration 24 Stunden nach der Verabreichung (C_{24}), scheinbares Verteilungsvolumen („apparent volume of distribution“, V_z/F), terminale Eliminationshalbwertszeit (terminal elimination half-life, $t_{1/2}$), scheinbare orale Clearance („apparent oral clearance“, CL/F), Akkumulationsverhältnis (R) und Korrelationen zwischen PK-Parametern und relevanten Sicherheitsergebnissen, einschließlich EKG-Intervallen • Dauer des Ansprechens, progressionsfreies Überleben und die Rate des klinischen Nutzens gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien • Response nach den Choi-Kriterien • progressionsfreies Überleben unter der letzten Krebstherapie • KIT, PDGFRA und anderen krebsrelevanten Genen im Tumorgewebe zu Studienbeginn und am Ende der Behandlung • Veränderung zu Baseline in der Werten für KIT, PDGFRA und anderen krebsrelevanten mutierten Allelfractionen im peripheren Blut <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Korrelation der Baseline-Werte von KIT, PDGFRA und anderen krebsrelevanten Mutationen mit antineoplastischer Aktivität • Korrelation von KIT, PDGFRA und anderen krebsrelevanten Allelfractionen in der „circulating tumor DNA“ (ctDNA) mit antineoplastischer Aktivität • Level der Blut- und Tumormarker <p>Sicherheitsbezogene Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jegliche UE • jegliche SUE • UE CTCAE ≥ 3 • behandlungsbedingte UE • behandlungsbedingte SUE • behandlungsbedingte UE CTCAE ≥ 3 • DLT

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • UE, die zum dauerhaften Abbruch der Studie führen • UE, die zur Unterbrechung der Einnahme des Studienmedikaments führen • UE, die zur Reduktion der Einnahme des Studienmedikaments führen • UE von besonderem Interesse • SUE von besonderem Interesse • UE von besonderem Interesse, die zum dauerhaften Abbruch der Studie führten
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<p>Fallzahlbestimmung:</p> <p><u>Dosiseskalationsphase (Teil 1):</u> Die Fallzahlbestimmung ist von dem beobachteten Sicherheitsprofil abhängig, welches die Anzahl der Studienteilnehmer pro Kohorte bestimmt. Das beobachtete Sicherheitsprofil bestimmt auch die Anzahl der Dosiserhöhungen, die nötig sind, um die MTD und die RP2D zu bestimmen. Es wurde erwartet, dass ungefähr 50 Studienteilnehmer die Kriterien für die Dosis-Bestimmende-Population („Dose-Determining“ (DD)-Population) erfüllen werden.</p> <p><u>Erweiterungsstudie (Teil 2):</u> Die Stichprobengrößenberechnung berücksichtigte die Patienten, die mit der empfohlenen Dosis für die Phase-II-Studie in Teil 1 behandelt wurden. Zudem werden getrennte Angaben basierend auf dem Mutationsstatus und der TKI-Vortherapie dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe 1: eine Stichprobengröße von 100 non-D842V 3L⁺-Patienten erlaubt die Null Hypothese mit einem exakten binominalen Test unter der Annahme einer zweiseitigen Typ-1 Fehlerrate von 0,05 ($H_0 = \text{ORR} \leq 5\%$ vs. $H_1 = \text{ORR} \geq 15\%$) mit 90 % statistischer Sicherheit zu testen. Ein ORR von $\geq 11\%$ in 100 Patienten wird in ein binominales 95 %-Konfidenzintervall (KI) resultieren (untere Grenze $\geq 5\%$), das klinisch relevant ist. • Gruppe 2: eine Stichprobengröße von 31 PDGFRA-D842V-Patienten erlaubt die Null Hypothese mit einem exakten binominalen Test unter der Annahme einer zweiseitigen Typ-1 Fehlerrate von 0,05 ($H_0 = \text{ORR} \leq 10\%$ vs. $H_1 = \text{ORR} \geq 35\%$, 90 % statistische Power) zu testen. Ein ORR von $\geq 26\%$ in 31 Patienten wird in ein binominales 95 %-KI resultieren (untere Grenze $\geq 10\%$), das klinisch relevant ist. Geplant war der Einschluss von 35 PDGFRA-D842V-Patienten. • Gruppe 3: eine Stichprobengröße von 50 non-D842V 2L Patienten erlaubt die Null Hypothese mit einem exakten binominalen Test unter der Annahme einer zweiseitigen Typ-1 Fehlerrate von 0,05 ($H_0 = \text{ORR} \leq 10\%$ vs. $H_1 = \text{ORR} \geq 25\%$, 83 % statistische Power) zu testen. Ein ORR von $\geq 22\%$ in 50 Patienten wird in ein binominales 95 %-KI resultieren (untere Grenze $\geq 10\%$), das klinisch relevant ist.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation				
			N	H ₀ ORR	H ₁ ORR	Beobachtete ORR, um H ₀ abzulehnen [95 %-KI]
		Gruppe 1	100	≤ 5 %	≥ 15 %	11 % [5,62; 18,83]
		Gruppe 2	31	≤ 10 %	≥ 35 %	26 % [11,86; 44,61]
		Gruppe 3	50	≤ 10 %	≥ 25 %	20 % [10,03; 33,72]
		<p>Interminanalyse: Für die Studie war keine Interimanalyse geplant.</p> <p>Finale Analyse: Der Datenschnitt der Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte erfolgte am 16. November 2018. Der Datenschnitt der pharmakokinetischen Daten erfolgte am 25. September 2018.</p> <p>Abbruchregeln: Die Studienteilnehmer konnten von der Studie zurücktreten oder zum Abbruch der Studie aufgefordert werden durch folgende Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Widerruf der Einverständniserklärung • unerwünschtes Ereignis • Fortschreiten der Erkrankung • Tod • Entscheidung des Prüfarztes • Abweichungen vom Protokoll • Schwangerschaft • Lost to Follow-up <p>Wenn der Patient die Behandlung mit dem Studienmedikament abgebrochen hat oder nicht an der Follow-up-Phase teilgenommen hat, wurden die Gründe für den Abbruch festgehalten.</p>				
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Es handelte sich um eine offene, einarmige Studie ohne Randomisierung oder Stratifizierung. Alle Patienten wurden mit der Prüfsubstanz Avapritinib behandelt.				
9	Verblindung	Es handelte sich um eine offene, einarmige Studie ohne Randomisierung oder Stratifizierung. Alle Patienten wurden mit der Prüfsubstanz Avapritinib behandelt.				
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Studienteilnehmer				
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	Populationen: <ul style="list-style-type: none"> • Safety-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben. 				

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • DD-Population: Alle Patienten in der Dosisescalationsphase (Teil 1), die ≥ 21 Dosen von Avapritinib erhalten haben in Zyklus I (C1) und die die Nachsorge bis C1 Tag 28 (C1D28) abgeschlossen haben oder die unabhängig von dem Studienmedikament eine dosislimitierenden Toxizität erlitten haben. • „Response-Evaluable“ Population (RE-Population): Alle Patienten in der Sicherheitspopulation, die zu Studienbeginn mindestens eine Zielläsion gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien, mindestens eine Untersuchung nach Behandlungsbeginn durch die zentrale Radiologie nach mRECIST 1.1-Kriterien und keine größeren Protokollabweichungen aufwiesen. <p>Teilpopulationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PDGFRA Exon 18 Population • 4L⁺-Population (≥ 3 vorherige TKI-Therapien) • 3L⁺-Population (≥ 2 vorherige TKI-Therapien) • 2L⁺-Population (Imatinib als einzige vorherige TKI-Therapie) <p><u>Hinweis:</u> Im Dossier werden laut Anwendungsgebiet von Avapritinib nur Ergebnisse für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, dargestellt.</p> <p>Analyse des primären Endpunkts:</p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt – die Gesamtansprechrage – ist in der Studie definiert als der prozentuale Anteil an Studienteilnehmern mit einem bestätigten vollständigen Ansprechen oder partiellen Ansprechen (für mindestens zwei aufeinanderfolgende Bewertungen ohne dazwischen liegende Progression). Die Gesamtansprechrage wird durch die zentrale Radiologie gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien bewertet. Beschrieben wird die Gesamtansprechrage für die Safety-Population anhand der Anzahl der Ereignisse, die Prozente der Ereignisse und das 95 %-KI basierend auf einer Binominalverteilung (Clopper-Pearson-Intervall).</p> <p>Zusätzlich wird die beste Gesamtantwort in einer hierarchischen Reihenfolge von einem vollständigen Ansprechen oder partiellen Ansprechen, stabile Erkrankung, progressive Erkrankung bis hin zu nicht auswertbar tabellarisch dargestellt. Um die Robustheit der primären Analyse zu bewerten, wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrage bei Studienteilnehmer, die mindestens acht Monate nachbeobachtet wurden oder die die Studienbehandlung abgebrochen haben. • Gesamtansprechrage für die RE-Population • Gesamtansprechrage bestimmt durch den Prüfarzt <p>Die Bewertung der Effekte einzelner Faktoren auf das Gesamtansprechen (Anfangsdosis, maximale tägliche Dosis, Dosisintensität, Alter, ECOG-PS, Größe der größten Tumormasse stratifiziert nach Mutationstyp (Exon 18 Mutation vs. keine Exon 18 Mutation)) wurde über eine logistische Regression bestimmt. Faktoren, die am 0,2 % Level in den Modellen mit einer</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Variable signifikant waren, wurden in das finale multivariable Modell eingeschlossen.</p> <p>Analyse der sekundären Endpunkte:</p> <p>Insgesamt wurden sechs sekundäre Endpunkte definiert.</p> <p>1. <u>Dauer des Ansprechens</u></p> <p>Dauer des Ansprechens ist definiert als die Zeit des ersten dokumentierten vollständigen Ansprechens oder partiellen Ansprechens, bis zum Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod durch jeglichen Grund, je nachdem welches Ereignis zuerst aufgetreten ist.</p> <p>Das Datum der ersten Krankheitsprogression wurde über die mRECIST 1.1-Kriterien ermittelt. Studienteilnehmer ohne ein bestätigtes vollständiges Ansprechen oder partielles Ansprechen werden von dieser Analyse ausgeschlossen. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch ein Ansprechen zeigen, werden bei der letzten gültigen Bewertung zensiert. Die Zensurregeln der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und der „Food and Drug Administration“ (FDA) werden in Abschnitt 4.2.5.2 (Tabelle 4-10) spezifiziert.</p> <p>Die Dauer des Ansprechens wurde unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode analysiert und der Median mit beidseitigem 95 %-KI und den 25 %-Perzentil sowie 75 %-Perzentil dargestellt. Die Dauer des Ansprechens zu bestimmten Zeitpunkten (z. B. nach drei, sechs oder zwölf Monaten) wurden zusammen mit dem Standardfehler nach der Greenwood-Formel berechnet.</p> <p>Folgende Sensitivitätsanalysen wurden für die Safety-Population durchgeführt (FDA und EMA-Zensurregeln wurden angewendet):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer des Ansprechens basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes nach den mRECIST 1.1-Kriterien • Dauer des Ansprechens basierend auf der Beurteilung der zentralen Radiologie nach den Choi-Kriterien <p>2. <u>Progressionsfreies Überleben</u></p> <p>Das progressionsfreie Überleben ist definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum Datum der ersten dokumentierten Progression der Erkrankung oder Tod durch jeglichen Grund, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt.</p> <p>Der Zeitpunkt der Progression beruht auf den mRECIST 1.1-Kriterien. Insbesondere, wenn nicht alle Scans am selben Tag durchgeführt wurden, wird das Datum des ersten Scans verwendet. Wenn ein Studienteilnehmer kein Ereignis hatte, wird das progressionsfreie Überleben zum Zeitpunkt der letzten gültigen Bewertung, die stabil oder besser ist, zensiert. Die Zensierungsregeln sind in Abschnitt 4.2.5.2 (Tabelle 4-10) dargestellt.</p> <p>Das progressionsfreie Überleben wird unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode beschrieben. Dargestellt wird das mediane progressionsfreie Überleben mit zweiseitigem 95 %-KI sowie dem 25 %-Perzentil und 75 %-Perzentil. Zusätzlich wird die Ereignisrate zu spezifischen Zeitpunkten (z. B. nach drei, sechs und zwölf Monaten) abgeschätzt und zusammen mit dem Standardfehler nach der Greenwood-Formel (69) dargestellt. Die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Überlebenskurven berechnet mit der Kaplan-Meier-Methode werden präsentiert.</p> <p>Ein Cox-Proportional-Hazards-Modell wurde verwendet, um das Hazard Ratio der Effekte einzelner Faktoren (z. B. Anfangsdosis, maximale Tagesdosis, Dosisintensität, Alter, ECOG-PS, Größe des größten Tumors) gemeinsam mit dem 95 %-KI zu bestimmen. Das Model wurde nach dem Mutationstyp (Exon 18 Mutation vs. keine Exon 18 Mutation) stratifiziert. Faktoren, die am 0,2 % Level in den Modellen mit einer Variable signifikant waren, wurden in das finale multivariable Modell eingeschlossen.</p> <p>3. <u>Rate der Krankheitskontrolle</u></p> <p>Die Rate des klinischen Nutzens ist definiert als der Anteil an Studienteilnehmern mit einem bestätigten besten Ansprechen anhand eins vollständigen Ansprechen, partiellen Ansprechens oder einer stabilen Erkrankung, welches jeweils für mindestens 4 Zyklen anhält. Die Bewertung erfolgte gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien.</p> <p>Die Rate der Krankheitskontrolle wird durch die Häufigkeit, den prozentualen Anteil und dem zweiseitigen 95 %-KI basierend auf der exakten Binomialverteilung beschrieben.</p> <p>4. <u>Ansprechen basierend auf den Choi-Kriterien</u></p> <p>Das Gesamtansprechen basierend auf den Choi-Kriterien wurde durch die Häufigkeit, den prozentualen Anteil und dem zweiseitigen 95 %-KI basierend auf der exakten Binomialverteilung mittels der Clopper-Person-Methode berechnet. Zusätzlich wird das Gesamtansprechen entsprechend der Choi-Kriterien tabellarisch anhand der hierarchischen Reihenfolge von vollständigem Ansprechen über partielles Ansprechen, stabile Erkrankung, progressive Erkrankung bis hin zu nicht auswertbar, dargestellt.</p> <p>5. <u>Progressionsfreies Überleben nach der letzten vorherigen Antikrebsmedikation</u></p> <p>Das progressionsfreie Überleben nach der letzten vorherigen Antikrebsmedikation ist definiert als die Zeit vom Beginn der letzten Antikrebsmedikation bis zum Datum der Progression auf der Therapie.</p> <p>Der Patient gilt als progressiv nach der letzten Antikrebsmedikation, wenn das beste Ansprechen eine fortschreitende Erkrankung ist oder eine Unterbrechung auf Grund einer fortschreitenden Erkrankung erfolgte. Für den Fall, dass das Datum der Progression teilweise fehlte, wurde die gleiche Zuweisungsregel verwendet wie für unvollständige Enddaten bei den Nebenwirkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn das Datum vollständig fehlte, wurde das Datum der letzten Dosis der vorherigen Antikrebsmedikation als Datum für das Fortschreiten der Erkrankung verwendet. • Das Datum des Fortschreitens nach der letzten vorherigen Therapie wurde dem Datum der ersten Dosierung des Studienmedikaments zugeschrieben, wenn die Progression am Tag oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments aufgrund einer partiellen Imputation entstand. • Für Patienten, die kein dokumentiertes Fortschreiten der Erkrankung nach der letzten vorherigen Antikrebsmedikation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>hatten, wurde das progressionsfreie Überleben zu Tag 1 vor der ersten Avapritinib-Dosis zensiert.</p> <p>Die Kaplan-Meier-Methode wurde verwendet, um die Überlebensverteilungsfunktion zu ermitteln. Dargestellt wird das mediane progressionsfreie Überleben mit zweiseitigem 95 %-KI sowie dem 25 %-Perzentil und 75 %-Perzentil. Zusätzlich wird die Ereignisrate zu spezifischen Zeitpunkten (z. B. nach drei, sechs und zwölf Monaten) abgeschätzt und zusammen mit dem Standardfehler nach der Greenwood-Formel (69) dargestellt. Die Überlebenskurven berechnet mit der Kaplan-Meier-Methode werden präsentiert.</p> <p>Statistische Tests wurden zwischen dem progressionsfreien Überleben für das Studienmedikament und dem progressionsfreien Überleben nach der letzten vorherigen Antikrebsmedikation durchgeführt. Der gepaarte Prentice-Wilcoxon-Test wurde aufgrund einer Korrelation zwischen progressionsfreiem Überleben und progressionsfreiem Überleben nach der letzten vorherigen Antikrebsmedikation durchgeführt.</p> <p>6. <u>Mutationsanalyse</u></p> <p>KIT- und PDGFRA-Mutationen wurden im Tumorgewebe und der ctDNA analysiert.</p> <p>Die Mutationen zur Baseline wurden deskriptiv zusammengefasst, auch für die; die mit dem QIAGEN-Assay (Tumor), Sysmex / „Personal Genom Diagnostics“ (PGDX)-Assay (Tumor und ctDNA) und „electronic Case Report Forms“ (eCRF) (Tumor) bestimmt wurden.</p> <p>Die prozentualen Veränderungen des Ausgangswerts in den mutierten Allelfractionen (incl. KIT und PDGFRA) zu Zyklus 3 Tag 1 (C3D1) wurden unter den Mutationen erfasst, die mit dem Sysmex-ctDNA-Assay in der DD-Population bestimmt wurden. Bei Patienten mit Mehrfachmutationen, wurde die minimale Veränderung in der mutierten Allelfraction verwendet.</p> <p>Analyse der explorativen Endpunkte:</p> <p>1. <u>Gesamtüberleben</u></p> <p>Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum Todeszeitpunkt.</p> <p>Studienteilnehmer, die vor oder am Stichtag der Datenerhebung verstarben, werden als Ereignis gewertet. Alle Studienteilnehmer, die vor oder am Stichtag der Datenerhebung nicht verstorben sind, werden am letzten Tag – an dem sie als lebend bekannt sind – zensiert. Das letzte bekannte Datum, an dem der Studienteilnehmer noch lebte, ist definiert als das letzte nicht imputierte Datum irgendeines Patientenberichts vor oder am Tag des Datenschnitts.</p> <p>Das Gesamtüberleben wird unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode beschrieben. Dargestellt wird das mediane Gesamtüberleben mit zweiseitigem 95 %-KI sowie dem 25 %-Perzentil und 75 %-Perzentil. Zusätzlich wird die Überlebensrate zu spezifischen Zeitpunkten (z. B. nach drei, sechs und zwölf Monaten) errechnet und zusammen mit dem Standardfehler nach der Greenwood-Formel (69) dargestellt. Ein Cox-Proportional Hazard Modell wurde als Sensitivitätsanalyse verwendet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>2. <u>Zeit bis zum Ansprechen</u></p> <p>Die Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis die Ansprechkriterien für ein vollständiges Ansprechen oder ein partielles Ansprechen, gemäß der mRECIST 1.1 Kriterien, zuerst erfüllt werden. Studienteilnehmer ohne ein bestätigtes vollständiges oder partielles Ansprechen werden von dieser Analyse ausgeschlossen. Wenn nicht alle Scans am selben Tag durchgeführt wurden, ist das Ansprechdatum das Datum des ersten Scans.</p> <p>Die Zeit bis zum Ansprechen wird als Mittelwert (Tage) mit Standardabweichung sowie Median mit Minimum und Maximum dargestellt.</p> <p>Die zusammenfassende Statistik wird entsprechend der Anfangsdosis dargestellt, und die Zeit bis zum Ansprechen wird zwischen den Anfangsdosen mit dem Wilcoxon-Rangsummentest verglichen (wobei die längste Zeit bis zum Ansprechen einen höheren Rang hat).</p> <p>Abbildungen zur kumulativen Wahrscheinlichkeit des Ansprechens werden entsprechend der Anfangsdosis dargestellt.</p> <p>Die Zeit bis zum Ansprechen ermittelt über die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien werden zusätzlich durchgeführt.</p> <p>3. <u>Veränderungen in den Zielläsionen</u></p> <p>Die prozentuale Veränderung der Zielläsionen in der Summe der Durchmesser von Baseline bis Post-Baseline wurde bei oder nach dem ersten Auftreten einer progressiven Erkrankung anhand der mRECIST 1.1-Kriterien über die zentrale Radiologie ermittelt und in einem Wasserfalldiagrammen für die Exon 18 und die 4L⁺ Subpopulationen dargestellt.</p> <p>4. <u>Mutationsstatus und Antitumoraktivität</u></p> <p>Der KIT und PDGFRA-Mutationsstatus zur Baseline wurde mit Messungen der Anti-Tumor Aktivität einschließlich des Ansprechens und des progressionsfreien Überlebens dargestellt.</p> <p>Studienteilnehmer mit einer Tumor PDGFRA-Mutation (bestätigt durch das QIAGEN Assay, Sysmex Assay oder durch den elektronischen Fallbericht) wurden in die folgenden – sich aber gegenseitig ausschließenden Gruppen eingeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe 1: D842V bestimmt durch QIAGEN oder Sysmex (Referenzniveau) • Gruppe 2: Nicht-D842V Exon 18 Mutationen • Gruppe 3: andere Nicht-Exon 18 Mutationen • Gruppe 4: andere PDGFRA Studienteilnehmer, die nicht in eine der oberen Gruppen eingeschlossen wurden <p>Studienteilnehmer mit einer Tumor KIT Mutation (bestätigt durch das QIAGEN Assay, Sysmex Assay, PGDX Assay oder durch den elektronischen Fallbericht berichtet) wurden durch das Sysmex/PGDX ctDNA Assay in die folgenden – sich aber gegenseitig ausschließenden Gruppen eingeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe 5: Mutationen in der Adenosintriphosphat (ATP) Bindungsstelle einschließlich V654A, T670I, T670F

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Gruppe 6: Mutationen in der Aktivierungsschleife von Codon 788 bis 829 einschließlich der Mutationen in der ATP Bindungsstelle wie oben beschrieben • Gruppe 7: Alle anderen KIT Mutationen der Exons 8, 9, 11 und 13 außer Mutationen in der ATP Bindungsstelle und der Aktivierungsschleife • Gruppe 8: Studienteilnehmer, die nicht in die Gruppen 5, 6 und 7 eingeschlossen wurden (Referenzniveau) <p>Veränderungen (in Prozent) der mutierten Allelfractionen von Baseline bis zu C3D1 wurden mit den Messungen der Anti-Tumor Aktivität einschließlich des Ansprechens und des progressionsfreien Überlebens korreliert. Die Veränderung wurde dabei als zusätzliche Kovariable in die multifaktorielle Regression und das multifaktorielle Cox-Modell einbezogen.</p> <p>Analyse der sicherheitsbezogenen Endpunkte:</p> <p>Die Sicherheitsdaten wurden, wenn nicht anders spezifiziert, entsprechend der Anfangsdosierung (< 300 mg, 300 mg, 400 mg, 300/400 mg und ,alle Dosierungen‘) für die Safety-Population berechnet und dargestellt. Die Analysen für die MTD und die DLT wurden entsprechend der Anfangsdosierung ohne Gruppierungen zusammengefasst und für alle Dosierungen für Studienteilnehmer in der DD-Population beschrieben.</p> <p>1. <u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>In der NAVIGATOR-Studie sind jegliche UE definiert als UE, die während oder nach der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments aufgetreten sind, jedes Ereignis das als im Zusammenhang mit dem Studienmedikament (unabhängig vom Startdatum des Ereignisses) betrachtet wird, oder jedes Ereignis das zu Beginn der Studie vorhanden ist, sich aber in der Intensität verschlechtert oder anschließend vom Prüfarzt als im Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend bewertet wird.</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse wurden anhand der Systemorganklassen (SOC) und den Preferred Terms (PT) des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert (Version 18.1). Die Schwere der UE wurde anhand der National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03 eingestuft.</p> <p>Traten mehrere UEs bei einem Studienteilnehmer in derselben PT (SOC) auf, wurde die UE nur einmal mit dem maximalen Schweregrad aufgenommen. Falls ein Patient das gleiche unerwünschte Ereignis mehrmals durchlebte mit mehr als einer Verbindung zu dem Studienmedikament, wurde dem stärksten kausalen Zusammenhang der Vorrang gegeben. Fehlende Informationen zur Schwere, Kausalität oder Outcome wurden nicht imputiert, sondern als „fehlend“ eingestuft. Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis wurden zusammengefasst. Die folgenden Outputs wurden erstellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenfassung der UE • UE nach SOC und PT

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • UE im Zusammenhang mit dem Studienmedikament nach SOC und PT • SUE nach SOC und PT • SUE im Zusammenhang mit dem Studienmedikament nach SOC und PT • UE Grad 3/4/5 nach SOC und PT • UE Grad 3/4/5 im Zusammenhang mit dem Studienmedikament nach SOC und PT • UE nach SOC und PT und CTCAE Grad • UE im Zusammenhang mit dem Studienmedikament nach SOC und PT sowie nach CTCAE Grad • SUE nach SOC und PT sowie CTCAE Grad • SUE im Zusammenhang mit dem Studienmedikament nach PT und CTCAE Grad • UE, die zu einer Unterbrechung des Studienmedikaments führte, unabhängig von der Kausalität nach PT / nach • UE, die zu einer Verringerung des Studienmedikaments führte, unabhängig von der Kausalität nach SOC und PT • UE, die zu einem dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führten, unabhängig von der Kausalität nach SOC und PT <p>Alle unerwünschten Ereignisse wurden pro Studienteilnehmer gelistet.</p> <p>Eine dosislimitierende Toxizität wurde entsprechend der Dosis und der PT in der DD-Population beschrieben.</p> <p>Subgruppenanalysen wurden für die ersten sieben der 14 genannten Punkte mit einer Anfangsdosis von 300/400 mg in der Sicherheitspopulation durchgeführt. Die dazugehörigen Forest-Plots werden basierend auf dem Odds Ratio in den folgenden Subgruppen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) • Geschlecht • Region (USA, Europa, Asien) • Herkunft (Weiß, nicht Weiß) <p>2. <u>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</u></p> <p>Die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) wurden anhand von Kategorien (kognitive Effekte und intrazerebrale Blutungen) und der relevanten PTs zusammengefasst. Diese wurden basierend auf dem medizinischen Review aller PT in den drei SOC der Störungen des Zentralen Nervensystems, psychiatrische Störungen, Verletzungen und Vergiftungen und verfahrensbedingte Komplikationen ausgewählt. Kriterien der Häufigkeit, Ernsthaftigkeit, Schweregrad, Zusammenhang und medizinische Konzeption wurden verwendet, um die folgenden PT der AESI zu definieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kognitive Effekte, bestehend aus vier PTs: kognitive Störung, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Verwirrheitszustand, Enzephalopathie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • intrakranielle Blutungen, bestehend aus drei PTs: intrakranielle Blutung, Hirnblutung, subdurales Hämatom <p>Die folgenden Tabellen wurden nach der AESI Kategorie und den PT dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AESI nach AESI-Kategorie und PT • schwerwiegende AESI nach AESI-Kategorie und PT • AESI nach AESI-Kategorie, PT und CTCAE Grad • AESI, die zu einem dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führen unabhängig von der Kausalität nach PT <p>3. <u>UE, die zum Tod führen</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, wurden während der aktiven Behandlungsphase und innerhalb der 30 Tage nach dem letzten Tag der Einnahme des Studienmedikaments nach SOC und PT zusammengefasst.</p> <p>Eine Auflistung der verstorbenen Studienteilnehmer, die den Todeszeitpunkt, die Todesursache und die letzte Einnahme des Studienmedikaments beinhaltet, wurde zusammengestellt. Todesfälle bei Behandlung (von der ersten Dosis bis zur letzten +30 Tage) wurden eindeutig markiert.</p> <p>4. <u>Klinische Laboruntersuchungen</u></p> <p>Laborparameter mit einer Baseline und nach Baseline Bewertung wurden nach der Anfangsdosis (< 300 mg, 300 mg, 400 mg, 300/400 mg und ‚alle Dosierungen‘) und nach Visite für die Sicherheitspopulation berechnet. Falls mehrere Werte für eine spezifische Visite vorlagen, wurde der letzte berichtete Wert für diese Visite verwendet. Baseline wurde als letzte Bewertung vor dem Beginn der Einnahme des Studienmedikaments angesehen.</p> <p>Die klinischen Laborwerte wurden gemäß der CTCAE Version 4.03 bewertet. Shift Tabellen der Labordaten von Baseline bis zum schlechtesten Wert während der Behandlung werden dargestellt. Für die Serumchemie (inkl. Natrium, Kalium, Magnesium und Glukose), werden die Shift Tabellen für die maximalen CTCAE Grade vom höchsten bis zum niedrigsten separat dargestellt.</p> <p>Die Gesamtzusammenfassung der Laborwerte und die Änderungen gegenüber dem Ausgangswert werden für die Hämatologie und die Serumchemie (inkl. Gerinnung) dargestellt.</p> <p>Für jeden Laborparameter werden Auflistungen bereitgestellt. Alle Ergebnisse außerhalb vordefinierten Normbereiche wurden markiert und CTCAE Grade wurden in den Datenlisten angegeben.</p> <p>Die Ergebnisse der Urinuntersuchungen werden nur in einer Auflistung dargestellt.</p> <p>Boxplots ausgewählter Labortests (inkl. Leukozyten, Neutrophile, Thrombozyten, Hämoglobin, ALT, AST, alkalische Phosphatase (ALP), gesamt Bilirubin) wurden bei den Visiten ermittelt.</p> <p>5. <u>Vitalzeichen</u></p> <p>Die Ergebnisse für die Größe, das Gewicht, den BMI, systolischen und diastolischen Blutdruck, Herzfrequenz und Körpertemperatur wurden für die Sicherheitspopulation entsprechend der Anfangsdosierung und pro Visite zusammengefasst. Die Veränderungen im Blutdruck, Herzfrequenz und Körpertemperatur</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von Baseline wurden nach der Anfangsdosierung (< 300 mg, 300 mg, 400 mg, 300/400 mg und ‚alle Dosierungen‘) und Visite berechnet.</p> <p>6. <u>Elektrokardiogramme</u></p> <p>Die Interpretation der EKG's (normal / abnormal nicht klinisch signifikant (not clinically significant, NCS), abnormal klinisch signifikant (clinically significant, CS) und nicht auswertbar) wurden für tatsächliche Werte und Änderungen von Baseline (ausgedrückt als Verbesserung, keine Änderung und Verschlechterung) je nach Dosierung nach der Anfangsdosis (< 300 mg, 300 mg, 400 mg, 300/400 mg und ‚alle Dosierungen‘) und Visite für die Sicherheitspopulation zusammengefasst.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung = abnormale CS verändert sich zu abnormal NCS / normal, abnormal NCS zu normal • Verschlechterung = normal zu abnormal NCS / CS, abnormal NCS zu abnormal CS • Keine Änderung = normal zu normal, abnormal NCS zu abnormal NCS, abnormal CS zu abnormal CS <p>Wenn für einen Patienten ein Ergebnis fehlte, wurde die Kategorie "unbekannt" genutzt. Die Analyse der Holter-Überwachungsdaten wurde vom zentralen EKG Anbieter („Central ECG vendor“) (Rochester, New York) durchgeführt und ist im Cardiac Safety Report angegeben.</p> <p><u>ECOG PS</u></p> <p>Die Zusammenfassung und die Änderungen gegenüber Baseline des ECOG-PS wurden für die Safety-Population nach der Anfangsdosierung (< 300 mg, 300 mg, 400 mg, 300/400 mg und alle Dosierungen) und Visite berechnet.</p> <p>Subgruppenanalysen:</p> <p>Für die Gesamtansprechrage, die Dauer des Ansprechens, das progressionsfreie Überleben ermittelt über die zentrale Radiologie und das Gesamtüberleben die folgenden Subgruppenanalysen wurden für die Sicherheitssubpopulationen der PDGFRA Exon 18 und 4L⁺ durchgeführt – und auf Patienten mit einer Anfangsdosis von 300/400 mg beschränkt.</p> <p>Entsprechende Forest-Plots wurden basierend auf dem Odds Ratio oder dem Hazard Ratio für jede Untergruppe dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) • Geschlecht • Region (USA, Europa, Asien) • Herkunft (Weiß, nicht Weiß) • Größte Zielläsion (≤ 10 cm, ≥ 10 cm).
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	<p>Screening:</p> <p>n = 256 Studienteilnehmer</p> <p>n = 19 Studienteilnehmer während des Screenings ausgeschlossen</p> <p>Teil 1 – Dosisescalationsphase:</p> <p>n = 46 Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> • 30 mg: n = 6 Studienteilnehmer • 60 mg: n = 6 Studienteilnehmer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																										
		<ul style="list-style-type: none"> • 90 mg: n = 6 Studienteilnehmer • 135 mg: n = 6 Studienteilnehmer • 200 mg: n = 6 Studienteilnehmer • 300 mg: n = 6 Studienteilnehmer • 400 mg: n = 7 Studienteilnehmer • 600 mg: n = 3 Studienteilnehmer <p>Teil 2 – Erweiterungsphase: n = 191 Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> • 300 mg: n = 148 Studienteilnehmer • 400 mg: n = 43 Studienteilnehmer <p>Safety-Population n = 237 Studienteilnehmer</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">Avapritinib Anfangsdosierung</th> <th rowspan="2">Σ</th> </tr> <tr> <th>n < 300 mg</th> <th>n 300 mg</th> <th>n 400 mg</th> <th>n 600 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Safety-Population</td> <td>30</td> <td>154</td> <td>50</td> <td>3</td> <td>237</td> </tr> <tr> <td>4L⁺</td> <td>16</td> <td>84</td> <td>37</td> <td>2</td> <td>139</td> </tr> <tr> <td>Non-D842V 4L⁺</td> <td>10</td> <td>78</td> <td>35</td> <td>2</td> <td>125</td> </tr> <tr> <td>PDGFRA Exon 18</td> <td>18</td> <td>32</td> <td>11</td> <td>1</td> <td>62</td> </tr> <tr> <td>PDGFRA-D842V</td> <td>17</td> <td>28</td> <td>10</td> <td>1</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td>QIAGEN PDGFRA-D842V</td> <td>7</td> <td>22</td> <td>5</td> <td>1</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>Non-D842V 3L⁺</td> <td>12</td> <td>89</td> <td>39</td> <td>2</td> <td>142</td> </tr> <tr> <td>Non-D842V 2L</td> <td>1</td> <td>37</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>39</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Hinweis:</u> Im Dossier werden laut Anwendungsgebiet von Avapritinib nur Ergebnisse für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, dargestellt.</p> <p>Gründe für den Ausschluss aus der Studie: <u>Safety-Population:</u> Insgesamt brachen 107 von 237 Studienteilnehmern (45,1 %) die Studie ab. Im Folgenden ist der Anteil der Patienten mit einem Studienabbruch pro Dosierung dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 300 mg Avapritinib (N = 30): 17 Studienteilnehmer (56,7 %) <ul style="list-style-type: none"> ○ Krankheitsprogression: 3 Studienteilnehmer (10,0 %) ○ Tod: 11 Studienteilnehmer (36,7 %) ○ Lost to Follow-up: 1 Studienteilnehmer (3,3 %) ○ Widerruf der Einwilligung: 1 Studienteilnehmer (3,3 %) ○ Entscheidung des Prüfarztes: 1 Studienteilnehmer (3,3 %) • 300 mg Avapritinib (N = 154): 54 Studienteilnehmer (35,1 %) <ul style="list-style-type: none"> ○ UE: 1 Studienteilnehmer (< 1 %) ○ Tod: 42 Studienteilnehmer (27,3 %) ○ Lost to Follow-up: 1 Studienteilnehmer (< 1 %) ○ Widerruf der Einwilligung: 8 Studienteilnehmer (5,2 %) 		Avapritinib Anfangsdosierung				Σ	n < 300 mg	n 300 mg	n 400 mg	n 600 mg	Safety-Population	30	154	50	3	237	4L ⁺	16	84	37	2	139	Non-D842V 4L ⁺	10	78	35	2	125	PDGFRA Exon 18	18	32	11	1	62	PDGFRA-D842V	17	28	10	1	56	QIAGEN PDGFRA-D842V	7	22	5	1	35	Non-D842V 3L ⁺	12	89	39	2	142	Non-D842V 2L	1	37	1	0	39
	Avapritinib Anfangsdosierung				Σ																																																							
	n < 300 mg	n 300 mg	n 400 mg	n 600 mg																																																								
Safety-Population	30	154	50	3	237																																																							
4L ⁺	16	84	37	2	139																																																							
Non-D842V 4L ⁺	10	78	35	2	125																																																							
PDGFRA Exon 18	18	32	11	1	62																																																							
PDGFRA-D842V	17	28	10	1	56																																																							
QIAGEN PDGFRA-D842V	7	22	5	1	35																																																							
Non-D842V 3L ⁺	12	89	39	2	142																																																							
Non-D842V 2L	1	37	1	0	39																																																							

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Entscheidung des Prüfarztes: 2 Studienteilnehmer (1,3 %) ● 400 mg Avapritinib (N = 50): 34 Studienteilnehmer (68,0 %) <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod: 26 Studienteilnehmer (52,0 %) ○ Lost to Follow-up: 1 Studienteilnehmer (2,0 %) ○ Widerruf der Einwilligung: 4 Studienteilnehmer (8,0 %) ○ Entscheidung des Prüfarztes: 3 Studienteilnehmer (6,0 %) ● 600 mg Avapritinib (N = 3): 2 Studienteilnehmer <ul style="list-style-type: none"> ○ keine Angabe <p><u>Hinweis:</u> Im Dossier werden laut Anwendungsgebiet von Avapritinib nur Ergebnisse für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, dargestellt. Aus diesem Grund erfolgt die Auflistung der Studienabbrüche an dieser Stelle nur für diese Population.</p> <p><u>Safety-Population (PDGFRA-D842V-Patienten):</u> Insgesamt brachen 12 von 56 Studienteilnehmer (21,4 %) die Studie ab. Im Folgenden ist der Anteil der Patienten mit einem Studienabbruch pro Dosierung dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● < 300 mg Avapritinib (N = 17): 6 Studienteilnehmer (35,3 %) <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod: 5 Studienteilnehmer (29,4 %) ○ Widerruf der Einwilligung: 1 Studienteilnehmer (5,9 %) ● 300 mg Avapritinib (N = 28): 2 Studienteilnehmer (7,1 %) <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod: 2 Studienteilnehmer (7,1 %) ● 400 mg Avapritinib (N = 10): 4 Studienteilnehmer (40,0 %) <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod: 2 Studienteilnehmer (20,0 %) ○ Lost to Follow-up: 1 Studienteilnehmer (10,0 %) ○ Entscheidung des Prüfarztes: 1 Studienteilnehmer (10,0 %) ● 600 mg Avapritinib (N = 1): 0 Studienteilnehmer
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	<p>Zeitraum der Studienaufnahme</p> <p>Die Studie hat am 26. März 2018 begonnen. Die Studie ist laufend (Stand März 2020) – aber die Rekrutierung ist bereits abgeschlossen.</p>
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (<i>Baseline</i> Charakteristika)	<p><u>Hinweis:</u> Im Dossier werden laut Anwendungsgebiet von Avapritinib nur Ergebnisse für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, dargestellt. Deshalb erfolgt die Beschreibung der Baseline-Charakteristika anhand der Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation.</p> <p>Safety-Population (n = 237):</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Mittelwert (SD): 59,5 (11,03) <p><u>Geschlecht (n/%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● weiblich: 92 (38,8 %) ● männlich: 145 (61,2 %)

		<p><u>Ethnizität (n/%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hispanoamerikaner/Latino: 6 (2,5 %) • kein Hispanoamerikaner/Latino: 199 (84,0 %) • ohne Angaben: 17 (7,2 %) • nicht bekannt: 15 (6,3 %) <p><u>Abstammung (n/%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Weiß: 173 (45,6 %) • nicht Weiß: 112 (47,3 %) • nicht bekannt: 17 (7,2 %) <p><u>Region (n/%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • USA: 108 (45,6 %) • Europa: 112 (47,3 %) • Asien: 17 (7,2 %) <p><u>Größe (cm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 171,42 (10,097) <p><u>Gewicht (kg):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 77,04 (21,045) <p><u>BMI (kg/m²):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 26,02 (6,221) <p><u>ECOG-PS (n/%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: 93 (39,2 %) • 1: 136 (57,4 %) • 2: 8 (3,4 %) <p>Safety-Population PDGFRA-D842V-Patienten (n = 56):</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 61,7 (12,35) <p><u>Geschlecht (n/%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • weiblich: 17 (30,4 %) • männlich: 39 (69,6 %) <p><u>Ethnizität (n/%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hispanoamerikaner/Latino: 1 (1,8 %) • kein Hispanoamerikaner/Latino: 48 (85,7 %) • ohne Angaben: 4 (7,1 %) • nicht bekannt: 3 (5,4 %) <p><u>Abstammung (n/%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Weiß: 39 (69,6 %) • nicht Weiß: 11 (19,6 %) • nicht bekannt: 6 (10,7 %) <p><u>Region (n/%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • USA: 17 (30,4 %) • Europa: 34 (60,7 %)
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Asien: 5 (8,9 %) <u>Größe (cm):</u> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 170,97 (9,395) <u>Gewicht (kg):</u> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 79,44 (21,315) <u>BMI (kg/m²):</u> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 27,36 (6,482) <u>ECOG-PS (n/%):</u> <ul style="list-style-type: none"> • 0: 21 (37,5 %) • 1: 32 (57,1 %) • 2: 3 (5,4 %) <p>Die Beschreibung der Baseline-Charakteristika für die einzelnen Dosierungen ist Abschnitt 4.3.2.3.2 zu entnehmen.</p>
15	Äquivalenz der Gruppen bei <i>Baseline</i> und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei <i>Baseline</i>	Es fand keine Einteilung in Gruppen statt, da es sich um eine einarmige, nicht randomisierte Studie handelt. Alle Patienten erhielten die Prüfsubstanz Avapritinib.
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	Safety-Population: 237 Studienteilnehmer Safety-Population (PDGFRA-D842V): 56 Studienteilnehmer
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	Ergebnisse: Die Ergebnisse der Wirksamkeit und Sicherheit werden in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.
18	Zusätzliche Analysen	
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	<u>Prozentualer Anzahl an Nebenwirkungen in der Safety-Population (n/N, %):</u> <ul style="list-style-type: none"> • UE: 235/237 (99,2 %) • UE CTCAE \geq 3: 171/237 (72,2 %) • Behandlungsbedingte UE: 231/237 (97,5 %) • Behandlungsbedingte UE CTCAE \geq 3: 122/237 (51,5 %) • SUE: 129/237 (54,4 %) • SUE CTCAE \geq 3: 114/237 (48,1 %) • Behandlungsbedingte SUE: 53/237 (22,4 %) • Patienten mit unerwünschten Nebenwirkungen von besonderem Interesse <ul style="list-style-type: none"> ○ kognitive Effekte: 96/237 (40,5 %) ○ intrazerebrale Blutungen: 3/237 (1,3 %) • Patienten mit einer dosislimitierenden Toxizität: 2/237 (< 1 %) • UE, die zum dauerhaften Abbruch der Studie führten: 50/237 (21,1 %) • UE, die zur Unterbrechung der Einnahme des Studienmedikaments führen: 160/237 (67,5 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • UE, die zur Reduktion der Einnahme des Studienmedikaments führen: 114/237 (48,1 %) • Anzahl der Todesfälle: 30/237 (12,7 %) <p><u>Prozentualer Anzahl an Nebenwirkungen in der Safety-Population PDGFRA-D842V-Patienten (n/N, %):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE: 56/56 (100,0 %) • UE CTCAE \geq 3: 45/56 (80,4 %) • Behandlungsbedingte UE: 231/237 (97,5 %) • Behandlungsbedingte UE CTCAE \geq 3: 33/56 (57,1 %) • SUE: 32/56 (57,1 %) • SUE CTCAE \geq 3: 27/56 (48,2 %) • Behandlungsbedingte SUE: 14/56 (25,0 %) • Patienten mit unerwünschten Nebenwirkungen von besonderem Interesse <ul style="list-style-type: none"> ○ kognitive Effekte: 25/56 (44,6 %) ○ intrazerebrale Blutungen: 2/56 (3,6 %) • Patienten mit einer dosislimitierenden Toxizität: 0/56 • UE, die zum dauerhaften Abbruch der Studie führten: 12/56 (21,4 %) • UE, die zur Unterbrechung der Einnahme des Studienmedikaments führen: 47/56 (83,9 %) • UE, die zur Reduktion der Einnahme des Studienmedikaments: 33/56 (58,9 %) • Anzahl der Todesfälle: 6/56 (10,7 %)
	Diskussion	
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Die Interpretation der Ergebnisse wird in Abschnitt 4.4.2 dargestellt.
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Avapritinib wird in kontinuierlich wiederkehrenden 28 Tage Zyklen angewendet und oral in Form von Tabletten verabreicht. Es kann sowohl im häuslichen Bereich als auch in seltenen Fällen stationär angewendet werden.
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns und fehlender Randomisierung ist das Evidenzlevel gering (Evidenzgrad 4)
<p>a: nach TREND (25)</p> <p>Quelle: Studienprotokoll zur NAVIGATOR-Studie (4), Studienbericht zur NAVIGATOR-Studie (11), Statistischer Analysenplan zur NAVIGATOR-Studie (27)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

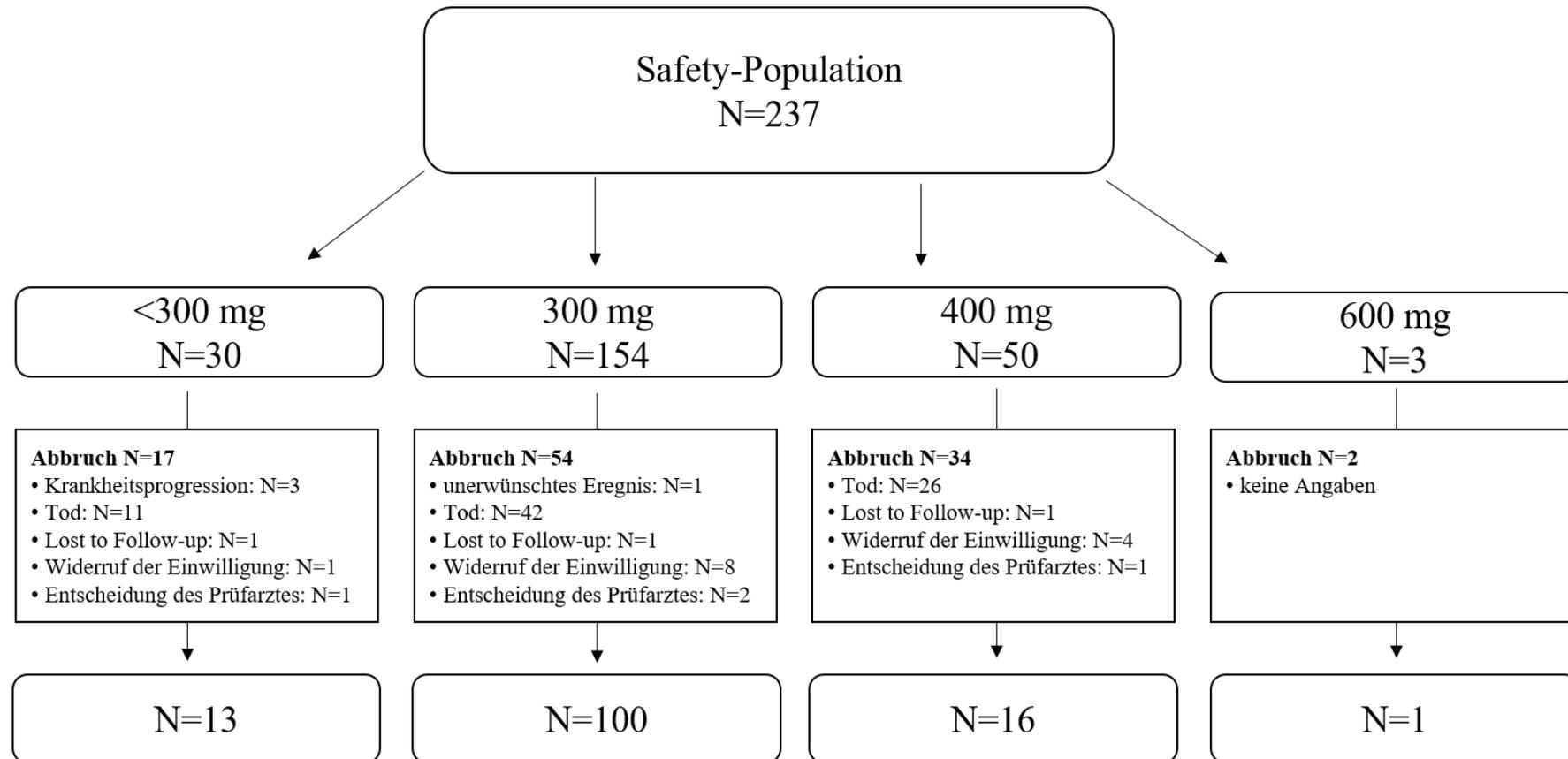


Abbildung 4-20: Patientenfluss der NAVIGATOR-Studie für die Safety-Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

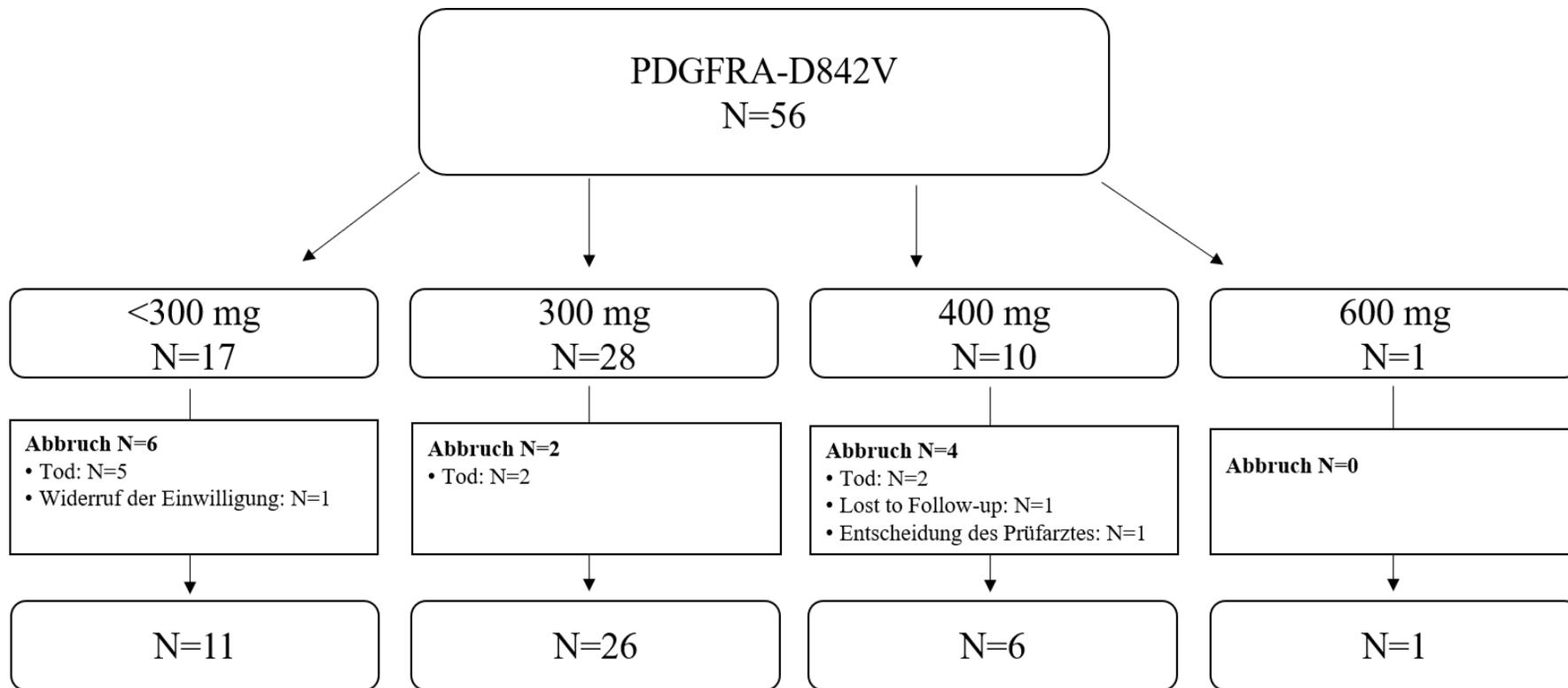


Abbildung 4-21: Patientenfluss der NAVIGATOR-Studie für Patienten mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)

Tabelle 4-149 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie BLU-285-1303 (VOYAGER, NCT03465722) nach CONSORT

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1a	Titel und Zusammenfassung	<p>Titel: Eine internationale, multizentrische, offene, randomisierte Phase-III-Studie von BLU-285 im Vergleich zu Regorafenib bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen, inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST).</p> <p>Zusammenfassung: Die VOYAGER-Studie ist eine laufende, offene, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Avapritinib bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablen oder metastasierten GIST, die zuvor mit mindestens zwei Tyrosinkinaseinhibitoren (TKIs) behandelt wurden.</p>
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel: Das Primärziel der Studie ist der Nachweis der Wirksamkeit von Avapritinib auf Basis des progressionsfreien Überleben – überprüft durch die zentrale Radiologie nach mRECIST 1.1-Kriterien – bei Patienten mit fortgeschrittenen GIST nach zwei oder drei vorherigen TKI-Therapien, einschließlich Imatinib, im Vergleich zu Patienten, die mit Regorafenib behandelt wurden.</p> <p>Sekundäre Ziele: – Wichtige sekundäre Ziele –</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Gesamtansprechrate überprüft durch die zentrale Radiologie nach mRECIST 1.1-Kriterien bei Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die mit Avapritinib behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Regorafenib behandelt wurden. • Beurteilung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die mit Avapritinib behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Regorafenib behandelt wurden. <p>Für den Fall, dass die Primäranalyse signifikant ist, werden die wichtigsten sekundären Ziele als Teil eines sequenziellen Testverfahrens in der dargestellten Reihenfolge getestet.</p> <p>– Weitere sekundäre Ziele –</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der „European Organization for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire-Core 30“ (EORTC QLQ-C30)-Skalen bei Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die mit Avapritinib behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Regorafenib behandelt wurden. • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Avapritinib im Vergleich zu Regorafenib. • Beurteilung der Ansprechrate bewertet durch Prüfer anhand der mRECIST 1.1-Kriterien und bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien bei Patienten mit fortgeschrittenem GIST, die mit Avapritinib behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Regorafenib behandelt wurden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Rate der Krankheitskontrolle nach mRECIST 1.1-Kriterien bei Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die mit Avapritinib behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Regorafenib behandelt wurden. • Beurteilung der Dauer des Ansprechens nach mRECIST 1.1-Kriterien bei Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die mit Avapritinib behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Regorafenib behandelt wurden. • Bestimmung der dauerhaften systemischen Exposition von Avapritinib. • Erfassung der von den Patienten wahrgenommenen Abdominalschmerzen. <p>Weitere explorative Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der vom Patienten berichteten Wahrnehmung der kognitiven Funktion ermittelt über die „Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function“ (FACT-Cog) Skalen bei Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die mit Avapritinib behandelt wurden im Vergleich zu Patienten, die mit Regorafenib behandelt wurden. • Beurteilung der vom Patienten berichteten Ergebnisse („Patient Reported Outcomes“, PRO) zur Schwere der Erkrankung und zur Symptomveränderung ermittelt über den „Patient Global Impression of Symptom Severity“ (PGI-S) und den „Patient Global Impression of Change“ (PGI-C) Fragebogen. • Bewertung des Gesundheitszustands anhand der fünf Dimensionen des EuroQoL (EQ-5D-5L) zur Unterstützung zukünftiger gesundheitsökonomischer Analysen.
Methoden		
3	Studiendesign	Diese Studie ist eine offene, randomisierte Phase-III Studie und schließt Patienten mit lokal fortgeschrittenen, inoperablen oder metastasierten GIST (fortgeschrittene GIST) unter Behandlung mit Avapritinib im Vergleich zu Regorafenib ein, die zuvor mit Imatinib und ein oder zwei anderen TKI behandelt wurden.
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: Randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1)</p> <p>Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer</p> <p>Verblindung: offenes Studiendesign</p> <p>Design: parallel</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch, international</p> <p>Phase: III</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Relevante Protokolländerungen der Methodik:</p> <p>Amendment 1 (25. Oktober 2017):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Im gesamten Dokument wurde BLU-285 durch Avapritinib ersetzt und die Stratifizierung nach Mutationsstatus wurde von „PDGFRA“ vs. „KIT“ zu „PDGFRA-D842V-Mutation vorhanden oder nicht vorhanden“ aktualisiert. • Abdominalschmerzen wurde als neues Ziel und neuer Endpunkt hinzugefügt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die funktionellen Bewertungen des FACT-Cog, PGI-S, PGI-C und EQ-5D-5L wurden als explorative Ziele/Endpunkte definiert. • Im Ausschlusskriterium 3 wurde der Teilsatz „ein bestätigender Gentest beim Screening ist nicht für die Rekrutierung erforderlich“ entfernt. • Im Ausschlusskriterium 18 wurde hinzugefügt, dass Patienten mit einem QT-Intervall von > 450 ms (korrigiert nach der Fridericia-Formel (QTcF)) ausgeschlossen werden. • Im Ausschlusskriterium 19 wurde der Startpunkt des Beginns einer hochwirksamen Empfängnisverhütung von „während des Zeitpunkts der Einnahme des Studienmedikaments“ zu „ab dem Zeitpunkt der Randomisierung“ ersetzt. • Es wurde spezifiziert, dass für Patienten, die von einer Behandlung mit Regorafenib zu einer Behandlung mit Avapritinib wechseln, eine Auswaschphase erforderlich ist. • Abschnitt 11 zur Statistik wurde als Reaktion auf das Feedback der „Food and Drug Administration“ (FDA) aktualisiert, um die geplanten Analysen für die sekundären Endpunkte und die Interimsanalysen zu präzisieren. <p>Amendment 2 (31. Januar 2018):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Um sicherzustellen, dass die Daten aus dieser Studie eine robuste Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Avapritinib in der Drittlinie von GIST wiedergeben, wurde die Anzahl der Patienten (Abschnitt 5.1) aktualisiert, so dass mindestens 70 % der eingeschlossenen Patienten die dritte TKI-Therapie für GIST erhalten. Die Rekrutierung wird auf Patienten, die ihre dritte TKI-Behandlung bekommen beschränkt, wenn 30 % der geplanten 460 Patienten mit der vierten TKI-Behandlung eingeschlossen wurden. • Zusätzliche Details für das Einschlusskriterium 3 und Ausschlusskriterium 2 wurden angegeben, um die Zählweise der TKI-Behandlungen zu klären. Gezählt wird basierend auf der Anzahl der verschiedenen TKI, die ein Patient erhalten hat. Dabei wird jeder TKI nur einmal gezählt, unabhängig davon, wie oft sie eingenommen wurden. Wenn zwei verschiedene TKI in Kombination gegeben wurden, werden beide TKIs gezählt. • Das Einschlusskriterium 4 wurde aktualisiert, damit alle Patienten einen „Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status“ (ECOG-PS) von 0 – 1 aufweisen müssen. Patienten mit einem ECOG-PS = 2 wurden nicht mehr eingeschlossen. • Für das Ausschlusskriterium 6 wurden zusätzliche Details angegeben, um zu verdeutlichen, dass Patienten mit arteriellen Thrombosen oder Embolien innerhalb von sechs Monaten oder mit venösen Thrombosen innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung ausgeschlossen werden. Zusätzlich wird verdeutlicht, dass Patienten mit venösen Thrombosen innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung nicht ausgeschlossen werden, sofern ein Antikoagulationsplan vorliegt oder abgeschlossen ist.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • In Ausschlusskriterium 7 wurde die National Cancer Institute's Common Terminology für die unerwünschten Ereignisse (CTCAE) von Version 4.03 auf 5.0 aktualisiert. • Ausschlusskriterium 8 wurde aktualisiert, um Patienten mit einem Gehirnaneurysma nur dann auszuschließen, wenn es nicht entfernt oder operiert werden kann • Ausschlusskriterium 9 wurde aktualisiert, um die Magenperforation zu inkludieren. • In Ausschlusskriterium 10 wurde für die anhaltende Proteinurie die CTCAE von Version 4.03 auf 5.0 aktualisiert. Dies beinhaltet auch eine Veränderung der Gleichung für die Ernährung bei Nierenerkrankungen, so dass ein Patient mit einer geschätzten oder gemessenen Kreatinin-Clearance ≥ 40 ml/min beträgt nicht ausgeschlossen ist. • Ausschlusskriterium 12 wurde aktualisiert, um moderate Induktoren von Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) einzuschließen, da moderate Induktoren den Plasmaspiegel von Avapritinib senken können. • Ausschlusskriterium 19 wurde dahingehend geändert, dass Frauen im gebärfähigen Alter eine hochwirksame Empfängnisverhütung für 60 Tage (erhöht von zuvor 30 Tage) ab der letzten Dosis des Studienmedikaments einnehmen müssen. Dies ist eine Anpassung basierend auf den Vorsichtsmaßnahmen für Regorafenib. • Ausschlusskriterium 22 wurde aktualisiert, um frühere oder aktuelle klinische Erkrankungen, Krankheiten, chirurgische Anamnesen, körperliche Befunde oder Laboranomalien zu berücksichtigen, die nach Ansicht des Prüfarztes den Patienten einem hohen Risiko für Intoxikation aussetzen würde. • Ausschlusskriterium 23 wurde zusätzlich hinzugefügt, um Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegenüber Avapritinib, Regorafenib oder deren Hilfsstoffe als Vorsichtsmaßnahme ausschließen zu können. • Die Dosierung und Verabreichung (Abschnitt 6.3) wurden aktualisiert, um Stimmung des Patienten und intrakranielle Blutungen als Gründe gegen eine Dosiserhöhung in Übereinstimmung mit der Prüfarzt Broschüre 7.0 hinzuzufügen. • Das Fenster für das vorübergehende Absetzen von Avapritinib wurde von 28 Tage auf 56 Tage (8 Wochen) erweitert und es wurde festgelegt, dass die Absetzung von Avapritinib vor einem Eingriff in weniger als 48 Stunden erfolgen kann, wenn der Eingriff dringender erforderlich ist, und dass die Absetzung von Regorafenib vor einem Eingriff mindestens 1 Woche vor dem Eingriff oder weniger, wenn der Eingriff dringender erforderlich ist, erfolgen kann. • Für die Empfehlungen zur Dosisänderung bei unerwünschten Ereignissen (Abschnitt 6.3.1) wurde die CTCAE von Version 4.03 auf 5.0 aktualisiert, die zulässige Dosisunterbrechung bei Intoxikationen basierend auf dem Studienmedikament wurde auf bis zu 56 Tage (8 Wochen) verlängert, und alle Intoxikationen basierend auf dem Studienmedikament müssen sich zu \leq Grad 2 oder zur Baseline nach einer Dosisunterbrechung für mehr als 56 Tage auflösen, es

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>sei denn, dass nach Absprache mit dem medizinischen Monitor eine Wiederaufnahme der Behandlung im besten medizinischen Interesse des Patienten ist und es schriftlich dokumentiert wird.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Richtlinien zur Dosisänderung und Wiedererhöhung bei Intoxikationen basierend auf Avapritinib (Tabelle 1) wurden aktualisiert, um die Stimmung und das Handling von intrakraniellen Blutungen einzuschließen (Prüfarzt Broschüre 7.0). • Abschnitt 6.3.2 zur Dosiserhöhung nach Aufhebung unerwünschter Arzneimittelwirkungen wurde aktualisiert, um Details zur Dosiserhöhung von Regorafenib aufzunehmen und um alle \geq Grad 2 nicht kognitiven Toxizitäten und alle \geq Grad 3 nicht hämatologischen, andere nicht-zentrale Nervensystem (ZNS) Toxizitäten zu entfernen. • Abschnitt 6.4.1 zur verbotenen Begleittherapie wurde aktualisiert, um zu spezifizieren, dass moderate CYP3A4 Induktoren für Patienten, die Avapritinib erhalten, verboten sind; dass starke Inhibitoren und starke Induktoren von CYP3A4 und starke Inhibitoren von UDP-Glukuronosyltransferase 1-9 (UGT1A9) für Patienten, die Regorafenib erhalten, verboten sind und um einzuschließen, dass Strahlentherapie als antineoplastische Behandlung verboten ist. • Abschnitt 6.4.2 zur mit Vorsicht anzuwendende Begleittherapie wurde zur Verdeutlichung aktualisiert, und um moderate CYP3A4 Inhibitoren und Medikamente, von denen bekannt ist das Risiko von Krampfanfällen bei Avapritinib zu erhöhen, erweitert, und aktualisiert um die Begleittherapien, die bei Regorafenib mit Vorsicht angewendet werden müssen (aufgeführt in Anhang 4) zu spezifizieren. • In Tabelle 2 zum Zeitplan der Bewertungen wurde die Fußnote „w“ hinzugefügt, um mit den Änderungen im Protokoll übereinzustimmen. Diese geben an, dass die Sicherheits-Follow-up-Visite durch einen Klinikbesuch oder übers Telefon erfolgen kann, um aktuelle UE zu erfassen. Auch in diesem Abschnitt (Tabelle 2) wurde der Zeitplan der Bewertungen aktualisiert, um Änderungen, die im gesamten Protokoll vorgenommen wurden, zu berücksichtigen und um die Konsistenz innerhalb des Protokolls zu gewährleisten. • Abschnitt 9 zu den unerwünschten Ereignissen wurde aktualisiert, um den Zeitraum für meldepflichtige Schwangerschaften und Verhütungsanforderungen zu verlängern. Dies wurde durchgeführt, um das Protokoll mit den Vorsichtsmaßnahmen für Regorafenib anzugleichen, aber es gilt für Patienten an beiden Armen der Studie. <p>Amendment 3 (20. Juni 2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die geplante Interim-Analyse wurde gestrichen, um reifere Daten zum progressionsfreien Überleben und zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse zu erhalten. Dies wird auch die Rekrutierung einer angemessenen Anzahl an Studienteilnehmern in Asien ermöglichen. Alle Verweise auf die Interim-Analyse wurden aus der Studienzusammenfassung sowie aus Abschnitt 4, Studienplan und Abschnitt 10 entfernt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 wurde von den wichtigen sekundären Zielen zu den weiteren sekundären Zielen verschoben. • Die Korrelation der klinischen Wirksamkeit mit dem genetischen Subtyp (KIT oder PDGFRA) und anderen krebsrelevanten Allel-Fraktionen in der „circulating tumor DNA“ (ctDNA), wurden aus den Untersuchungszielen und Endpunkten entfernt. • Die Option der Erhöhung der Avapritinib-Dosis auf 400 mg wurde auf Grundlage der Sicherheitsanalysen, die einen früheren Abbruch und höhergradige unerwünschte Ereignisse (UE) bei einer Dosis von 400 mg gegenüber einer Dosis von 300 mg zeigten, gestrichen. • In Abschnitt 6.4.1, Verbotene Begleittherapie, wurde hinzugefügt, dass Patienten, bei denen ein zentral bestätigter Krankheitsverlauf festgestellt wurde, die sich jedoch anschließend einer Strahlentherapie oder Operation unterziehen, weiterhin eine Studienbehandlung mit Avapritinib erhalten können, wenn der behandelnde Prüfarzt der Ansicht ist, dass dies im besten medizinischen Interesse des Patienten ist. • Hinzugefügt wurden Beurteilungen der Hirnbildgebung in Woche 12 (± 1 Woche) und Woche 24 (± 1 Woche) sowie Anweisungen zur Wiederholung nach klinischer Indikation, d. h. für unerwartete neurologische UEs als Reaktion auf Rückmeldungen von Zulassungsbehörden. • Abschnitt 9, UE und die frühere Sektion 10 SUE, wurden zu einem Abschnitt zusammengefasst und die Definition für UE- und SUE-Definitionen, Aufzeichnung und Berichterstattung aktualisiert. • Streichung der Vorschrift, dass Patienten sich mindestens einer Tumoruntersuchung nach der Erstuntersuchung durch unabhängige radiologische Gutachter unterziehen müssen, um in die Population pro Protokoll aufgenommen zu werden. • Klarstellung der Definition der Rate der Krankheitskontrolle und der Dauer des Ansprechens. • Ausschlusskriterium 14 wurde aktualisiert • Klarstellung, dass Studienteilnehmer jederzeit randomisiert werden können, aber innerhalb von 28 Tagen nach Unterzeichnung der Einwilligung nach Aufklärung dosiert werden müssen. • Klarstellungen zum Beurteilungsplan wurden hinzugefügt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien: Patienten, die die folgenden Kriterien erfüllen, können an der Studie teilnehmen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter ≥ 18 Jahre. 2. Histologisch gesicherte, metastasierte oder inoperable GIST. 3. Der Patient hat Imatinib und ein oder zwei andere TKI erhalten (einschließlich TKI, die für die adjuvante Therapie verwendet werden):

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Jede TKI-Therapie wird einmal gezählt unabhängig davon, wie oft sie verwendet wurde und wenn zwei verschiedene TKI in Kombination verwendet wurden, werden beide TKI gezählt. 4. Der Patient hat einen ECOG-PS von 0 – 1. 5. Der Patient oder ein Erziehungsberechtigter erteilt, sofern dies von den örtlichen Aufsichtsbehörden gestattet wird, die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie. <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Patienten, die eine der folgenden Kriterien erfüllen, können nicht an der Studie teilnehmen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Patient wurde zuvor mit Avapritinib oder Regorafenib behandelt. 2. Der Patient hat zuvor mehr als drei verschiedene TKI erhalten; einschließlich zur adjuvanten Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ jede TKI wird nur einmal gezählt unabhängig davon, wie oft sie verwendet wurde und zwei verschiedene TKI in Kombination werden als zwei gezählt. 3. Der Patient ist sowohl KIT- als auch PDGFRFA-Wildtyp. 4. Der Patient erhielt eine systemische Krebstherapie in den zwei Wochen vor der Randomisierung, eine Strahlentherapie (inkl. stereotaktischer Strahlentherapie) auf die Hauptorgane innerhalb der zwei Wochen nach Randomisierung oder eine lokale Strahlentherapie (inkl. stereotaktischer Strahlentherapie) z. B. an Knochen, Gliedmaßen oder andere nicht Hauptorgane betreffend innerhalb von drei Tagen nach der Randomisierung. 5. Der Patient hat klinisch signifikante, unkontrollierbare Herz-Kreislauf-Erkrankungen einschließlich einer Herzinsuffizienz Grad II, III oder IV nach „New York Heart Association“-Classification (NYHA-Classification), einen Myokardinfarkt, eine instabile Angina pectoris innerhalb der letzten sechs Monate oder eine unkontrollierbare Hypertonie. 6. Der Patient durchlebte eine arterielle Thrombose oder Embolien, wie apoplektische Insulte (inkl. vorübergehender Ischämien) innerhalb der letzten sechs Monate vor der Randomisierung oder venöse Thrombosen wie Lungenembolien oder tiefe Venenthrombosen innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung. Patienten mit venösen Thrombosen ≥ 14 Tage vor der Randomisierung werden nicht ausgeschlossen, sofern eine stabile Antikoagulationsdosen vorliegen, oder das geplante Antikoagulationsschema abgeschlossen ist. 7. Der Patient hatte eine Blutung oder ein Blutungsereignis (NCI-CTCAE 5.0 Grad ≥ 3) innerhalb der vier Wochen vor der Randomisierung. 8. Der Patient besitzt ein bekanntes Risiko für intrakranielle Blutungen, z. B. ein Gehirnaneurysma, das nicht entfernt oder operiert wurde, oder eine Vorgeschichte von intrakraniellen Blutungen innerhalb eines Jahres vor Randomisierung. 9. Der Patient hat nicht heilende Wunden, Ulcera, eine Magen-Darm-Perforation oder Knochenfrakturen. 10. Der Patient hat schlechte Organfunktionen, die durch einen oder mehrere der folgenden Laborparameter definiert ist:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ anhaltende Proteinurie nach NCI-CTCAE 5.0 Grad 3 oder höher ○ Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) > 3-fach über der Obergrenze des Normalwerts (ULN), wenn keine Lebermetastasen vorliegen und > 5-fach über der ULN beim Vorhandensein von Lebermetastasen ○ Gesamtbilirubin > 1,5-fach über ULN; und beim Gilbert-Syndrom (Morbus Meulengracht) Gesamtbilirubin > 3-fach über ULN oder direktes Bilirubin > 1,5-fach über ULN ○ über einen institutionellen Standard geschätzte (z. B. Cockcroft-Gault-Formel oder die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate [MDRD, „Modification of Diet in Renal Disease equation“]) oder gemessene Kreatinin-Clearance < 40 ml/min (wenn die geschätzte oder die gemessene Kreatinin-Clearance \geq 40 ml/min ist, wird der Patient nicht ausgeschlossen) ○ Thrombozytenzahl < $90 \times 10^9/L$ und absolute Neutrophilenzahl < $1,0 \times 10^9/L$ ○ Hämoglobin < 9 g/dl ○ die Gabe von Transfusionen und Erythropoetin ist möglich, um mindestens 9 g/dl zu erreichen, diese müssen jedoch mindestens zwei Wochen vor der Randomisierung verabreicht worden sein <ol style="list-style-type: none"> 11. Der Patient erhielt in den 14 Tagen nach der Randomisierung neutrophile Wachstumsfaktoren. 12. Der Patient benötigt eine Therapie mit einem Begleitmedikament, das ein starker Hemmstoff oder ein starker bzw. mäßiger Induktor von CYP3A4 ist. 13. Der Patient hatte einen größeren chirurgischen Eingriff innerhalb von 14 Tagen nach der Randomisierung (kleinere chirurgische Eingriffe wie die Anlage eines zentralen Venenkatheters, Biopsie (Tumorpunktion mit einer Kanüle) oder die Anlage einer Ernährungssonde werden nicht als größere chirurgische Eingriffe angesehen) oder der Patient hatte in den 28 Tagen vor der Randomisierung eine signifikante traumatische Verletzung. 14. Patienten, bei denen in der Anamnese eine andere primäre Malignität innerhalb von drei Jahren vor der ersten Dosis des Studienmedikaments diagnostiziert wurde eine Therapie erforderlich war (Die folgenden primären Malignome sind nicht ausschließend: vollständig resezierter Basalzell- und Plattenepithelkarzinom-Hautkrebs, kurativ behandeltes lokalisiertes Prostatakarzinom und vollständig reseziertes Karzinom in situ einer beliebigen Stelle. Patienten mit einer früheren oder gleichzeitigen Malignität, deren natürliche Vorgeschichte oder Behandlung nicht das Potenzial hat, die Beurteilung der Sicherheit oder Wirksamkeit des Prüfpräparats zu beeinträchtigen, können nach Genehmigung durch den medizinischen Monitor eingeschlossen werden. 15. Der Patient hat Krampfanfälle in der Vorgeschichte, bei denen ein Medikament gegen Krampfanfälle erforderlich ist. 16. Der Patient hat Metastasen im Gehirn.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>17. Der Patient ist nicht bereit oder nicht in der Lage geplante Besuche einzuhalten, die Medikamente nach dem Dosisplan einzunehmen, für die Labortests einzuwilligen oder andere Studienverfahren und Studienbeschränkungen zu dulden.</p> <p>18. Der Patient hat ein QT-Intervall > 450 ms (korrigiert nach der Fridericia-Formel [QTcF]).</p> <p>19. Weibliche Studienteilnehmerinnen, die nicht bereit sind, falls nicht postmenopausal oder chirurgisch steril, sexuell abstinenz zu sein oder hochwirksame Verhütungsmittel ab dem Zeitpunkt der Randomisierung und für mindestens 60 Tage nach der letzten Dosis des Studienarzneimittels zu verwenden. Männliche Studienteilnehmer, die nicht bereit sind, falls nicht chirurgisch steril, sexuell abstinenz zu sein oder hochwirksame Empfängnisverhütung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung und für mindestens 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienarzneimittels zu verwenden.</p> <p>20. Weibliche Studienteilnehmerinnen, mit einer durch den im Serum bestimmten humanen Choriongonadotropin Spiegel (β-hCG) bestätigten Schwangerschaft (7 Tage vor der Randomisierung). Weibliche Studienteilnehmerinnen mit β-hCG-Werten, die innerhalb des Bereichs einer möglichen Schwangerschaft liegen – aber nicht schwanger sind (falsch-positive), können nach einer schriftlichen Einwilligung des Sponsors und nach Schwangerschaftsausschluss in die Studie aufgenommen werden. Weibliche Studienteilnehmerinnen, ohne Möglichkeit schwanger zu werden (≥ 1 Jahr postmenopausal; bilaterale Tubenligatur; bilaterale Oophorektomie; Hysterektomie) benötigen keinen Serum-β-hCG-Test.</p> <p>21. Weibliche Studienteilnehmerinnen, die stillen.</p> <p>22. Patienten mit einer vorherigen oder andauernden klinisch signifikanten Erkrankung, einem Gesundheitszustand, einer chirurgischen Anamnese, einem körperlichen Befund oder einer Anomalie der Laborwerte, die nach der Meinung des Prüfarztes für den Patienten ein inakzeptabel hohes Risiko für Vergiftungen darstellen oder die Absorption, Verteilung, Metabolismus oder Ausscheidung des Studienarzneimittels verändern; oder die Einschätzung der Studienergebnisse beeinträchtigen.</p> <p>23. Der Patient hat eine bekannte Überempfindlichkeit gegen Avapritinib, Regorafenib oder die sonstigen Bestandteile des Studienmedikaments.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p><u>Weltweit:</u> Die Studie wird in 95 Studienzentren in Nordamerika, Europa, Australien und Asien durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • USA: 27 Zentren • Kanada: 2 Zentren • Europa: 41 Zentren • Asien: 22 Zentren • Australien: 3 Zentren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Intervention</p> <p>Studienarm A – Avapritinib (BLU-285):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 300 mg/Tag Avapritinib oral in kontinuierlichen 28-Tage-Zyklen • Einnahme immer zur selben Uhrzeit <p>Eine Dosiserhöhung auf 400 mg/Tag oral ist basierend auf den folgenden Bedingungen möglich und wenn der Prüfarzt entscheidet, dass es im Sinne des medizinischen Interesses des Patienten ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Patient erhielt ≥ 2 Zyklen Avapritinib ohne behandlungsbedingte Nebenwirkungen UEs \geq Grad 3 (es sei denn die UE haben sich zu Grad 1 oder weniger aufgelöst) und ohne kognitive Störungen, Stimmungsschwankungen oder intrakranielle Blutungen UEs \geq Grad 2 und es gibt Hinweise auf eine Tumorprogression. • Der Patient erhielt ≥ 4 Zyklen Avapritinib ohne behandlungsbedingte Nebenwirkungen UE \geq Grad 3 (es sei denn die UE hat sich zu Grad 1 oder weniger aufgelöst) und ohne kognitive Störungen, Stimmungsschwankungen oder intrakranielle Blutungen UE \geq Grad 2 und der Patient hat kein partielles oder vollständiges Ansprechen nach RECIST 1.1. <p>Vergleichsintervention</p> <p>Studienarm B – Regorafenib:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 160 mg/Tag Regorafenib oral in kontinuierlichen 28-Tage-Zyklen (21 Tage 160 mg/Tag Regorafenib und 7 Tage Pause) <p>Patienten mit einem radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung unter Regorafenib kann nach einer Auswaschperiode von 7-28 Tage nach der letzten Regorafenib Gabe ein Cross-Over zu Avapritinib (Arm A) ermöglicht werden.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Primärziel der Studie ist der Nachweis der Wirksamkeit von Avapritinib auf Basis des progressionsfreien Überleben – überprüft durch die zentrale Radiologie nach mRECIST 1.1-Kriterien – bei Patienten mit fortgeschrittenen GIST nach zwei oder drei vorherigen TKI-Therapien, einschließlich Imatinib, im Vergleich zu Patienten, die mit Regorafenib behandelt wurden. • Progressionsfreies Überleben ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Tod durch jegliche Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt. Die Bewertung erfolgt durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien und FDA-Zensurregeln. • Studienteilnehmer ohne Fortschreiten der Erkrankung oder Tod zum Zeitpunkt der Analyse werden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung zensiert. • Die bildgebenden Verfahren zur Erfassung der Tumore erfolgte zum Screening und anschließend fand die Erhebung jeweils am ersten Tag von Zyklus 3 (C3D1), Zyklus 4 (C4D1) und Zyklus 5 (C5D1) statt. Ab Zyklus 7 (C7D1) erfolgte die Erhebung an

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>jedem ungeraden Zyklus (z. B. C7D1, C9D1, usw.) (± 2 Tage) bis zum Ende der Behandlung. Die Bewertung erfolgte von der zentralen Radiologie.</p> <p>Zum Ende der Behandlung und nach Abschluss des Safety-Follow-ups (30 Tage nach dem Ende der Behandlung) erfolgte die Erhebung des Endpunkts alle 8 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung, Tod, Einleitung einer neuen Therapie, Widerruf der Einwilligung oder bis zum Abschluss der Studie.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <p><u>Gesamtansprechrare</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Gesamtansprechrare überprüft durch die zentrale Radiologie nach mRECIST 1.1-Kriterien bei Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die mit Avapritinib behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Regorafenib behandelt wurden. • Die Gesamtansprechrare ist definiert als der prozentuale Anteil an Studienteilnehmern mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen. Die Bewertung erfolgte in der Hauptanalyse durch die unabhängige zentrale Radiologie gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien. • Die erste Erhebung erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings. Anschließend fand die Erhebung jeweils am ersten Tag von Zyklus 3 (C3D1), Zyklus 4 (C4D1) und Zyklus 5 (C5D1) statt. Ab Zyklus 7 (C7D1) erfolgte die Erhebung an jedem ungeraden Zyklus (z. B. C7D1, C9D1, usw.) bis zum Ende der Behandlung. • Zum Ende der Behandlung und nach Abschluss des Safety-Follow-ups (30 Tage nach dem Ende der Behandlung) erfolgte die Erhebung des Endpunkts alle 8 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung, Tod, Einleitung einer neuen Therapie, Widerruf der Einwilligung oder bis zum Abschluss der Studie. • Ansprechen wird zentral (zentrale Radiologie) anhand der Choi-Kriterien bewertet. <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die mit Avapritinib behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Regorafenib behandelt wurden. • Ist definiert als die Zeit von Beginn der Randomisierung bis zum Tod, durch jeglichen Grund. • Studienteilnehmer, die vor oder am Stichtag der Datenerhebung versterben, werden als Ereignis gewertet. Alle Studienteilnehmer, die vor oder am Stichtag der Datenerhebung nicht verstorben sind, werden am letzten Tag – an dem sie als lebend bekannt sind – zensiert. <p><u>EORTC-QLQ-C30</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der EORTC QLQ-C30-Skalen bei Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die mit Avapritinib behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Regorafenib behandelt wurden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Der Fragebogen beinhaltet eine 4-Punkt-Skala mit Antworten von „überhaupt nicht“ bis „sehr“ für die symptomorientierten Skalen und eine 7-Punkt-Skala für den globalen Gesundheitsstatus. • Alle Fragebögen wurden zur Baseline und an Tag 1 (\pm 2 Tage) jedes Behandlungszyklus erhoben. Ab Zyklus 7 wurden die Fragebögen nur noch an jeden zweiten und somit ungeraden Zyklus erhoben. Nach einem Cross-Over von einer Behandlung mit Regorafenib zu einer Behandlung mit Avapritinib wurde der Fragebogen nicht mehr erhoben. <p>Weitere sekundäre Ziele</p> <p><u>Sicherheit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Avapritinib im Vergleich zu Regorafenib. • In der NAVIGATOR-Studie sind jegliche UE definiert als UE, die während oder nach der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments aufgetreten sind, jedes Ereignis das als im Zusammenhang mit dem Studienmedikament (unabhängig vom Startdatum des Ereignisses) betrachtet wird, oder jedes Ereignis das zu Beginn der Studie vorhanden ist, sich aber in der Intensität verschlechtert oder anschließend vom Prüfarzt als im Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend bewertet wird • Die Erhebung der Sicherheit erfolgte anhand folgender Endpunkte: UE UE nach Schweregrad (CTCAE 1 – 5) SUE UE, die zum Tod führen UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führen UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte) UE von besonderem Interesse (intrakranielle Blutungen) <p><u>Rate des Ansprechens</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Ansprechrate bewertet durch Prüfarzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien und bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien bei Patienten mit fortgeschrittenem GIST, die mit Avapritinib behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Regorafenib behandelt wurden. • Ist definiert als Rate des Ansprechens evaluiert vom Prüfarzt über die mRECIST 1.1-Kriterien und über die zentrale Radiologie über der Choi-Kriterien. <p><u>Rate der Krankheitskontrolle</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Rate der Krankheitskontrolle nach mRECIST 1.1-Kriterien bei Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die mit Avapritinib behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Regorafenib behandelt wurden. • Ist definiert als der Anteil an Studienteilnehmern mit einem vollständigen Ansprechen oder partiellen Ansprechens beliebter

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dauer oder einer stabilen Erkrankung für mindestens 16 Wochen ab dem Beginn der Behandlung.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die erste Erhebung des Endpunkts erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings. Anschließend fand die Erhebung jeweils am ersten Tag von Zyklus 3 (C3D1), Zyklus 4 (C4D1) und Zyklus 5 (C5D1) statt. Zudem erfolgte die Erhebung ab Zyklus 7 (C7D1) an jedem ungeraden Zyklus (z. B. C7D1, C9D1, usw.) bis zum Ende der Behandlung. <p>Zum Ende der Behandlung und nach Abschluss des Safety-Follow-ups (30 Tage nach dem Ende der Behandlung) erfolgte die Erhebung alle 8 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung, Tod, Einleitung einer neuen Therapie, Widerruf der Einwilligung oder bis zum Abschluss der Studie.</p> <p><u>Dauer des Ansprechens</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Beurteilung der Dauer des Ansprechens nach mRECIST 1.1-Kriterien bei Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die mit Avapritinib behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Regorafenib behandelt wurden. Ist definiert als die Zeit des ersten dokumentierten vollständigen oder partiellen Ansprechens, bis zum Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod durch jeglichen Grund. <p>Studienteilnehmer ohne ein vollständiges oder partielles Ansprechen werden von dieser Analyse ausgeschlossen. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch ein Ansprechen zeigen, werden bei der letzten gültigen Bewertung zensiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die erste Erhebung des Endpunkts erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings. Anschließend fand die Erhebung jeweils am ersten Tag von Zyklus 3 (C3D1), Zyklus 4 (C4D1) und Zyklus 5 (C5D1) statt. Zudem erfolgte die Erhebung ab Zyklus 7 (C7D1) an jedem ungeraden Zyklus (z. B. C7D1, C9D1, usw.) bis zum Ende der Behandlung. <p>Zum Ende der Behandlung und nach Abschluss des Safety-Follow-ups (30 Tage nach dem Ende der Behandlung) erfolgte die Erhebung alle 8 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung, Tod, Einleitung einer neuen Therapie, Widerruf der Einwilligung oder bis zum Abschluss der Studie.</p> <p><u>Abdominalschmerzen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Erfassung der von den Patienten wahrgenommenen Abdominalschmerzen. Der Endpunkt wurde anhand einer numerischen Bewertungsskala (0 – 10) durch den Patienten selbst eingeschätzt, erfasst. Die Erhebung fand jeweils am ersten Tag von Zyklus 3 (C3D1), Zyklus 4 (C4D1) und Zyklus 5 (C5D1) statt. <p>Zudem erfolgte die Erhebung ab Zyklus 7 (C7D1) an jedem ungeraden Zyklus (z. B. C7D1, C9D1, usw.) bis zum Ende der Behandlung. Nach einem Cross-Over von einer Behandlung mit Regorafenib zu einer Behandlung mit Avapritinib erfolgte keine weitere Erhebung des Endpunkts Abdominalschmerzen.</p>

		<p>Explorative Ziele</p> <p><u>FACT-Cog</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der vom Patienten berichteten Wahrnehmung der kognitiven Funktion ermittelt über die FACT-Cog Skalen bei Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die mit Avapritinib behandelt wurden im Vergleich zu Patienten, die mit Regorafenib behandelt wurden. • FACT-Cog Fragebogen wurde durch den Studienteilnehmer bewertet. • Fragebogen ist in vier Abschnitte gegliedert: Wahrgenommene kognitive Beeinträchtigungen (18 Items), Auswirkungen wahrgenommener kognitiver Beeinträchtigungen auf die Lebensqualität (4 Items), Kommentare von Anderen (4 Items) und Wahrgenommene kognitive Fähigkeiten (7 Items). • Die Erhebung des FACT-Cog fand jeweils am ersten Tag von Zyklus 3 (C3D1), Zyklus 4 (C4D1) und Zyklus 5 (C5D1) statt. Ein Zyklus entspricht 28 Tagen. Zudem erfolgte die Erhebung ab Zyklus 7 (C7D1) an jedem ungeraden Zyklus (z. B. C7D1, C9D1, usw.) bis zum Ende der Behandlung. • Nach einem Cross-Over von einer Behandlung mit Regorafenib zu einer Behandlung mit Avapritinib erfolgte keine weitere Erhebung des Endpunkts. <p><u>Global Impression of Symptom-Severity (PGI-S) und Patient Global Impression of Change (PGI-C) Skala</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der vom Patienten berichteten Ergebnisse (Patient Reported Outcomes, PRO) zur Schwere der Erkrankung und zur Symptomveränderung ermittelt über den PGI-S und den PGI-C Fragebogen. • PGI-S und PGI-C Fragebögen wurden operationalisiert als durch den Studienteilnehmer bewertet • ermöglichen eine Bewertung des Schweregrads der Symptome sowie das Ansprechen auf eine Behandlung • Die Erhebung fand jeweils am ersten Tag von Zyklus 3 (C3D1), Zyklus 4 (C4D1) und Zyklus 5 (C5D1) statt. Ein Zyklus entspricht 28 Tagen. Zudem erfolgte die Erhebung ab Zyklus 7 (C7D1) an jedem ungeraden Zyklus (z. B. C7D1, C9D1, usw.) bis zum Ende der Behandlung. • Nach einem Cross-Over von einer Behandlung mit Regorafenib zu einer Behandlung mit Avapritinib erfolgte keine weitere Erhebung des Endpunkts <p><u>Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung des Gesundheitszustands anhand der fünf Dimensionen des EuroQoL (EQ-5D-5L) zur Unterstützung zukünftiger gesundheitsökonomischer Analysen. • Ist operationalisiert als Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustands mittels EQ-5D-5L durch die Studienteilnehmer. • standardisiertes Instrument, das den allgemeinen Gesundheitszustand von Patienten anhand von Fragen aus fünf Kategorien (Beweglichkeit/Mobilität, Fähigkeit für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerz/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit) und einer visuellen Analogskala (EQ-5D VAS)
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Die Erhebung fand jeweils am ersten Tag von Zyklus 3 (C3D1), Zyklus 4 (C4D1) und Zyklus 5 (C5D1) statt. Ein Zyklus entspricht 28 Tagen. Zudem erfolgte die Erhebung ab Zyklus 7 (C7D1) an jedem ungeraden Zyklus (z. B. C7D1, C9D1, usw.) bis zum Ende der Behandlung. Nach einem Cross-Over von einer Behandlung mit Regorafenib zu einer Behandlung mit Avapritinib erfolgte keine weitere Erhebung des Endpunkts Die Bewertung der Fragebögen FACT-Cog, PGI-C, PGI-S und EQ-5D-5L werden verwendet, um Daten über die von den Patienten berichteten Einschätzung der kognitiven Funktion, des Gesamteindrucks hinsichtlich der Symptomveränderungen, des Gesamteindrucks hinsichtlich der Symptome und des allgemeinen Gesundheitszustands zu sammeln.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b, sonst nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Studie wurde mit einer adäquaten Teststärke geplant. Dazu wurde wie folgt vorgegangen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Berechnung der Fallzahl basiert auf der Annahme, dass das mediane progressionsfreie Überleben im Regorafenib Arm ungefähr fünf Monate beträgt. Unter der Annahme, dass Avapritinib das Risiko einer Progression/Versterben (PFS-Ereignis) um 33 % reduzieren kann, werden mindestens 264 PFS Ereignisse benötigt, um eine 90 % statistische Sicherheit zu erreichen. Mit einem 18-monatigem Kumulationszeitraum und einem sechs-monatigem Follow-up, beträgt die Gesamtfallzahl für die Studie 460 Patienten (230 Patienten pro Arm), um 264 PFS Ereignisse zu erreichen. Die Berechnung der Fallzahl schließt eine Abbruchrate von 2 % ein. Die für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben berechnete Stichprobengröße ist ebenfalls ausreichend, um einen Unterschied der Gesamtansprechraten (ORR) zwischen den beiden Armen zu detektieren. Unter der Annahme eines null-ORR von 5 % und eines alternativen ORR von 15 %, kann eine Sicherheit von ungefähr 95 % mit einem zweiseitigen Test erreicht werden. Die gleiche Effektgröße wird für das Gesamtüberleben angenommen, da die gleiche Anzahl an Ereignissen (264) für statistische Power benötigt wird. Die Analyse des Gesamtüberlebens ist dementsprechend später als die Analyse für das progressionsfreie Überleben (zum Zeitpunkt, wenn 264 Todesfälle aufgetreten sind).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und	<p>Zwischenanalysen</p> <p>Die geplante Interim-Analyse wurde gestrichen, um reifere Daten zum progressionsfreien Überleben und zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse zu erhalten. Dies wird</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>auch die Rekrutierung einer angemessenen Anzahl an Studienteilnehmern in Asien ermöglichen. Alle Verweise auf die Interim-Analyse wurden aus der Studienzusammenfassung sowie aus Abschnitt 4, Studienplan und Abschnitt 10 entfernt.</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es liegen keine statistischen Kriterien zum Abbruch der Studie vor. • Patienten haben das Recht, jederzeit aus irgendeinem Grund von der Studie zurückzutreten. • Patienten müssen sich aus den folgenden Gründen von der Studienbehandlung zurückziehen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Widerruf der Einwilligung ○ Schwangerschaft ○ Tod • Patienten können aus den folgenden Gründen von der Studienbehandlung zurückgezogen werden: <ul style="list-style-type: none"> ○ unerwünschte Ereignisse ○ Progression ○ Protokollabweichung ○ Entscheidung der Prüfarzte ○ Lost to Follow-up
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	<p>Randomisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1. • Die Randomisierung erfolgt über ein validiertes „Interactive Web Response System“ (IWRS). <p>Mindestens 70 % der an dieser Studie teilnehmenden Patienten sollten das Studienmedikament als dritte TKI-Behandlung gegen GIST erhalten. Daher sollten nicht mehr als 30 % der Patienten das Studienmedikament als vierte TKI-Behandlung für GIST erhalten. Die Rekrutierung wird auf die Patienten mit einer eindeutigen TKI-Drittlinien-Behandlung beschränkt, sobald die 30 % der 460 Patienten mit der vierten TKI-Behandlung erreicht sind.</p> <p>Stratifizierung</p> <p>Randomisierung wird nach den folgenden Faktoren stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TKI-Behandlung (Dritt- vs. Viertlinie) • geographische Region (Asien vs. Welt) • Mutationsstatus gemessen über die ctDNA oder Tumorproben (PDGFRA-D842V vorhanden ja vs. nein)
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung auf die Studienarme (Randomisierungsschema) wurde von einer unabhängigen statistischen Gruppe etabliert. Die Zuordnung erfolgte anhand eines IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Randomisierungsverhältnis: 1:1 (Avapritinib: Regorafenib)</p> <p>Strata:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TKI-Behandlung (Dritt- vs. Viertlinie) • geographische Region (Asien vs. restliche Welt)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Mutationsstatus gemessen über die ctDNA oder Tumorproben (PDGFRA-D842V vorhanden ja vs. nein)
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	Das Randomisierungsschema erfolgte durch eine externe statistische Gruppe und nach einem Computer-generierten Randomisierungsplan mittels IWRS.
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	Das IWRS teilt die Patienten computerbasiert (online) in den Avapritinib- oder Regorafenib-Arm ein.
11	Verblindung	
11a	<p>Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?</p>	<p>a) nicht verblindet</p> <p>b) nicht verblindet</p> <p>c) nicht verblindet</p> <p>Im Rahmen der VOYAGER-Studie ist eine effektive Verblindung aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungen der Behandlung mit Avapritinib und Regorafenib nicht möglich. Darüber hinaus erfordert das Auftreten von Nebenwirkungen ggf. Dosisanpassungen, die zwischen Avapritinib und Regorafenib sehr unterschiedlich sind. Um eine optimale Patientenversorgung zu gewährleisten ist es somit erforderlich, dass der Arzt über das eingesetzte Arzneimittel informiert ist. Um eine Verzerrung durch die fehlende Verblindung zu vermeiden, wurde in der Studie ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee („Independent Data Monitoring Committee“, IDMC) eingesetzt.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>primäres Zielkriterium: <u>Progressionsfreies Überleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse anhand der ITT-Population. • Bestimmung des medianen progressionsfreien Überlebens anhand der Kaplan-Meier-Methode

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Auswertung anhand eines stratifizierten 2-seitigen Log-Rank-Tests mit $\alpha = 0,05$. • Bestimmung des HR und 95 %-KI mittels stratifiziertem Cox Regressions-Modell mit „Behandlung“ als erklärende Variable und „Strata“ für die Stratifikationsfaktoren. • Wenn Patienten aufgrund falscher Strata randomisiert wurden, werden die korrigierten Strata verwendet für stratifizierte Analysen und nicht die falschen Strata, die bei der Randomisierung erfasst wurden. • Sensitivitätsanalysen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Stratifizierte Analysen des progressionsfreien Überlebens anhand Bewertungen der zentralen Radiologie der progressiven Erkrankung mit mRECIST 1.1 werden für die „Per-Protocol“ (PP)-Population wiederholt. ○ Nicht-stratifizierte Analysen basierend auf der ITT-Population können ebenfalls durchgeführt werden. ○ progressionsfreies Überleben durch den Prüfarzt bewertet gemäß mRECIST 1.1 wird als unterstützende Analyse des primären Endpunkts verwendet. <p>sekundäre Zielkriterien:</p> <p><u>Gesamtansprechrates</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse anhand der ITT-Population. • Darstellung der Gesamtansprechrates und des 95 %-KI anhand der Binomialverteilung (Clopper-Pearson-Methode). • Durchführung des Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, um den Unterschied zwischen einer Behandlung mit Avapritinib im Vergleich zu Regorafenib zu testen. • Stratifizierung erfolgt durch die Randomisierungs-Stratifikationsfaktoren. • Sensitivitätsanalyse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ein nicht stratifizierter CMH-Test. ○ Gesamtansprechrates bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien in den PP- und „Response-Evaluable“ (RE)-Populationen. ○ Gesamtansprechrates bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien in den „Intention-To-Treat“ (ITT)-Population unter Berücksichtigung aller Stratifizierungsfaktoren. ○ Die vom Prüfarzt ermittelte Gesamtansprechrates in der ITT-Population wird als beste Gesamtantwort zusammengefasst. <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse anhand der ITT-Population. • Bestimmung des medianen Gesamtüberlebens und der Überlebensverteilungsfunktion anhand der Kaplan-Meier-Methode. • Der Behandlungsvergleich basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach TKI-Behandlung und geografischer Region.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung des Hazard Ratio (HR) mit 95 %-KI mittels eines stratifizierten Cox-Modell mit „Behandlung“ als erklärende Variable und „Strata“ für die Stratifikationsfaktoren. • Sensitivitätsanalyse ist ein nicht stratifizierter Log-Rank-Test. • Unterstützend wird ein RPSFT-Modell („Rank Preserving Structural Failure Time“) verwendet, um Cross-Over Effekte zur Behandlung von Regorafenib zu Avapritinib berücksichtigen. <p><u>EORTC QLQ-C30</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vier Skalen des EORTC-QLQ-C30 wurden als sekundäre Zielkriterien definiert <ul style="list-style-type: none"> ○ krankheitsspezifische Symptomatik: Schmerzen, Appetitverlust ○ gesundheitsbezogene Lebensqualität: Rollenfunktion, körperlichen Funktion • Analyse anhand der ITT-Population. • Darstellung erfolgt für jeden Therapiearm zu Baseline und jeweils im Abstand von vier Wochen im Zeitraum von Woche 4 bis Woche 64 sowie zur Woche 72 und Woche 80 als Mittelwert mit Standardabweichung sowie Median mit Minimum und Maximum. • Darstellung der mittleren Veränderung zur Baseline. • Die mittlere Differenz der Veränderung zu Baseline zu Woche 12 wird mittels eines allgemeinen linearen Modells mit einem Faktor für die Behandlung und einer Kovariante für den Ausgangswert berechnet. • Die mittlere Differenz zwischen den beiden Therapiearmen wird mit 95 %-KI und p-Wert dargestellt. <p>Weitere Ziele</p> <p><u>Sicherheit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse anhand der Safety Population. • Anzahl und Prozentberechnung für jede Kategorie. <p><u>Rate des Ansprechens</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ist definiert als Rate des Ansprechens evaluiert vom Prüfarzt über die mRECIST 1.1-Kriterien und über die zentrale Radiologie über der Choi-Kriterien. <p><u>Rate der Krankheitskontrolle</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse anhand der ITT-Population. • Beschreibung erfolgt durch die Häufigkeit, den prozentualen Anteil und einem zweiseitigen 95 %-KI basierend auf der exakten Binomialverteilung berechnet mittels der Clopper-Person-Methode. <p><u>Dauer des Ansprechens</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse anhand der ITT-Population. • Der Behandlungsvergleich basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test stratifiziert nach TKI-Behandlung und geografischer Region. • Bestimmung des HR mit 95 %-KI mittels stratifizierten Cox-Modell mit „Behandlung“ als erklärende Variable und „Strata“ für die Stratifikationsfaktoren.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Sensitivitätsanalysen werden basierend auf der Prüfarzt-Bewertung anhand der mRECIST 1.1-Kriterien durchgeführt einschließlich sowohl FDA- als auch EMA-Zensurregeln. <p><u>Patient-Reported Outcomes (PRO):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • EORTC-QLQ-C30 <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse anhand der ITT-Population. ○ Weitere Skalen, die nicht in die sekundären Zielkriterien aufgenommen wurden zur krankheitsspezifischen Symptomatik (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhö) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion). ○ Darstellung erfolgt für jeden Therapiearm zu Baseline und jeweils im Abstand von vier Wochen im Zeitraum von Woche 4 bis Woche 64 sowie zur Woche 72 und Woche 80 als Mittelwert mit Standardabweichung sowie Median mit Minimum und Maximum. ○ Darstellung der mittleren Veränderung zur Baseline. ○ Die mittlere Differenz der Veränderung zu Baseline zu Woche 12 wird mittels eines allgemeinen linearen Modells mit einem Faktor für die Behandlung und einer Kovariante für den Ausgangswert berechnet. ○ Die mittlere Differenz zwischen den beiden Therapiearmen wird mit 95 %-KI und p-Wert dargestellt. • Abdominalschmerzen <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse anhand der ITT-Population. ○ Die Einschätzung zur Baseline und jeweils im Abstand von vier Wochen im Zeitraum von Woche 4 bis Woche 64 sowie zur Woche 72 wird als Mittelwert mit Standardabweichung sowie Median mit Minimum und Maximum für die ITT-Population erfasst. ○ Veränderung zu Baseline sowie die prozentuale Veränderung zu Baseline wird zu jeder Erfassung dargestellt. <p>Explorative Ziele</p> <p><u>Korrelation der klinischen Wirksamkeit mit Biomarkerdaten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Deskriptive Analyse der Korrelation zwischen Biomarkerdaten und Wirksamkeit (antineoplastische Aktivität) im progressionsfreien Überleben, Gesamtansprechen, Rate der Krankheitskontrolle und Gesamtüberleben. • Zusammenfassende Statistiken und Graphiken werden erstellt. <p><u>Analysen der PRO</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • FACT-Cog <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse anhand der ITT-Population. ○ Ergebnisse werden zur Baseline und zu Tag 1 jedes Untersuchungszyklus als Mittelwert mit Standardabweichung sowie Median mit Minimum und Maximum sowie die Veränderung zu Baseline dargestellt. ○ Darstellung der Veränderung zur Baseline sowie die prozentuale Veränderung zur Baseline.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • PGI-S und PGI-C Skala <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse anhand der ITT-Population. ○ Ergebnisse des PGI-S Fragebogens werden zur Baseline und zu Tag 1 jedes Untersuchungszyklus als Mittelwert mit Standardabweichung sowie Median mit Minimum und Maximum sowie die Veränderung zu Baseline dargestellt. ○ Die PGI-C Skala wird als Mittelwert mit Standardabweichung sowie Median mit Minimum und Maximum zu Tag 1 jedes Untersuchungszyklus dargestellt. ○ PGI-S und PGI-C Vas werden zu Tag 1 jedes Untersuchungszyklus deskriptiv zusammengefasst. • Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D) <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse anhand der ITT-Population. ○ Ergebnisse werden zur Baseline und zu Tag 1 jedes Untersuchungszyklus als Mittelwert mit Standardabweichung sowie Median mit Minimum und Maximum sowie die Veränderung zu Baseline dargestellt. ○ Darstellung der Veränderung zur Baseline sowie die prozentuale Veränderung zur Baseline. <p>Studienpopulationen</p> <p><u>Intent-to-treat (ITT)-Population</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie das Studienmedikament erhielten oder nicht. Alle primären Wirksamkeitsanalysen basieren auf der ITT-Population. Alle Patienten in der ITT-Population werden nach der Intervention analysiert, in die sie randomisiert wurden und nicht nachdem welche Intervention sie tatsächlich erhielten. <p><u>Per-Protocol (PP)-Population</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die PP-Population umfasst alle Patienten in der ITT-Population, die keine großen Verstöße von den Ein- und Ausschlusskriterien vorweisen. Patienten in dieser Population werden nach der Intervention analysiert, in die sie randomisiert wurden. Die Analysen der PP-Population werden unterstützend für ausgewählte Sicherheitsanalysen durchgeführt. <p><u>Safety-Population</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Sicherheitspopulation ist definiert als alle Patienten, die mindestens eine Studienintervention erhalten haben. Die Auswertung erfolgt gemäß der tatsächlich erhaltenen Therapie. <p><u>Response-Evaluable (RE)-Population</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die RE-Population ist definiert als alle Patienten der ITT-Population, die mindesten eine Dosis von Avapritinib oder Regorafenib erhalten haben, die mindestens eine Zielläsion zur Baseline von der zentralen Radiologie mittels mRECIST 1.1-Kriterien bestimmt haben und die mindestens eine Untersuchung nach Behandlungsbeginn durch die zentrale Radiologie mittels mRECIST 1.1-Kriterien haben. Ausgewählte Sicherheitsanalysen werden basierend auf der RE-Population berechnet. Patienten in dieser Population werden nach der Intervention analysiert, in die sie randomisiert wurden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen</p> <p>Analysen für das Gesamtansprechen, die Dauer des Ansprechens und das progressionsfreie Überleben</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • geographische Region (USA vs. Europa vs. Asien vs. Andere)* <ul style="list-style-type: none"> *Australien wird mit Europa kombiniert • Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere) • größte Zielläsion (≤ 10 cm vs. > 10 cm) • ECOG-PS zur Baseline (0 vs. 1) • V654A oder T670I Mutationsstatus (vorhanden vs. nicht vorhanden) • PDGFRA-D842V Mutationsstatus (vorhanden vs. nicht vorhanden) • Statifizierungsfaktoren <ul style="list-style-type: none"> ○ TKI-Behandlung (Dritt- vs. Viertlinie) ○ geographische Region (Asien vs. Welt) ○ Mutationsstatus gemessen über die ctDNA oder Tumorproben (PDGFRA-D842V vorhanden ja vs. nein) • Die folgenden Subgruppenanalysen werden bei Patienten ohne V654A- und T670I-Mutationen durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> ○ D816X-Mutationsstatus (vorhanden, nicht vorhanden) ○ D820X-Mutationsstatus (vorhanden, nicht vorhanden) ○ N822X-Mutationsstatus (vorhanden, nicht vorhanden) ○ Y823X-Mutationsstatus (vorhanden, nicht vorhanden) <p>Sensitivitätsanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivitätsanalysen sind unter Item 12a differenziert nach Endpunkten gelistet.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die	<p>Screening:</p> <p>N = 595 Studienteilnehmer</p> <p>N = 119 Studienteilnehmer während des Screenings ausgeschlossen</p> <p>Studienteilnehmer in der ITT-Population</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p><u>Gesamt</u> a) N = 476 b) N = 473 c) N = 476</p> <p><u>Nach Behandlungsgruppe</u></p> <p><u>Avapritinib</u> a) N = 240 b) N = 239 c) N = 240</p> <p><u>Regorafenib</u> a) N = 236 b) N = 234 c) N = 236</p> <p>Studienteilnehmer mit der PDGFRA-D842V-Mutation</p> <p><u>Gesamt</u> a) N = 13 b) N = 13 c) N = 13</p> <p><u>Nach Behandlungsgruppe</u></p> <p><u>Avapritinib</u> a) N = 7 b) N = 7 c) N = 7</p> <p><u>Regorafenib</u> a) N = 6 b) N = 6 c) N = 6</p>
13b	<p>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</p>	<p>Beschreibung der verlorenen und ausgeschlossenen Patientinnen erfolgte anhand der ITT-Population und für die Studienteilnehmer mit der PDGFRA-D842V-Mutation</p> <p>Studienteilnehmer in der ITT-Population</p> <p><u>Avapritinib (N = 240)</u></p> <p><i>Abbruch der Behandlung (N = 171)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verweigerung der Behandlung (N = 3) • Widerruf des Einverständnisses (N = 6) • Schwangerschaft (N = 0) • UE (N = 30) <ul style="list-style-type: none"> ○ Bezogen auf UE (N = 20) • Krankheitsprogression (bestätigt durch klinische Bewertung) (N = 102) • Klinische Progression (N = 17) • Protokollabweichung (N = 0) • Prüfarzt-Entscheidung (N = 4) • Lost to Follow-up (N = 3) • Administrativ / Andere Gründe (N = 6) • Sponsor-Entscheidung (N = 0)

		<p><i>Abbruch der Studie (N = 83)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Widerruf des Einverständnisses (N = 17) • Tod (N = 57) • Lost to Follow-up (N = 5) • Administrativ / Andere Gründe (N = 4) • Sponsor-Entscheidung (N = 0) <p><u>Regorafenib (N = 236)</u></p> <p><i>Abbruch der Behandlung (N = 140)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verweigerung der Behandlung (N = 1) • Widerruf des Einverständnisses (N = 1) • Schwangerschaft (N = 0) • UE (N = 23) <ul style="list-style-type: none"> ○ Bezogen auf UE (N = 13) • Krankheitsprogression (bestätigt durch klinische Bewertung) (N = 101) • Klinische Progression (N = 5) • Protokollabweichung (N = 0) • Prüfarzt-Entscheidung (N = 5) • Lost to Follow-up (N = 1) • Administrativ / Andere Gründe (N = 3) • Sponsor-Entscheidung (N = 0) <p><i>Abbruch der Studie (N = 68)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Widerruf des Einverständnisses (N = 7) • Tod (N = 57) • Lost to Follow-up (N = 2) • Administrativ / Andere Gründe (N = 2) • Sponsor-Entscheidung (N = 0) <p>Studienteilnehmer mit der PDGFRA-D842V-Mutation</p> <p><u>Avapritinib (N = 7)</u></p> <p><i>Abbruch der Behandlung (N = 1)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verweigerung der Behandlung (N = 0) • Widerruf des Einverständnisses (N = 0) • Schwangerschaft (N = 0) • UE (N = 0) <ul style="list-style-type: none"> ○ Bezogen auf UE (N = 0) • Krankheitsprogression (bestätigt durch klinische Bewertung) (N = 1) • Klinische Progression (N = 0) • Protokollabweichung (N = 0) • Prüfarzt-Entscheidung (N = 0) • Lost to Follow-up (N = 0) • Administrativ / Andere Gründe (N = 0) • Sponsor-Entscheidung (N = 0) <p><i>Abbruch der Studie (N = 0)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Widerruf des Einverständnisses (N = 0)
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Tod (N = 0) • Lost to Follow-up (N = 0) • Administrativ / Andere Gründe (N = 0) • Sponsor-Entscheidung (N = 0) <p><u>Regorafenib (N = 6)</u></p> <p><i>Abbruch der Behandlung (N = 5)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verweigerung der Behandlung (N = 0) • Widerruf des Einverständnisses (N = 0) • Schwangerschaft (N = 0) • UE (N = 2) <ul style="list-style-type: none"> ○ Bezogen auf UE (N = 0) • Krankheitsprogression (bestätigt durch klinische Bewertung) (N = 2) • Klinische Progression (N = 1) • Protokollabweichung (N = 0) • Prüfarzt-Entscheidung (N = 0) • Lost to Follow-up (N = 0) • Administrativ / Andere Gründe (N = 0) • Sponsor-Entscheidung (N = 0) <p><i>Abbruch der Studie (N = 3)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Widerruf des Einverständnisses (N = 1) • Tod (N = 2) • Lost to Follow-up (N = 0) • Administrativ / Andere Gründe (N = 0) • Sponsor-Entscheidung (N = 0)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> • Beginn der Studie / erster Patient: 26. März 2018 • Interim-Datenschnitt vom 9. März 2020 • geplantes Studienende April 2023
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010. Quelle: VOYAGER (BLU-285-1303): Studienprotokoll (5) Statistischer Analyseplan (28). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

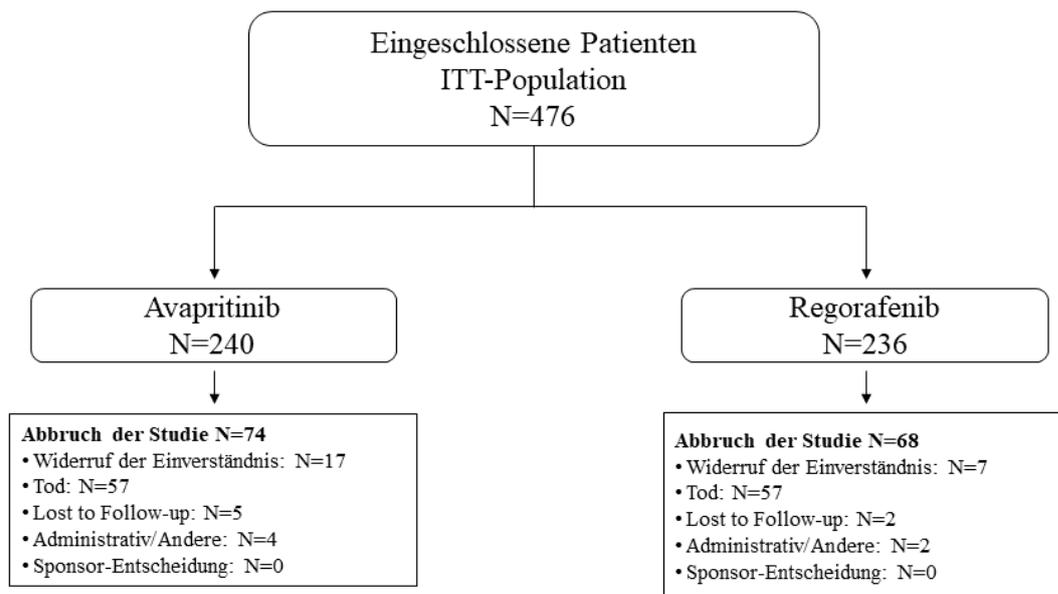


Abbildung 4-22: Patientenfluss der VOYAGER-Studie für die ITT-Population

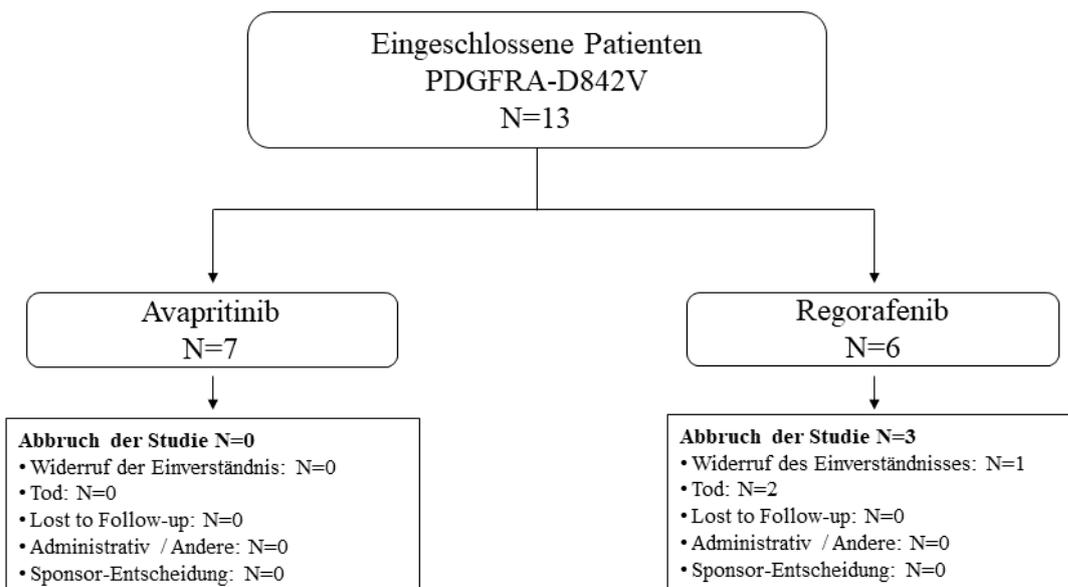


Abbildung 4-23: Patientenfluss der NAVIGATOR-Studie für Patienten mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)

Tabelle 4-150 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie BLU-285-1105 (CS3007-101, NCT04254939) nach TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienziel	
1	Titel, Zusammenfassung	<p>Titel: Eine Phase-I/II-Studie zu Avapritinib bei chinesischen Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST).</p> <p>Zusammenfassung: Untersuchung der Sicherheit, Pharmakokinetik und klinischen Wirksamkeit des Tyrosinkinase-Inhibitors Avapritinib bei chinesischen Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST.</p> <p>Die Studie besteht aus zwei Teilen: einer Dosisescalationsphase (Teil I) und Erweiterungsphase (Teil 2).</p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	<p>Wissenschaftlicher Hintergrund</p> <p>GIST sind seltene Sarkome, die aus den Cajal Zellen entstehen und im gesamten Gastrointestinaltrakt auftreten können. Ihr Anteil an allen bösartigen gastrointestinalen Tumoren beträgt etwa 0,1 - 3,0 %. Für China liegen nur begrenzte klinisch-epidemiologische Daten vor, die eine Inzidenz von etwa 4,3 - 21,1 / Millionen Einwohner beschreiben.</p> <p>Ungefähr 90 % der GIST werden durch krebsauslösende Mutationen des KIT-Gens (ca. 75 - 80 %) oder des PDGFRA-Gens (ca. 5 - 10 %) verursacht. Bei der PDGFRA-Mutation wird an der Aminosäureposition 842 Valin (V) durch Asparaginsäure (D) substituiert (D842V). Die PDGFRA-D842V-Mutation ist bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST laut Literatur bei ca. 1 bis 6 % aller GIST beschrieben und entspricht dem Anwendungsgebiet von Avapritinib. Daher liegt der Fokus im Folgenden auf dieser Mutation.</p> <p>Bisher ist kein Arzneimittel für die Behandlung von Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST und dem Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation, unabhängig von der Vortherapie zugelassen. Patienten mit einer PDFRA-D842V-Mutation sprechen nicht auf eine Therapie mit den derzeit verfügbaren Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) an, da diese nicht an den mutierten Tyrosinkinase-Rezeptor in der aktiven Konformation binden können.</p> <p>Avapritinib (auch als BLU-285 bekannt) ist ein potenter und selektiver Typ-I-Kinase Inhibitor, der krebsauslösende KIT/PDGFRA-Mutationen wirksam hemmen kann, indem er an die aktive Konformation des Tyrosinkinase-Rezeptors binden kann.</p> <p>Rationale zum Studiendesign</p> <p>Bei der Studie BLU-285-1105 handelt es sich um eine chinesische Brückenstudie zu der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101). In der Studie BLU-285-1105 wird die Sicherheit, Pharmakokinetik und klinische Wirksamkeit von Avapritinib bei</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>chinesischen GIST-Patienten untersucht. Es ist eine offene, multizentrische, Phase-I/II-Studie.</p> <p>In der NAVIGATOR-Studie wurde festgestellt, dass die Sicherheitsmerkmale der asiatischen Untergruppe mit denen der Allgemeinbevölkerung vergleichbar sind. Allerdings wurde, um die Sicherheit der Studienteilnehmer zu gewährleisten, in der Studie BLU-285-1105 eine Anfangsdosis von 200 mg oral einmal täglich in der Phase-I-Studie verwendet, um die Sicherheit, Pharmakokinetik und vorläufige klinische Aktivität bei inoperablen oder metastasierenden chinesischen GIST-Patienten zu untersuchen.</p> <p>Die Studie BLU-285-1105 besteht aus zwei Teilen. Die Dosisescalationsphase (Teil 1) dient dazu, die „Maximum Tolerated Dose“ (MTD) und die „Recommended Phase-II Dose“ (RP2D) für die chinesischen GIST-Patienten zu bestimmen. In der Erweiterungsphase (Teil 2) wird die Sicherheit, Verträglichkeit und klinische Wirksamkeit von Avapritinib bezüglich der MTD/RP2D weiter beurteilt.</p>
	Methoden	
3	Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, <i>sampling</i> Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Patienten, die die folgenden Kriterien erfüllen, können an der Studie BLU-285-1105 teilnehmen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Patient ist ≥ 18 Jahre alt. 2. Der Patient oder ein Erziehungsberechtigter erteilt, sofern dies von den örtlichen Aufsichtsbehörden gestattet wird, die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie. 3. Für die <u>Dosisescalationsphase (Teil 1)</u> muss der Patient eine histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines inoperablen GIST besitzen. Patienten mit inoperablen GIST müssen an einer fortschreitenden Erkrankung nach der Behandlung mit Imatinib und mindestens einem weiteren TKI leiden, oder müssen intolerant gegenüber der Standardtherapie sein oder eine D842V-Mutation im PDGFRA-Gen aufweisen. 4. Für die <u>Erweiterungsphase (Teil 2)</u>: <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe 1: Chinesische GIST-Patienten mit einer inoperablen GIST, die die D842V-Mutation im PDGFRA-Gen aufweisen. • Gruppe 2: Chinesische Patienten mit einer inoperablen GIST in Drittlinie, Viertlinie oder einer höheren Behandlungslinie, die eine fortschreitende Erkrankung nach Standardtherapien aufweisen und/oder intolerant gegenüber Standardtherapien sind und keine D842V-Mutation im PDGFRA-Gen aufweisen. <p>Dazu müssen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten in der Drittlinie ein Fortschreiten der Erkrankung oder eine Intoleranz nach der Behandlung mit Imatinib und Sunitinib aufweisen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten in der Viertlinie ein Fortschreiten der Erkrankung oder eine Intoleranz nach der Behandlung mit Imatinib, Sunitinib und Regorafenib aufweisen ○ Alle Patienten eine radiologisch bestätigte Diagnose einer fortschreitenden Erkrankung aufweisen. <p>Die PDGFRA-Mutation wurde durch eine lokale oder zentrale Bewertung in einer archivierten Gewebeprobe oder einer neuen Tumorbiopsie identifiziert, die vor der Behandlung mit BLU-285 entnommen wurde.</p> <p>5. Die Patienten müssen mindestens eine messbare Läsion gemäß „modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“ (mRECIST) 1.1-Kriterien für Patienten mit GIST besitzen.</p> <p>6. Für die Phase-II-Studie müssen die Tumorproben (aus einer archivierten Gewebeprobe oder einer neuen Tumorbiopsie) für die retrospektive Analyse der PDGFRA-Genmutationen dem Zentrallabor zur Verfügung gestellt werden. Für die Phase-I-Studie ist das optional.</p> <p>7. Der Patient hat einen ECOG-PS von 0 – 1.</p> <p>Ausschlusskriterien: Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllen, können nicht an der Studie BLU-285-1105 teilnehmen:</p> <p>1. Bei dem Patient tritt innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis des Studienarzneimittels folgendes auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ALT und AST sind > 3-fach über der ULN erhöht, wenn keine Lebermetastasen vorliegen; > 5-fach über ULN bei dem Vorhandensein von Lebermetastasen • Gesamtbilirubin ist > 1,5-fach über ULN; > 3-fach über ULN gemeinsam mit direktem Bilirubin > 1,5-fach über ULN bei dem Vorhandensein eines Gilbert-Syndroms • eine geschätzte (Cockcroft-Gault-Formel) oder eine gemessene Kreatinin-Clearance < 40 ml/min • Anzahl an Thrombozyten ist < $90 \times 10^9/l$ • die absolute Anzahl an neutrophilen Granulozyten ist < $1,0 \times 10^9/l$ • ein Hämoglobin-Wert von < 9 g/dl. Transfusionen und Erythropoetin können verwendet werden um einen Hämoglobinwert von mindestens 9 g/dl zu erreichen, müssen jedoch mindestens zwei Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments verabreicht worden sein. <p>Hinweis: Patienten können aufgenommen werden, wenn das Einschlusskriterium bei einer erneuten Untersuchung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments erfüllt ist.</p> <p>2. Der Patient erhielt ein früheres Krebs-Medikament (antineoplastische Medikamente) einschließlich pflanzlicher</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und proprietärer chinesischer Medikamente mit Anti-Tumor-Indikationen, mit weniger als fünf Halbwertszeiten oder 14 Tage (je nachdem welcher Zeitraum kürzer ist) vor der ersten Dosis des Studienmedikaments.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Der Patient hat innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments neutrophile Wachstumsfaktoren erhalten. 4. Der Patient hat eine Behandlung mit einem potenten Inhibitor von Cytochrom P450 3A4 oder ein starkes oder intermediäres Induktionsmittel erhalten oder der Patient muss diese Medikamente oder Nahrungsmittel während des Verlaufs der Studie weiterverwenden. 5. Der Patient hat innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments einen größeren chirurgischen Eingriff (kleinere chirurgische Eingriffe wie die Platzierung eines zentralen Venenkatheters, eine Tumornadelbiopsie und die Platzierung einer Ernährungssonde werden nicht als größere chirurgische Eingriffe angesehen). 6. Der Patient litt in der Vergangenheit an einer anderen Malignität, wobei die Diagnose innerhalb eines Jahres vor der ersten Dosis des Studienmedikaments gestellt wurde oder eine Therapie erforderlich war. Die folgenden Fälle sind von der 1-Jahres-Beschränkung ausgenommen: vollständig resezierte Basalzell- und Plattenepithelkarzinome (Hautkrebs), kurativ behandelte lokalisierter Prostatakrebs und vollständig reseziertes Karzinom in situ (unabhängig von dem Ort des Karzinoms). 7. Der Patient hat ein QT-Intervall, das mit der Friderica-Formel (QTcF) auf > 450 Millisekunden korrigiert wurde. 8. Der Patient hat in der Anamnese eine Anfallserkrankung (z. B. Epilepsie) oder die Notwendigkeit einer Medikation gegen Anfälle. 9. Der Patient hatte in der Vergangenheit eine zerebrovaskuläre Insuffizienz oder einen vorübergehenden ischämischen Anfall innerhalb eines Jahres vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. 10. Der Patient hat ein bekanntes Risiko für intrakranielle Blutungen, wie z. B. ein Gehirnaneurysma oder eine Subdural- oder Subarachnoidalblutung in der Anamnese. 11. Der Patient hat eine primäre Hirntumorerkrankung oder Metastasen im Gehirn. 12. Der Patient leidet an einer klinisch signifikanten, unkontrollierten Herz-Kreislauf-Erkrankung, einschließlich einer Herzinsuffizienz der Klasse II, III oder IV gemäß der New York Heart Association- Klassifikation, einem Myokardinfarkt oder einer instabilen Angina pectoris innerhalb der letzten sechs Monate oder an einer schlecht kontrollierbaren Hypertonie. 13. Der Patient hat eine der folgenden Virusinfektionen:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patienten, bei denen eine Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) und/oder ein erworbenes Immunschwächesyndrom diagnostiziert wurde. Patienten, die mit einem HIV-Nachweis zur Feststellung des HIV-Infektionszustandes nicht einverstanden sind, werden nicht in die Studie aufgenommen. • Patienten, bei denen Hepatitis B oder Hepatitis C diagnostiziert wurde, sollen nur aufgenommen werden, nachdem aktive Hepatitis B oder behandlungsbedürftige Hepatitis C ausgeschlossen wurden. <p>14. Der Patient ist nicht bereit oder nicht in der Lage, geplante Besuche, Arzneimittelverabreichungspläne, Labortests oder andere Studienverfahren und Studienbeschränkungen einzuhalten.</p> <p>15. Frauen, die nicht bereit sind -wenn nicht postmenopausal oder chirurgisch steril- auf Geschlechtsverkehr zu verzichten oder während der Dauer der Verabreichung des Prüfpräparats und mindestens 30 Tage nach der letzten Dosis des Prüfpräparats eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden. Männer, die vom Zeitpunkt der ersten Dosis des Studienmedikaments bis mindestens 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments nicht bereit sind, wenn nicht chirurgisch sterilisiert, auf Geschlechtsverkehr zu verzichten oder hochwirksame empfängnisverhütende Maßnahmen anzuwenden.</p> <p>16. Schwangere mit einer bestätigten Schwangerschaft durch einen β-hCG Schwangerschaftstest im Serum, dessen Ergebnis mit dem Ergebnis übereinstimmt, das innerhalb von sieben Tagen vor der ersten Dosis des Prüfpräparats vorlag. Frauen mit β-hCG-Werten, die innerhalb des Bereichs für eine Schwangerschaft liegen, aber nicht schwanger sind (falsch-positive Ergebnisse), können mit schriftlicher Zustimmung des Sponsors nach Ausschluss der Schwangerschaft eingeschlossen werden. Frauen, die nicht im gebärfähigen Alter sind (Postmenopausal, Hysterektomie, bilaterale Salpingektomie oder bilaterale Oophorektomie) benötigen keinen Serum-β-hCG-Schwangerschaftstest.</p> <p>17. Frauen, die stillen.</p> <p>18. Der Patient leidet unter einer vorherigen oder anhaltenden klinisch signifikanten Krankheit, einem medizinischen Zustand, einer Operationsanamnese, einem körperlichen Befund oder einer Laboranomalie, die nach Ansicht des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten, die Resorption, Verteilung, den Metabolismus oder die Ausscheidung des Studienmedikamentes verändern könnte oder die Beurteilung der Studienergebnisse beeinträchtigen könnte.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienorte: Die Studie wurde in 16 Studienzentren in China durchgeführt, wobei allerdings bisher nur in 12 Studienzentren Patienten aufgenommen wurden.</p> <p>Rekrutierung zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 31. März 2020: Screening: 58 Studienteilnehmer Screening Failure: 7 Studienteilnehmer Screening andauernd: 1 Studienteilnehmer Studienteilnehmer, die mit Avapritinib behandelt wurden: 50 Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teil I: Dosisescalationsphase: 12 Studienteilnehmer (6 Studienteilnehmer erhielten 200 mg Avapritinib und 6 Studienteilnehmer erhielten 300 mg Avapritinib) • Teil II: Expansionsstudie: 38 Studienteilnehmer (10 Studienteilnehmer in Gruppe 1 und 28 Studienteilnehmer in Gruppe 2) <p>Studienaufbau: Screening: Nach der Einverständniserklärung nehmen alle Patienten innerhalb von 28 Tagen (vier Wochen) vor der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments an einem Screening teil. Hier wurde bei jedem Studienteilnehmer die Eignung zur Studienteilnahme anhand von der medizinischen Anamnese und physischen Konstitution beurteilt. Die Studie besteht aus zwei Studienphasen, der Dosisescalationsphase und der Expansionsstudie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teil 1: Dosisescalationsphase: Die Dosisescalationsphase zielt darauf ab, die Sicherheit und die Pharmakokinetik von Avapritinib bei chinesischen Probanden mit GIST zu untersuchen, und um die RP2D von Avapritinib bei chinesischen Probanden zu bestimmen. • Teil 2: Expansionsstudie In der Expansionsstudie erfolgt eine vollständige Bewertung der Sicherheit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Wirksamkeit von Avapritinib.
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Darreichungsform: Avapritinib wird als Tablette mit sofortiger Wirkstofffreisetzung verabreicht. Es ist eine runde, weiße Filmtablette, mit einer Dosierung von 100 mg.</p> <p>Art der Verabreichung: Avapritinib wird oral verabreicht.</p> <p>Dosierungsschema: Die Studienteilnehmer nahmen Avapritinib täglich morgens in kontinuierlichen 28-Tage-Zyklen ein, ohne Ruhephasen zwischen den Behandlungszyklen (vom ersten Tag (D1) bis zum 28. Tag (D28)). Den Studienteilnehmern in der Dosisescalationsphase (Teil 1 der Studie) wurde zudem fünf Tage (D- 5) vor Beginn der Behandlung eine Einzeldosis Avapritinib verabreicht</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(entsprechend der Kohorte in die der Studienteilnehmer eingeschlossen wurde (200 mg oder 300 mg), keine Verabreichung von D-4 bis D-1), um die Pharmakokinetik von Avapritinib zu untersuchen.</p> <p>Die Patienten sollten jede Dosis Avapritinib mit einem Glas Wasser (mindestens 250 ml) auf nüchternen Magen einnehmen. Zwei Stunden vor und bis eine Stunde nach der Einnahme des Studienmedikaments sollte keine Nahrung eingenommen werden. Die Studienteilnehmer sollten ihre tägliche Dosis des Studienmedikaments jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit einnehmen. Die Kapseln sollten ganz geschluckt und nicht zerkaut werden. Darüber hinaus sollte die Einnahme eines Säureblockers drei Stunden vor oder nach der Verabreichung von Avapritinib vermieden werden.</p> <p>Wenn der Studienteilnehmer die Morgendosis vergessen hat, sollte er/sie die Einnahme bis 16:00 Uhr am selben Tag nachholen. Wenn die Einnahme nicht bis 16:00 Uhr nachgeholt wurde, sollte die Dosis ausgelassen werden und der Studienteilnehmer sollte die Behandlung erst am nächsten Morgen wieder aufnehmen. Wenn ein Patient während oder nach der Einnahme von Avapritinib erbrach, war eine erneute Dosierung bis zur nächsten Einnahme nicht erlaubt.</p> <p>Teil 1 – Dosisescalationsphase:</p> <p>Die Patienten erhielten in der Dosisescalationsphase folgende Dosierungen von Avapritinib in einem standardisierten 3+3 Dosisescalationsdesign:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 200 mg • 300 mg <p>In jede Kohorte werden 3 – 6 Studienteilnehmer eingeschlossen. Avapritinib wird oral mit einer Anfangsdosis von 200 mg verabreicht. Ein Zyklus besteht aus 28 aufeinander folgenden Tagen (4 Wochen). Nachdem mindestens drei auswertbare Studienteilnehmer aus der ersten Kohorte den ersten Zyklus abgeschlossen haben (Beobachtung der DLT für 28 Tage), wird die DLT auf der Grundlage der Sicherheitsdaten ausgewertet. Wenn eine DLT bei einem Drittel der Studienteilnehmer oder mehr auftritt, wird basierend auf den verfügbaren Sicherheits- und PK-Daten bewertet, ob die restlichen Studienteilnehmer in der Kohorte den ersten Zyklus vervollständigen, ob weitere 3 – 6 Studienteilnehmer in die Dosisgruppe aufgenommen werden oder ob die Dosisescalation abgebrochen wird. Wenn eine DLT bei < 1/3 der Studienteilnehmer auftritt, wird basierend auf den verfügbaren Sicherheits- und PK-Daten bewertet, ob die Avapritinib Dosis auf 300 mg oral erhöht werden kann.</p> <p>Nachdem die Dosis auf 300 mg oral erhöht wurde, werden die restlichen Studienteilnehmer in der 200 mg Kohorte weiterhin überwacht: Wenn eine DLT bei $\geq 1/3$ der Studienteilnehmer auftritt, wird basierend auf den verfügbaren Sicherheits- und PK-Daten bewertet, ob die Dosis in der 300 mg Kohorte angepasst wird, ob weitere Studienteilnehmer in die 200 mg Kohorte</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation									
		<p>aufgenommen werden oder ob die Dosisescalation abgebrochen wird.</p> <p>Dosisescalationsprotokoll:</p> <table border="1" data-bbox="691 392 1386 573"> <thead> <tr> <th data-bbox="691 392 842 472">Kohorte</th> <th data-bbox="842 392 1090 472">Tägliche Avapritinib Dosis</th> <th data-bbox="1090 392 1386 472">Anzahl der Studienteilnehmer</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="691 472 842 521">1</td> <td data-bbox="842 472 1090 521">200 mg oral</td> <td data-bbox="1090 472 1386 521">3 - 6</td> </tr> <tr> <td data-bbox="691 521 842 573">2</td> <td data-bbox="842 521 1090 573">300 mg oral</td> <td data-bbox="1090 521 1386 573">3 - 6</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wenn der medizinische Monitor der Meinung ist, dass 300 mg Avapritinib mit dem besten medizinischen Nutzen für die Studienteilnehmer übereinstimmt, kann die Dosis der 200 mg Kohorte auf 300 mg erhöht werden, wenn zusätzlich die folgenden Kriterien erfüllt sind und die Studienteilnehmer umfassend informiert werden:</p> <ul data-bbox="691 790 1321 1099" style="list-style-type: none"> • die Studienteilnehmer erhielten mindestens 4 Zyklen Avapritinib, • es traten keine behandlungsbezogenen unerwünschten Ereignisse CTCAE Grad ≥ 3 auf (es sei denn, das unerwünschte Ereignis ist zu Grad 1 oder weniger abgeklungen) und • es traten keine UE CTCAE Grad ≥ 2 kognitive oder emotionale Effekte oder unerwünschte intrakranielle Blutungsereignisse auf. <p>Teil 2 – Erweiterungsphase:</p> <p>Nach Abschluss der Dosisescalationsphase – in der keine DLT auftrat, wurde die RP2D für die Erweiterungsphase auf 300 mg Avapritinib einmal täglich oral festgelegt. Mit dem Datenschnitt vom 31. März 2020 wurde die RP2D von 300 mg bestätigt.</p> <p>Die Studienteilnehmer, die die Einschlusskriterien erfüllen, wurden für eine Behandlung mit Avapritinib in die Erweiterungsphase eingeschlossen:</p> <ul data-bbox="691 1406 1369 1641" style="list-style-type: none"> • Gruppe 1: chinesische Patienten mit inoperabler GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen. • Gruppe 2: chinesische Patienten mit inoperabler GIST, die sich in der Drittlinie, Viertlinie oder einer höheren Behandlungslinie befinden ohne die PDGFRA-D842V-Mutation, die eine Intoleranz oder ein Fortschreiten unter der Standardtherapie aufweisen. <p>Dosisanpassungen können wie folgt erfolgen:</p> <ul data-bbox="691 1697 1369 1915" style="list-style-type: none"> • Die Dosisreduktionen sind von der klinischen Verfassung der Studienteilnehmer abhängig. Bei der Reduktion der Dosierung sollten die Prüfarzte die Dosisreduktionsrichtlinien befolgen. UE werden nach NCI CTCAE Version 5.0 eingestuft. Eine Dosisreduktion von weniger als 100 mg pro Tag sind nicht erlaubt. Wenn die UE abklingen, kann eine erneute 	Kohorte	Tägliche Avapritinib Dosis	Anzahl der Studienteilnehmer	1	200 mg oral	3 - 6	2	300 mg oral	3 - 6
Kohorte	Tägliche Avapritinib Dosis	Anzahl der Studienteilnehmer									
1	200 mg oral	3 - 6									
2	300 mg oral	3 - 6									

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dosiserhöhung erfolgen (von 100 mg täglich zu 200 mg täglich zu 300 mg täglich).</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Dosis kann bei Intoxikationen für bis zu 56 Tage (8 Wochen) unterbrochen werden. Wenn eine studienmedikamentenbedingte Toxizität nach einer Dosisunterbrechung nicht zu \leq Grad 2 oder zur Baseline abgeklungen ist, muss die Behandlung in der Regel abgebrochen werden, es sei denn, die Wiederaufnahme der Behandlung wird nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor als bestes medizinisches Interesse des Studienteilnehmers betrachtet und dies wird schriftlich dokumentiert. <p>Eine zeitweilige Unterbrechung der Therapie (bis zu zwei Wochen) sind erlaubt, wenn die Unterbrechung zu Beispiel aufgrund einer Operation oder eines Eingriffs erforderlich ist. Avapritinib sollte 48 Stunden vor dem Eingriff abgesetzt und 48 Stunden nach dem Ende des Eingriffs wieder aufgenommen werden.</p> <p>Follow-up-Phase:</p> <p>Es findet eine End-of-Treatment Visite mindestens 14 Tage (\pm 7 Tage) nach der letzten Einnahme des Studienmedikaments statt.</p> <p>Danach sollten Studienteilnehmer, die die Behandlung vor dem Fortschreiten der Erkrankung abgebrochen haben, etwa alle drei Monate nachbeobachtet werden, um den Zustand, die nachfolgende antineoplastische Therapie und das Überleben bis zum Fortschreiten der Erkrankung, Verlust des Follow-up, bis der Proband eine neue antineoplastische Therapie erhält, bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder bis zum Abbruch der Studie durch die Sponsoren beurteilen zu können.</p>
5	Spezifisches Studienziel	Die chinesische Brückenstudie, die aus einer Dosisescalationsphase und einer Expansionsstudie besteht, wurde konzipiert, um die Sicherheit, Wirksamkeit, Pharmakokinetik und die Anti-Tumor-Aktivität von Avapritinib bei chinesischen Patienten mit fortgeschrittener GIST zu untersuchen.
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Primäre Endpunkte:</p> <p><u>Dosisescalationsphase (Teil 1)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RP2D von Avapritinib Inzidenz und Charakteristika der DLT von Avapritinib Sicherheit: Inzidenz und Schweregrad von Nebenwirkungen und schwerwiegender Nebenwirkungen einschließlich Veränderungen der Laborwerte, Vitalparameter und EKG <p><u>Erweiterungsphase (Teil 2):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Gesamtansprechrage, die von der zentralen Radiologie gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien bewertet wurde <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pharmakokinetik-Parameter von Avapritinib: Maximale Plasma-Wirkstoffkonzentration (C_{max}), Zeit bis zur

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>maximalen Plasma-Wirkstoffkonzentration (T_{max}), Zeit der letzten quantifizierbaren Plasma-Wirkstoffkonzentration (T_{last}), Fläche unter der Plasmakonzentration versus der Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0 bis 24 Stunden nach der Verabreichung (AUC_{0-24}), Plasma-Wirkstoffkonzentration 24 Stunden nach der Verabreichung (C_{24}), scheinbares Verteilungsvolumen („apparent volume of distribution“, V_z/F), terminale Eliminationshalbwertszeit (terminal elimination half-life, $t_{1/2}$), scheinbare orale Clearance („apparent oral clearance“, CL/F), Akkumulationsverhältnis (R)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrage, die vom Prüfarzt gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien bewertet wurde • Dauer des Ansprechens, progressionsfreies Überleben, Rate des klinischen Nutzens (CR + PR + SD, die ≥ 4 Zyklen nach der ersten Dosis des Studienmedikaments anhalten) und von der zentralen Radiologie gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien bewertet wurden • Gesamtüberleben (Rate des Gesamtüberlebens nach 12 und 18 Monaten) <p><u>Dosiseskalationsphase (Teil 1)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrage, die von der zentralen Radiologie gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien bewertet wurde <p><u>Erweiterungsphase (Teil 2):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit: Inzidenz und Schweregrad von Nebenwirkungen und schwerwiegender Nebenwirkungen einschließlich Veränderungen der Laborwerte, Vitalparameter und EKG <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Gesamtansprechrage, die von der zentralen Radiologie gemäß der Choi-Kriterien bewertet wurde <p>Sicherheitsbezogene Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jegliche UE • jegliche SUE • UE CTCAE ≥ 3 • DLT • UE, die zum dauerhaften Abbruch der Studie führen • UE, die zur Unterbrechung der Einnahme des Studienmedikaments führen • UE, die zur Reduktion der Einnahme des Studienmedikaments führen • UE von besonderem Interesse • SUE von besonderem Interesse • UE von besonderem Interesse, die zum dauerhaften Abbruch der Studie führten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<p>Fallzahlbestimmung:</p> <p><u>Dosiseskalationsphase (Teil 1):</u></p> <p>Die Fallzahlbestimmung ist von dem beobachteten Sicherheitsprofil abhängig, welches die Anzahl der Studienteilnehmer pro Kohorte bestimmt. Das beobachtete Sicherheitsprofil bestimmt auch die Anzahl der Dosiserhöhungen, die nötig sind, um die MTD und die RP2D zu bestimmen. Es wird erwartet, dass ungefähr 9 - 12 Studienteilnehmer in die Phase-I-Studie eingeschlossen werden.</p> <p><u>Erweiterungsstudie (Teil 2):</u></p> <p>Die Stichprobengrößenberechnung erfolgte unter Berücksichtigung der exakten 95 %-KI des Gesamtansprechens. Die Angaben werden für die jeweilige Gruppe basierend auf dem Mutationsstatus und der TKI-Vorthherapie dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe 1: Die Ansprechrate und das exakte 95 %-KI wurden für eine Stichprobengröße von 25 Studienteilnehmer, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, ermittelt. • Gruppe 2: Die Ansprechrate und das exakte 95 %-KI wurden für eine Stichprobengröße von 30 Studienteilnehmer, die nicht die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen und sich in der Viertlinie befinden, ermittelt. <p>Interimsanalyse:</p> <p>Die Interimsanalyse fand am 31. März 2020 statt, um die Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit zu untersuchen.</p> <p>Abbruchregeln:</p> <p>Die Studienteilnehmer konnten jederzeit und aus beliebigen Gründen von der Studie zurücktreten oder zum Abbruch der Studie aufgefordert werden durch folgende Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Widerruf der Einverständniserklärung • Tod • Lost to Follow-up <p>Wenn der Patient die Behandlung mit dem Studienmedikament abgebrochen hat oder nicht an der Follow-up-Phase teilgenommen hat, wurden die Gründe für den Abbruch festgehalten.</p>
8	<p>Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung)</p> <p>Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</p>	<p>Es handelte sich um eine offene, einarmige Studie ohne Randomisierung oder Stratifizierung. Alle Patienten wurden mit der Prüfsubstanz Avapritinib behandelt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Verblindung	Es handelte sich um eine offene, einarmige Studie ohne Randomisierung oder Stratifizierung. Alle Patienten wurden mit der Prüfsubstanz Avapritinib behandelt.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Studienteilnehmer
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<p>Populationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Safety Analysis Set: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben. • Dose Determination (DD) Analysis Set: Alle Patienten in der Dosisescalationsphase (Teil 1), die den minimalen Expositionsstandard erfüllen und die die Nachsorge bis Tag 28 (D28) Follow-up Besuch abgeschlossen haben oder die unabhängig von dem Studienmedikament eine dosislimitierende Toxizität erlitten haben. • Efficacy Analysis Set (EAS-Population): Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben und die mindestens eine messbare Zielläsion zur Baseline haben. Für den Fall, dass die Rekrutierung noch andauert, umfasst die Efficacy Population dann die Studienteilnehmer, die mindestens eine Untersuchung nach Behandlungsbeginn erhielten oder die Therapie abgebrochen haben. <p><u>Hinweis:</u> Im Dossier werden laut Anwendungsgebiet von Avapritinib nur Ergebnisse für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, dargestellt.</p> <p>Analyse des primären Endpunkts: Der primäre Wirksamkeitsendpunkt – die Gesamtansprechrage – ist in der Studie definiert als das bestätigte Ansprechen in der Zeit zwischen der ersten Dosis und dem ersten bestätigtem partiellen Ansprechen, dem Tod oder dem ersten Tag der Folgetherapie, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt. Die Gesamtansprechrage wird durch die zentrale Radiologie gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien bewertet. Beschrieben wird die Gesamtansprechrage für die EAS-Population anhand der Anzahl der Ereignisse, die Prozente der Ereignisse und das 95 %-KI basierend auf einer Binominalverteilung (Clopper-Pearson-Intervall).</p> <p>Analyse der sekundären Endpunkte: Insgesamt wurden vier sekundäre Endpunkte definiert.</p> <p>1. <u>Progressionsfreies Überleben</u> Das progressionsfreie Überleben ist definiert als die Zeit von der Einnahme der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • progressionsfreies Überleben bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Sensitivitätsanalyse I: Progressionsfreies Überleben bewertet durch Prüfarzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien <p>Wenn ein Studienteilnehmer kein Ereignis hatte, wird das progressionsfreie Überleben zum Zeitpunkt der letzten gültigen Bewertung, zensiert.</p> <p>Das progressionsfreie Überleben wird unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode beschrieben. Dargestellt wird das mediane progressionsfreie Überleben mit zweiseitigem 95 %-KI sowie dem 25 %-Perzentil und 75 %-Perzentil. Zusätzlich wird die Ereignisrate zu spezifischen Zeitpunkten abgeschätzt. Die Überlebenskurven berechnet mit der Kaplan-Meier-Methode werden präsentiert.</p> <p>2. <u>Dauer des Ansprechens</u></p> <p>Dauer des Ansprechens ist definiert als die Zeit des ersten dokumentierten vollständigen Ansprechens oder partiellen Ansprechens, bis zum Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod durch jeglichen Grund, je nachdem welches Ereignis zuerst aufgetreten ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien • Sensitivitätsanalyse I: Dauer des Ansprechens bewertet durch Prüfarzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien • Sensitivitätsanalyse II: Dauer des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien <p>Studienteilnehmer, die die Kriterien für ein Ansprechen erfüllen und danach ein progressionsfreies Überleben haben, werden zum Zeitpunkt der letzten gültigen Bewertung, zensiert. Wenn keine erneute Bewertung des Ansprechens erfolgte, nachdem bereits ein bestätigtes Ansprechen nachgewiesen wurde, wird der Studienteilnehmer ab dem Tag zensiert, an dem das Ansprechen beobachtet wurde.</p> <p>Die Ergebnisse werden für die EAS-Population dargestellt. Die Dauer des Ansprechens wird unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode beschrieben. Angegeben wird der Anteil an Studienteilnehmern mit einem Ereignis sowie die mediane Dauer des Ansprechens mit zweiseitigem 95 %-KI. Zusätzlich wird die Dauer des Ansprechens zu spezifischen Zeitpunkten abgeschätzt und mit einem 95 %-KI angegeben. Die Ergebnisse werden neben der tabellarischen Darstellung mittels einer Kaplan-Meier-Kurve abgebildet.</p> <p>3. <u>Rate des klinischen Nutzens</u></p> <p>Die Rate des klinischen Nutzens wurde definiert als der Anteil der Studienteilnehmer mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung, die vier Zyklen (16 Wochen) andauert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rate des klinischen Nutzens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Sensitivitätsanalyse I: Rate des klinischen Nutzens bewertet durch Prüfarzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien • Sensitivitätsanalyse II: Rate des klinischen Nutzens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien <p>Die Rate des klinischen Nutzens wird als Häufigkeit, prozentualer Anteil und mit 95 %-KI basierend auf der exakten Binomialverteilung (Clopper-Pearson-Methode) für die EAS-Population dargestellt.</p> <p>4. <u>Gesamtüberleben</u></p> <p>Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum Todeszeitpunkt. Alle Studienteilnehmer, die vor oder am Stichtag der Datenerhebung nicht verstorben sind, werden am letzten Tag – an dem sie als lebend bekannt sind – zensiert. Studienteilnehmer ohne eine Erhebung nach Behandlungsbeginn werden zum Tag der ersten Dosis zensiert.</p> <p>Das Gesamtüberleben wird unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode beschrieben. Dargestellt wird das mediane Gesamtüberleben mit zweiseitigem 95 %-KI. Zusätzlich wird die Überlebensrate zu spezifischen Zeitpunkten (z. B. nach zwölf und 18 Monaten) errechnet.</p> <p>Analyse der sicherheitsbezogenen Endpunkte:</p> <p>Die Sicherheitsdaten wurden, wenn nicht anders spezifiziert, entsprechend der Anfangsdosierung (200 mg, 300 mg, 200/300 mg) für die Safety-Population berechnet und dargestellt. Die Analysen für die MTD und die DLT wurden entsprechend der Anfangsdosierung ohne Gruppierungen zusammengefasst und für alle Dosierungen für Studienteilnehmer in der DD-Population beschrieben.</p> <p>1. <u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>In der Studie BLU-285-1105 sind jegliche UE definiert als UE, die nach der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikament aufgetreten sind, jedes Ereignis das zu Beginn der Studie vorhanden ist, sich aber in der Intensität verschlechtert oder jedes Ereignis, das vor Beginn der Behandlung aufgetreten und wieder abgeklungen ist, aber nach Beginn der Behandlung erneut auftritt.</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse wurden anhand der SOC und den PT des MedDRA kodiert (Version 22.1). Traten mehrere UEs bei einem Studienteilnehmer in derselben PT (SOC) auf, wurde die UE nur einmal mit dem maximalen Schweregrad aufgenommen. Fehlende Informationen zur Schwere, Kausalität oder Outcome wurden nicht imputiert, sondern als „fehlend“ eingestuft. Die Schwere der UE wurden anhand NCI CTCAE, Version 5.0 eingestuft.</p> <p>Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis wurden zusammengefasst. Die folgenden Outputs wurden erstellt:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zusammenfassung der UE • UE nach SOC und PT • SUE nach SOC und PT • UE Grad 3/4/5 nach SOC und PT • UE, die zu einer Unterbrechung der Einnahme des Studienmedikaments führen, unabhängig von der Kausalität nach SOC und PT • UE, die zu einer Verringerung des Studienmedikaments führen, unabhängig von der Kausalität nach SOC und PT • UE, die zu einem dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führen, unabhängig von der Kausalität nach SOC und PT <p>Alle unerwünschten Ereignisse wurden pro Studienteilnehmer gelistet.</p> <p>Eine dosislimitierende Toxizität wurde entsprechend der Dosis und der PT in der DD-Population beschrieben.</p> <p>2. <u>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</u></p> <p>Die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) wurden anhand der Kategorien (kognitive Effekte und intrazerebrale Blutungen) und der relevanten PTs zusammengefasst. Diese wurden basierend auf dem medizinischen Review aller PT in den drei SOC der Störungen des Zentralen Nervensystems, psychiatrische Störungen, Verletzungen und Vergiftungen und verfahrensbedingte Komplikationen ausgewählt. Kriterien der Häufigkeit, Ernsthaftigkeit, Schweregrad, Zusammenhang und medizinische Konzeption wurden verwendet, um die folgenden PT der AESI zu definieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kognitive Effekte, bestehend aus vier PTs: kognitive Störung, Erinnerungsvermögen eingeschränkt, Verwirrheitszustand, Enzephalopathie • intrakranielle Blutungen, bestehend aus drei PTs: intrakranielle Blutung, Hirnblutung, subdurales Hämatom <p>Die folgenden Tabellen wurden nach der AESI Kategorie und den PT dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AESI nach AESI-Kategorie und PT • schwerwiegende AESI nach AESI-Kategorie und PT • AESI nach AESI-Kategorie, PT und CTCAE Grad • AESI, die zu einem dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führen unabhängig von der Kausalität nach PT <p>3. <u>UE, die zum Tod führen</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, wurden während der aktiven Behandlungsphase und innerhalb der 30 Tage nach dem letzten Tag der Einnahme des Studienmedikaments nach SOC und PT zusammengefasst.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Eine Auflistung der verstorbenen Studienteilnehmer, die den Todeszeitpunkt, die Todesursache und die letzte Einnahme des Studienmedikaments beinhaltet, wurde zusammengestellt. Todesfälle bei Behandlung (von der ersten Dosis bis zur letzten +30 Tage) wurden eindeutig markiert.</p> <p>4. <u>Klinische Laboruntersuchungen</u></p> <p>Die Laboruntersuchungen werden für die Safety-Population berechnet. Die Änderungen der quantitativen Laborwerte werden im Vergleich zur Baseline zusammengefasst. Zu jedem Zeitpunkt des Follow-ups werden die klinischen Laborwerte gemäß NCI CTCAE Version 5.0 eingestuft, Shift Tabellen der Laboraten von Baseline bis zum schlechtesten Wert während der Behandlung werden dargestellt. Es wird eine Tabellierung anormalen klinischer Laboratenergebnisse durchgeführt.</p> <p>5. <u>Elektrokardiogramme</u></p> <p>Die Interpretation der EKGs wird für die Safety Population dargestellt. Zur Baseline und zu jedem spezifizierten Follow-up (C1D15, C1 - C4D1, EOT) wird eine Gesamtevaluation der EKG-Ergebnisse wie folgt zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • abnormal und klinisch signifikant • abnormal aber klinisch nicht signifikant • normal <p>Die Ergebnisse des 12-Kanal-EKGs mit einer klinischen Signifikanz werden gelistet.</p> <p>6. <u>ECOG PS</u></p> <p>Die Zusammenfassung und die Änderungen gegenüber Baseline des ECOG-PS wurden für die Safety-Population dargestellt.</p> <p>7. <u>Vitalzeichen</u></p> <p>Die Vitalzeichen (Körpertemperatur, diastolischer Blutdruck, systolischer Blutdruck und Puls) werden zur Baseline dargestellt und ihre Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert werden für die Safety-Population berechnet.</p> <p>Subgruppenanalysen:</p> <p>k. A.</p>
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	<p>Screening:</p> <p>n = 58 Studienteilnehmer</p> <p>n = 7 Studienteilnehmer während des Screenings ausgeschlossen und ein Studienteilnehmer befindet sich noch im Screening</p> <p>Teil 1 – Dosisesskalationsphase:</p> <p>n = 12 Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> • 200 mg: n = 6 Studienteilnehmer • 300 mg: n = 6 Studienteilnehmer <p>Teil 2 – Erweiterungsphase:</p> <p>n = 38 Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe 1: n = 10 Studienteilnehmer • Gruppe 2: n = 28 Studienteilnehmer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hinweis: Im Dossier werden laut Anwendungsgebiet von Avapritinib nur Ergebnisse für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen (Gruppe 1), dargestellt.</p> <p>Gründe für den Ausschluss aus der Studie:</p> <p>Insgesamt brachen 7 von 50 Studienteilnehmern (14 %) die Studie ab. Im Folgenden ist der Anteil der Patienten mit einem Studienabbruch pro Studienphase und Kohorte dargestellt:</p> <p>In der Dosisescalationsphase brachen zwei Studienteilnehmer aus der 200 mg Kohorte und ein Studienteilnehmer aus der 300 mg die Therapie ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosisescalationsphase 200 mg Kohorte (N = 6) <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod: 1 Studienteilnehmer • Dosisescalationsphase 300 mg Kohorte (N = 6) <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod: 2 Studienteilnehmer <p>In der Erweiterungsphase brachen ausschließlich in der Gruppe 2 sechs Studienteilnehmer die Studie ab.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe 1 (N = 10): 0 Studienteilnehmer • Gruppe 2 (N = 28): 6 Studienteilnehmer (21,4 %) <ul style="list-style-type: none"> ○ UE: 1 Studienteilnehmer ○ Progression: 3 Studienteilnehmer ○ Tod: 2 Studienteilnehmer <p>Hinweis: Studienteilnehmer aus der Dosisescalationsphase sind in die Erweiterungsphase übergegangen. Drei der Studienteilnehmer hatten eine PDGFRA-D842V-Mutation.</p>
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	<p>Zeitraum der Studienaufnahme</p> <p>Die Studie hat am 23. August 2020 begonnen. Die Studie ist laufend (Stand März 2020) und die Rekrutierung ist laufend.</p>
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (<i>Baseline</i> Charakteristika)	<p>Safety-Population (n = 50):</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 58,2 (8,61) <p><u>Geschlecht (n (%)):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • weiblich: 14 (28,0 %) • männlich: 30 (72,0 %) <p><u>Ethnizität (n (%)):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Asiatisch: 50 (100,0 %) <p><u>Größe (cm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 167,4 (8,10) <p><u>Gewicht (kg):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 64,71 (12,62)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>BMI (kg/m²):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 23,06 (3,99) <p><u>ECOG-PS (n (%)):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: 11 (22,0 %) • 1: 39 (78,0 %) <p><u>Hinweis:</u> Im Dossier werden laut Anwendungsgebiet von Avapritinib nur Ergebnisse für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, dargestellt. Deshalb erfolgt die Beschreibung der Baseline-Charakteristika anhand der Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation.</p> <p>Safety-Population PDGFRA-D842V-Patienten (n = 13):</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 59,4 (9,14) <p><u>Geschlecht (n (%)):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • weiblich: 6 (46,2) • männlich: 7 (53,8) <p><u>Region (n (%)):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Asien: 13 (100,0 %) <p><u>BMI (kg/m²):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 25,27 (4,904) <p><u>ECOG-PS (n (%)):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: 4 (30,8) • 1: 9 (69,2) <p>Die Beschreibung der Baseline-Charakteristika für die einzelnen Dosierungen ist Abschnitt 4.3.2.3.2 zu entnehmen.</p>
15	Äquivalenz der Gruppen bei <i>Baseline</i> und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei <i>Baseline</i>	Es fand keine Einteilung in Gruppen statt, da es sich um eine einarmige, nicht randomisierte Studie handelt. Alle Patienten erhielten die Prüfsubstanz Avapritinib.
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	Safety-Population: 50 Studienteilnehmer Safety-Population (PDGFRA-D842V): 13 Studienteilnehmer Efficacy-Population (PDGFRA-D842V): 8 Studienteilnehmer
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethode	Ergebnisse: Die Ergebnisse der Wirksamkeit und Sicherheit werden in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.
18	Zusätzliche Analysen	
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	<u>Prozentualer Anzahl an Nebenwirkungen in der Safety-Population (n/N (%)):</u>
		<ul style="list-style-type: none"> • jegliche UE: 49/50 (98,0 %) • schwere UE (CTCAE ≥ 3): 28/50 (56,0 %) • SUE: 14/50 (28,0 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • UE von besonderem Interesse <ul style="list-style-type: none"> ○ kognitive Effekte: 1/50 (2,0 %) ○ Verwirrheitszustände: 1/50 (2,0 %) • UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führen: 1/50 (2,0 %) • Anzahl der Todesfälle: 7/50 (14,0 %) <p><u>Prozentualer Anzahl an Nebenwirkungen in der Safety-Population PDGFRA-D842V-Patienten (n/N (%)):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jegliche UE: 12/13 (92,3 %) • UE CTCAE ≥ 3: 1/13 (7,7 %) • SUE: 0/13 (0,0 %) • UE von besonderem Interesse: 0/13 (0,0 %) • UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führen: 0/13 (0,0 %) • Anzahl der Todesfälle: 0/13 (0,0 %)
	Diskussion	
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	-
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Avapritinib wird in kontinuierlich wiederkehrenden 28 Tage Zyklen angewendet und oral in Form von Tabletten verabreicht. Es kann sowohl im häuslichen Bereich als auch in seltenen Fällen stationär angewendet werden.
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns und fehlender Randomisierung ist das Evidenzlevel gering (Evidenzgrad 4).
<p>a: nach TREND (25)</p> <p>Quelle: BLU-285-1105: Studienprotokoll (7), Studienbericht (6, 22), SAP (29).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

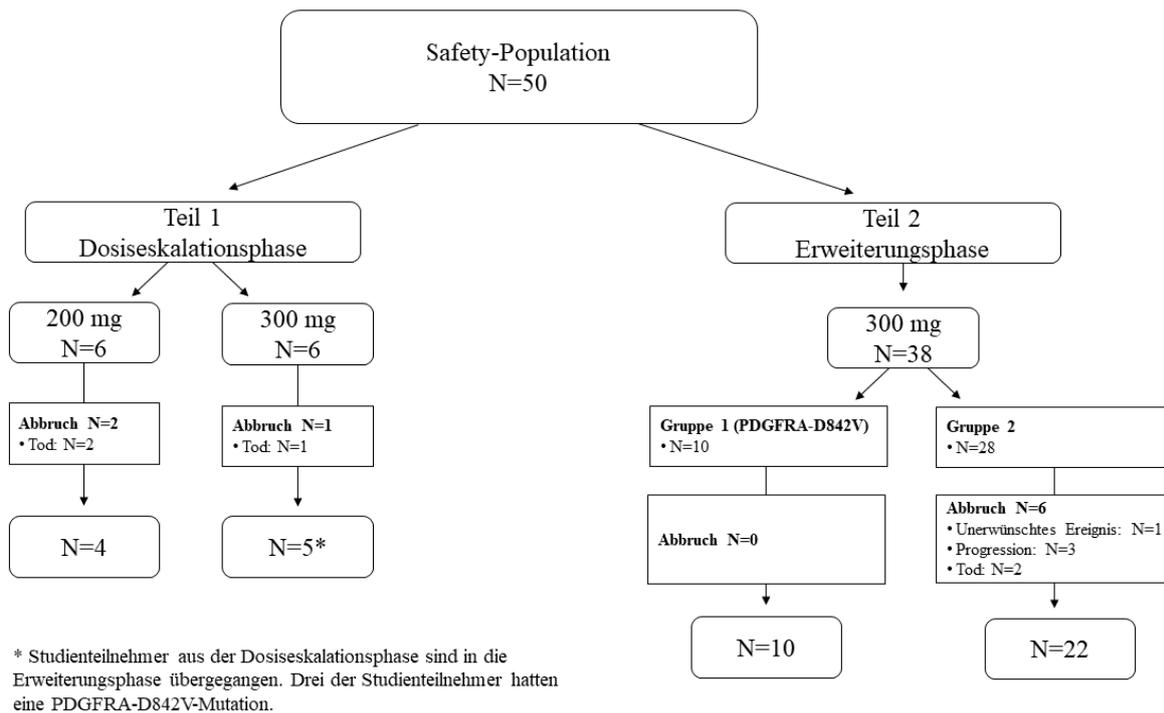


Abbildung 4-24: Patientenfluss der Studie BLU-285-1105 (Safety-Population)

Tabelle 4-151 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie BLU-285-1002 nach TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienziel	
1	Titel, Zusammenfassung	<p>Titel:</p> <p>Eine retrospektive Beobachtungsstudie von Patienten mit PDGFRA-D842 mutierten gastrointestinale Stromatumoren (GIST), die mit Tyrosinkinaseinhibitoren (TKIs) behandelt wurden.</p> <p>Zusammenfassung:</p> <p>Bei der Studie BLU-285-1002 handelt es sich um eine multizentrische, retrospektive Beobachtungsstudie, bei der Daten aus Patientenakten herangezogen wurden, um eine Charakterisierung des natürlichen Krankheitsverlauf bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenen, metastasierten oder rezidivierenden GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation unter vorheriger Behandlung mit TKIs (nicht Avapritinib) zu untersuchen.</p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	<p>Wissenschaftlicher Hintergrund</p> <p>GIST sind eine maligne Erkrankung des Magen-Darm-Trakts, die sich von den interstitiellen Cajal-Zellen aus entwickelt. Sie umfassen ungefähr 0,1 % – 3,0 % aller maligner Tumore des Magen-Darm-Trakts. Für ungefähr 90 % der GIST sind entweder eine Mutation im viralen Onkogen-Homolog (KIT, 75 – 80 %) oder dem homologen PDGFRA (10 – 15 %) verantwortlich. Dabei ist die D842V-Mutation, bei der an der Stelle 842 die Aminosäure Valin durch die Asparaginsäure substituiert wurde (D842V), unter der selten auftretenden PDGFRA-Mutation am häufigsten Vertreten. Auf molekularer Ebene sind zum Zeitpunkt der Diagnose die primären Mutationen im KIT-Gen in Exon 11 (60-70%) sowie Exon 9 (5 – 15 %) häufig, wohingegen bei nur ca. 1 % der Patienten Mutationen im Exon 17 festgestellt werden. Das Voranschreiten einer Erkrankung während einer Behandlung mit einem TKI ist meist mit neuen KIT-Mutationen assoziiert. Die Prävalenz von Mutationen im Exon 17 steigt nach einer Zweitlinien-TKI-Therapie auf ungefähr 95 – 99 %.</p> <p>Derzeit gibt es keine zugelassenen Arzneimittel, die selektiv bei Mutationen im KIT-Gen Exon 17 oder die PDGFRA-D842V-Mutationen wirken. Somit besteht für die GIST, die durch eine dieser Mutationen ausgelöst wurde, ein ungedeckter medizinischer Bedarf. Avapritinib hat in pharmakologischen Studien in vivo und in vitro eine selektive Wirkung gegenüber Mutationen im KIT-Gen Exon 17 und der PDGFRA-D842V-Mutation gezeigt.</p> <p>Rationale:</p> <p>Im Vergleich zu GIST, die durch Mutationen im KIT-Gen verursacht wurden, sind GIST, die durch Mutationen im PDGFRA-Gen verursacht wurden, häufiger im Magen zu finden und häufiger operabel, und besitzen einen langsameren klinischen Verlauf. Allerdings ist aufgrund dieser geringeren Häufigkeit, auch weniger über das klinische Ansprechen von GIST mit dem Vorliegen einer PDGFRA-Mutation bekannt.</p> <p>Klinische Daten legen nahe, dass GIST, die durch die PDGFRA-D842V-Mutation ausgelöst wurden, refraktär gegenüber den derzeit zugelassenen TKIs sind und somit eine schlechte Prognose</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>besitzen. Jedoch ist die Datenlage durch die geringe Prävalenz von rezidivierenden oder metastasierten Patienten mit dieser molekularen Veränderung begrenzt und für Patienten mit GIST und Vorliegen der PDGFRA-D842V liegen in den USA keine Beobachtungsstudien vor.</p> <p>Angesichts dieser begrenzten Datenlage besteht die Notwendigkeit, klinische Ergebnisse von Patienten mit GIST und dem Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation nach systemischer Behandlung mit einem oder mehreren TKI zu bewerten. Die vorliegende Studie dient auch als historische Kontrollgruppe für weitere Wirksamkeitsstudien in dieser Patientenpopulation.</p>
	Methoden	
3	<p>Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]</p>	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Patient ist ≥ 18 Jahre alt zum Zeitpunkt der Diagnose. 2. Der Patienten hat eine GIST Erkrankung, die durch eine D842V-Mutation im PDGFRA-Gen ausgelöst wurde. 3. Der Patient wurde mit einem kommerziell erwerbbaarem TKI gegen lokal fortgeschrittene, metastasierte oder rezidivierende GIST behandelt. 4. Der Patient erhielt die initiale Therapie zwischen dem 1. Januar 2000 und dem 1. Juli 2016. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Patient wurde in eine klinische Studie von BLU-285 eingeschlossen. 2. Der Patient hat zuvor eine TKI-Therapie im adjuvanten Setting erhalten. 3. Der Patient hat eine PDGFRA-mutierte GIST, die aber nicht an der Position D842V ist. <p>Studienorte:</p> <p>Die Studie wurde in drei Studienzentren in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) durchgeführt.</p> <p>Rekrutierung:</p> <p>Die Studie BLU-258-1002 ist eine retrospektive Beobachtungsstudie. Alle Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen, wurden in die Studie eingeschlossen.</p> <p>Studienaufbau:</p> <p>Die Studie ist als multizentrische, retrospektive Beobachtungsstudie konzipiert. Im Rahmen dieser Studie werden bestehende Patientenakten aus den drei Studienzentren hinsichtlich bestimmter Kriterien untersucht und in einen prädefinierten „electronic Case Report Form“ (eCRF) übertragen. Die präspezifizierten demographischen und klinischen Daten wurden aus Patientenakten extrahiert. Ziel dabei ist es den natürlichen Verlauf der GIST Erkrankung unter der Standardtherapie zu beobachten und zu beschreiben.</p> <p>Für Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen, wurden bestimmte Zeitpunkte während des Krankheitsverlaufs dokumentiert. Daten, die ausreichen, um den Krankheitsverlauf und die Wirksamkeit der verfügbaren Behandlungen zu charakterisieren, wurden zusammengetragen. Die beinhaltete auch – sofern verfügbar – Dauer des Ansprechens,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																		
		<p>progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben, die Variante der PDGFRA-Mutationen und Zeit bis zum Rezidiv.</p> <p>Die Studie wurde als vollständig angesehen, wenn ungefähr 20 Patienten mit einer GIST Erkrankung und dem Vorliegen einer PDGFRA-D842-Mutation eingeschlossen wurden.</p> <p>Kriterien zur Datenextraktion:</p> <table border="1" data-bbox="659 483 1391 1272"> <thead> <tr> <th data-bbox="659 483 836 528">Kategorie</th> <th data-bbox="836 483 1066 528">Subkategorie</th> <th data-bbox="1066 483 1391 528">Zu extrahierende Daten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="659 528 836 600">Zielgruppe</td> <td data-bbox="836 528 1066 600"></td> <td data-bbox="1066 528 1391 600">Geburtsjahr, Geschlecht, Abstammung</td> </tr> <tr> <td data-bbox="659 600 836 701">Krebsgeschichte GIST</td> <td data-bbox="836 600 1066 701">initiale Diagnose</td> <td data-bbox="1066 600 1391 701">Datum, Tumorstelle (primär oder metastasierend), Genotyp, Mitoserate</td> </tr> <tr> <td data-bbox="659 701 836 853"></td> <td data-bbox="836 701 1066 853">vorherige Operationen</td> <td data-bbox="1066 701 1391 853">Datum und Typ des operativen Eingriffs, Resektionsdatum, Typ (vollständig oder teilweise), Tumorbeschreibung</td> </tr> <tr> <td data-bbox="659 853 836 1205"></td> <td data-bbox="836 853 1066 1205">vorherige Behandlungen</td> <td data-bbox="1066 853 1391 1205">Baseline „Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status“ (ECOG-PS) zum Zeitpunkt des Beginns der Behandlung, erste und letzte Dosis, Indikation für die Behandlung, bestes Ansprechen und Datum, verwendete Kriterien, bildgebende Verfahren, Datum der Bewertung, Datum der Progression</td> </tr> <tr> <td data-bbox="659 1205 836 1272">Überleben</td> <td data-bbox="836 1205 1066 1272"></td> <td data-bbox="1066 1205 1391 1272">Datum des Todes, Datum des letzten Kontakts</td> </tr> </tbody> </table> <p>Studienzeitraum: Der geplante Studienzeitraum beträgt ca. sechs Monate.</p> <p>Beobachtungszeitraum: In der Studie werden die Daten von Patienten extrahiert, bei denen zwischen dem 1. Januar 2000 bis zum 1. Juli 2016 eine bestätigte GIST-Diagnose mit dem Vorliegen der PDGFRA-Mutation festgestellt wurde.</p>	Kategorie	Subkategorie	Zu extrahierende Daten	Zielgruppe		Geburtsjahr, Geschlecht, Abstammung	Krebsgeschichte GIST	initiale Diagnose	Datum, Tumorstelle (primär oder metastasierend), Genotyp, Mitoserate		vorherige Operationen	Datum und Typ des operativen Eingriffs, Resektionsdatum, Typ (vollständig oder teilweise), Tumorbeschreibung		vorherige Behandlungen	Baseline „Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status“ (ECOG-PS) zum Zeitpunkt des Beginns der Behandlung, erste und letzte Dosis, Indikation für die Behandlung, bestes Ansprechen und Datum, verwendete Kriterien, bildgebende Verfahren, Datum der Bewertung, Datum der Progression	Überleben		Datum des Todes, Datum des letzten Kontakts
Kategorie	Subkategorie	Zu extrahierende Daten																		
Zielgruppe		Geburtsjahr, Geschlecht, Abstammung																		
Krebsgeschichte GIST	initiale Diagnose	Datum, Tumorstelle (primär oder metastasierend), Genotyp, Mitoserate																		
	vorherige Operationen	Datum und Typ des operativen Eingriffs, Resektionsdatum, Typ (vollständig oder teilweise), Tumorbeschreibung																		
	vorherige Behandlungen	Baseline „Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status“ (ECOG-PS) zum Zeitpunkt des Beginns der Behandlung, erste und letzte Dosis, Indikation für die Behandlung, bestes Ansprechen und Datum, verwendete Kriterien, bildgebende Verfahren, Datum der Bewertung, Datum der Progression																		
Überleben		Datum des Todes, Datum des letzten Kontakts																		
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	Die Studie ist nicht-interventionell konzipiert und daher wurde keine Intervention verabreicht.																		
5	Spezifisches Studienziel	In dieser retrospektiven Beobachtungsstudie soll das Überleben und die klinischen Ergebnisse (bestes Ansprechen, Dauer des Ansprechens, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben) von GIST Patienten mit dem Vorliegen einer PDGFRA-D842-Mutation charakterisiert werden, wenn diese mit TKIs behandelt wurden.																		
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur	<p>primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="659 1951 1115 1980">Gesamtansprechrate für jede Therapie 																		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<ul style="list-style-type: none"> • Dauer des Ansprechens für jede Therapie • progressionsfreies Überleben für jede Therapie sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Zeitraum von der kompletten Resektion der primären oder metastasierten Erkrankung bis zum Wiederauftreten der Erkrankung • PDGFRA-Mutationen (Varianten) und Methoden zur Erfassung der Mutation • Beschreibung der Rezidivstellen und Lokalisation der Metastasen bei rezidivierenden oder metastasierten PDGFRA-D842V mutiertem GIST
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<p>Es wurden keine formellen Analysen zur Berechnung der statistischen Power der Fallzahl durchgeführt. Es wurde erwartet, dass Daten von 20 Patienten mit einer GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen, aus den teilnehmenden Studienzentren aufgenommen werden.</p> <p>Interim-Analysen wurden nicht durchgeführt.</p>
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Es wurde keine Prüfsubstanz verabreicht.
9	Verblindung	Es fand keine Verblindung statt.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Studienteilnehmer
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	Populationen: <ul style="list-style-type: none"> • „Intent-to-treat“-Population (ITT): Alle Patienten, für die Daten gesammelt wurden. • „First Line of Prior Treatment“ Population (FPT): Eine Untergruppe der ITT-Population, die alle Patienten mit einer Vortherapie beinhaltet. • „Second Line of Prior Treatment“ Population (SPT): Eine Untergruppe der ITT-Population, die alle Patienten mit zwei Vortherapien beinhaltet. • „Third Line of Prior Treatment“ Population (TPT): Eine Untergruppe der ITT-Population, die alle Patienten mit drei Vortherapien beinhaltet. Analysen: Für jede Vortherapiegruppe (FPT, SPT und TPT) werden die folgenden Untersuchungen durchgeführt:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • deskriptive Zusammenfassung der Anzahl der Vortherapien • Dosierung und Häufigkeit der Dosierung • Dauer der Therapie • ECOG-PS zur Baseline • Indikationen (neoadjuvante Therapie für eine lokal begrenzte Erkrankung, adjuvante Therapie für eine lokal begrenzte Erkrankung, Behandlung einer messbaren metastasierten Erkrankung, etc.) • Kriterien für die Bewertung des Ansprechens („Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“ (RECIST) 1.1 für GIST/RECIST 1.1/RECIST 1.0/andere) • bildgebende Verfahren (Computertomographie (CT) mit Kontrastmittel/CT ohne Kontrastmittel/Magnetresonanztomographie (MRT) mit Kontrastmittel/MRT ohne Kontrastmittel/Andere) • Häufigkeit der Bewertungen des Ansprechens <p>Analyse der primären Endpunkte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Bestes Gesamtansprechen</u> Das Ansprechen wird anhand des besten Gesamtansprechens in der folgenden hierarchischen Reihenfolge zusammengefasst: vollständiges Ansprechen, partielles Ansprechen, stabile Erkrankung, progressive Erkrankung und andere (einschließlich nicht auswertbar und nicht beurteilt). Die Anzahl und der Anteil der Patienten mit der jeweiligen Kategorie des Ansprechens werden dargestellt. 2. <u>Gesamtansprechrare</u> Die Gesamtansprechrare ist definiert als der Anteil der Patienten mit einem besten Gesamtansprechen, vollständigen Ansprechen oder partiellen Ansprechen. Die Gesamtansprechrare wurde über den Prozentsatz des Ansprechens mit einem 90 % and 95 %-Konfidenzintervall (KI) basierend auf einer exakten Binomialverteilung, zusammengefasst. Zusätzlich wurde die Gesamtansprechrare für die Zahl der Vortherapien in der ITT-Population dargestellt. 3. <u>Dauer des Ansprechens</u> Für jede Therapielinie ist die Dauer des Ansprechens definiert als die Monate vom dokumentierten Ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen bis zum Datum der dokumentierten Progression innerhalb dieser Therapielinie oder bis zum Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt und limitiert auf die Subgruppe der Patienten mit einem vollständigen oder partiellen Ansprechen. Die Dauer des Ansprechens wird wie folgt berechnet: $(\text{Erster Zeitpunkt des Todes / Progression} - \text{Zeitpunkt des ersten vollständigen oder partiellen Ansprechens} + 1) / 30,4375$ Die Dauer des Ansprechens wird unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode beschrieben und sollte den Median mit dem jeweiligen 90 % und 9% %-KI sowie dem 25 %-Perzentil und 75 %-Perzentil enthalten. Zensur erfolgte analog zum progressionsfreien Überleben: Wenn bei einem Patienten kein Ereignis aufgetreten ist, wird die Dauer des Ansprechens zum Zeitpunkt der letzten Dosis oder zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung des Ansprechens zensiert, je

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nachdem, welcher Zeitpunkt später liegt. Wenn sowohl das Datum der letzten Dosis als auch das Datum der letzten Bewertung des Ansprechens vollständig fehlen, wird das Startdatum der nächsten Therapie als Datum der Zensur verwendet. Fehlt auch das Startdatum der nächsten Therapie, wird das Datum der ersten Dosis verwendet.</p> <p>4. <u>Progressionsfreies Überleben</u></p> <p>Progressionsfreies Überleben ist definiert als der Zeitraum vom Beginn der jeweiligen Therapielinie bis zum Datum der dokumentierten Krankheitsprogression unter der Therapie oder bis zum Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt. Das progressionsfreie Überleben wird wie folgt berechnet: $\text{PFS} = (\text{Erster Zeitpunkt der Progression} / \text{Tod} - \text{Zeitpunkt der ersten Dosis} + 1) / 30,4375.$</p> <p>Das progressionsfreie Überleben wird unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode beschrieben. Dargestellt wird das mediane progressionsfreie Überleben mit zweiseitigem 90 % und 95 %-KI sowie dem 25 %-Perzentil und 75 %-Perzentil.</p> <p>Wenn bei einem Patienten kein Ereignis aufgetreten ist, wird das progressionsfreie Überleben zum Zeitpunkt der letzten Dosis oder zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung des Ansprechens zensiert, je nachdem, welcher Zeitpunkt später liegt. Wenn sowohl das Datum der letzten Dosis als auch das Datum der letzten Bewertung des Ansprechens vollständig fehlen, wird das Startdatum der nächsten Therapie als Datum der Zensur verwendet. Fehlt auch das Startdatum der nächsten Therapie, wird das Datum der ersten Dosis verwendet.</p> <p>Analyse der sekundären Endpunkte:</p> <p>1. <u>Gesamtüberleben</u></p> <p>Das Gesamtüberleben wird über mehrere Zeiträume analysiert. Dies beinhaltet die Zeit von der GIST-Erstdiagnose bis zum Datum des Todes für die ITT-Population und vom Beginn der Behandlung (für jede Therapielinie) bis zum Datum des Todes. Die Analyse des Gesamtüberlebens wird nur für die jeweilige Therapielinie durchgeführt, wenn sich mindestens 5 Patienten in dieser Linie befinden.</p> <p>Das Gesamtüberleben von der GIST-Erstdiagnose bis zum Datum des Todes ist definiert als die Zeit in Monaten vom Datum der GIST-Erstdiagnose bis zum Datum des Todes aus irgendeinem Grund. Das Gesamtüberleben vom Beginn der Behandlung (für die jeweilige Therapielinie) bis zum Datum des Todes ist definiert als die Zeit in Monaten vom Beginn der jeweiligen Behandlungslinie bis zum Datum des Todes aus irgendeinem Grund.</p> <p>Das Gesamtüberleben wird unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode beschrieben. Dargestellt wird das mediane progressionsfreie Überleben mit zweiseitigem 90 % und 95 %-KI sowie dem 25 %-Perzentil und 75 %-Perzentil. Wenn nicht bekannt ist, ob ein Patient gestorben ist, wird das Überleben bis zum letzten bekannten Lebenddatum im eCRF zensiert. Wenn das letzte bekannte Lebenddatum nicht verfügbar ist, wird der letzte Eintrag in der Studiendatenbank für den Patienten als letztes bekanntes Lebenddatum verwendet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>2. <u>Zeitraum von der kompletten Resektion der primären oder metastasierten Erkrankung bis zum Wiederauftreten der Erkrankung</u></p> <p>Bei Patienten, bei denen eine vollständige Resektion der primären oder metastasierten Erkrankung durchgeführt wurde, ist die Zeit bis zur nächsten Therapie von der vollständigen Resektion der primären oder metastasierten Erkrankung definiert als die Zeit von der vollständigen Resektion der primären oder metastasierten Erkrankung bis zum Beginn der nächsten antineoplastischen Therapie.</p> <p>Für Patienten mit vollständigen Daten für das Datum der Resektion und dem Beginn der nächsten antineoplastischen Therapie, wird eine deskriptive Statistik durchgeführt, wenn ausreichend Daten vorliegen (≥ 5 Patienten mit Daten zur Resektion in der jeweiligen Subgruppe).</p> <p>3. <u>PDGFRA-Mutationen und Methoden zur Erfassung der Mutation</u></p> <p>Die Erfassung der Mutation erfolgte deskriptiv.</p> <p>4. <u>Beschreibung der Rezidivstellen und Lokalisation der Metastasen bei rezidivierenden oder metastasierte PDGFRA-D842 mutiertem GIST</u></p> <p>Die Erfassung der Rezidivstellen oder der Metastasen erfolgte deskriptiv.</p> <p>Analyse der sicherheitsbezogenen Endpunkte:</p> <p>Es wurden keine Sicherheitsbezogenen Endpunkte evaluiert, da diese Studie keine Interventionsstudie ist und retrospektiv Patientendaten analysiert. Obwohl Informationen über die Auswirkungen von Interventionen und Behandlungen, die im Rahmen der normalen klinischen Versorgung dokumentiert wurden, in der Beobachtungsstudie aufgenommen wurden, kann angesichts des retrospektiven Charakters dieser Daten keine verlässliche Zuordnung potenzieller unerwünschter Ereignisse (UE) zu den Interventionen erfolgen.</p> <p>Subgruppenanalysen:</p> <p>Die ausgewählten Endpunkte werden basierend auf der Vortherapie zusammengefasst. Subgruppenanalysen werden innerhalb der "Vortherapie-Gruppen" wie folgt durchgeführt: Imatinib (Erstlinie), Sunitinib (Zweitlinie) und Regorafenib (Drittlinie). Subgruppenanalysen nach Tumortyp (primäre oder metastasierte Erkrankung), Tumorstelle und Art des Resektionsverfahrens (vollständig oder teilweise) werden erfolgen dann, wenn ausreichend Daten vorliegen (≥ 5 Patienten in jeder Subgruppe).</p>
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns kann kein Flow-Chart erstellt werden.
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	<p>Zeitraum der Studienaufnahme:</p> <p>Der geplante Studienzeitraum beträgt ca. sechs Monate.</p> <p>erste Visite: 18. Mai 2017</p> <p>letzte Visite: 21. Juli 2017</p> <p>Datum des Studienberichts: 29. Juni 2018</p> <p>Beobachtungszeitraum:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		1. Januar 2000 – 1. Juli 2016
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline Charakteristika)	<p>In der Studie wurden retrospektiv Daten von 22 Patienten aus drei Standorten herangezogen. Im Folgenden werden ausgewählte Studiencharakteristika zur Baseline für die ITT-Population dargestellt (N = 22 Patienten).</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (Standardabweichung, SD): 55,6 (11,91) <p><u>Geschlecht n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • weiblich: 7 (31,8 %) • männlich: 15 (68,2 %) <p><u>primäre Tumorstelle n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Magen: 15 (68,2 %) • Omentum: 1 (4,5 %) • Peritoneum: 1 (4,5 %) • Mesenterium: 1 (4,5 %) • andere: 4 (18,2 %) <p><u>Kategorie - Tumorgroße n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 5 cm: 0 % • > 5 – 10 cm: 6 (35,3 %) • ≥ 10 cm: 11 (64,7 %) • fehlend: 5 <p><u>Kategorie – Mitoserate, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 5 / 50 Hauptgesichtsfeld (High-Power Field, HPF): 8 (50,0 %) • 5 – 10 / 50 HPF: 1 (6,3 %) • 10/ 50 HPF: 7 (43,8 %) • fehlend: 6
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Es fand keine Einteilung in Gruppen statt, da es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie handelt.
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	<p>ITT-Population: 22 Patienten (100 %)</p> <p>FPT-Population: 22 Patienten (100 %)</p> <p>SPT-Population: 19 Patienten (86 %)</p> <p>TPT-Population: 16 Patienten (73 %)</p>
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	<p>Zusammenfassung der Wirksamkeit:</p> <p>Die Ergebnisse dieser retrospektiven Beobachtungsstudie zeigen, dass Patienten mit GIST bedingt durch eine PDGFRA-D842-Mutation eine schlechte Prognose trotz der Behandlung mit TKIs besitzen. Diese schlechte Prognose beinhaltet ein geringes Ansprechen auf die derzeit vorhandene Therapie und eine kurze Dauer des Ansprechens, ein kurzes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 1. Alle Patienten besaßen eine PDGFRA-D842V-Mutation. Ein Patient hatte zusätzlich eine P567P-Mutation auf dem Exon 12 des PDGFRA. 2. Die beste Gesamtansprechrates war ein vollständiges Ansprechen. Dies wurde von einem Patienten in der Erstlinie mit Imatinib erreicht. Kein anderer Studienteilnehmer zeigte ein vollständiges oder partielles Ansprechen auf die Erst-, Zweit- oder Drittlinien-Therapie. Ein Patient zeigte in der Viertlinie ein partielles Ansprechen auf Crenolanib. 3. Eine stabile Erkrankung wurde für acht Patienten (36 %) in der Erstlinie, für fünf Patienten (26 %) in der Zweitlinie und sechs Patienten (26 %) in der Drittlinie berichtet. 4. Die Gesamtansprechrates für die erste Behandlungslinie betrug 4,5 % [95 %-KI: 0,1; 22,8]. Für Patienten, bei denen ein Ansprechen ausgewertet werden konnte (Sensitivitätsanalyse), betrug die Gesamtansprechrates 7,1 % [95 %-KI: 0,2; 36,0]. 5. Ein Patient zeigte nach einer Teilresektion des Omentums und der anschließenden Erstlinienbehandlung mit Imatinib ein vollständiges Ansprechen für 11,9 Monate. Ein anderer Patient erreichte ein partielles Ansprechen für 0,6 Monate während der Viertlinientherapie mit Crenolanib. 6. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug in der Erstlinie 5,6 Monate [95 %-KI: 3,1; 16,2], in der Zweitlinie 2,6 Monate [95 %-KI: 1,4; 5,9] und 5,6 Monate in der Drittlinie [95 %-KI: 2,1; 11,5]. 7. Das mediane Gesamtüberleben betrug in der Erstlinie 44,5 Monate [95 %-KI: 20,4; 69,6], in der Zweitlinie 28,1 Monate [95 %-KI: 12,6; 56,7] und in der Drittlinie 25,5 Monate [95 %-KI: 10,5; 55,0]. 8. Die mediane Zeit von der kompletten Resektion einer primären oder metastasierten Erkrankung bis zum Beginn der nächsten antineoplastischen Therapie betrug 2,2 Monate (Min: 1,1; Max: 54,7) für die sieben Patienten, die vor der ersten medikamentösen Behandlung eine Resektion erhalten haben. Für einen Patienten, der eine Resektion vor der Zweitlinie erhalten hat, betrug die Zeit 4,7 Monate. Bei zwei Patienten erfolgte die Resektion vor der Drittlinie, wobei die mediane Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie 18,5 Monate (Min: 1,4; Max: 35,5) betrug. 9. Die häufigste Lokalisation des Tumors war der Magen (68 %) und die häufigste Lokalisation der Metastasen war im Peritoneum (9 % in der Erstlinie, 17 % in der Zweitlinie, 33 % in der Drittlinie).
18	Zusätzliche Analysen	keine
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	UE wurden in der Studie nicht erfasst.
	Diskussion	
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Die Studie BLU-285-1002 beurteilt retrospektiv anhand von Patientendaten den natürlichen Krankheitsverlauf bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenen, metastasierten oder rezidivierenden GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation unter der Behandlung mit TKIs (nicht Avapritinib). In der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studie wurden in drei Zentren in den USA 22 Patienten identifiziert, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen.</p> <p>Die Anzahl der eingeschlossenen Patienten spiegelt die Seltenheit der Erkrankung wider. Es gibt keine Behandlungsoptionen für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, da sie schlecht bis gar nicht auf die derzeit zugelassenen TKI wie Imatinib, Sunitinib und Regorafenib ansprechen. Die Ergebnisse zeigen, dass das Ansprechen mit einem Gesamtansprechen von 4,5 % und einem medianen progressionsfreien Überleben von 5,6 Monaten bei Patienten mit einer Vorbehandlung gering ist. Ebenso war das mediane Gesamtüberleben mit 44 Monaten nach der Erstlinientherapie gering.</p> <p>Die Ergebnisse sollen als relevante Vergleichsstudie für den klinischen Verlauf der Erkrankung unter der Standardtherapie (nach Maßgabe des Arztes) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen, metastasierten oder rezidivierenden GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation dienen.</p>
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Die Daten aus den Patientenakten wurden mittels festgelegter Kriterien zur Datenextraktion zusammengetragen.
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des Studiendesigns und der fehlenden Randomisierung ist das Evidenzlevel gering (Evidenzgrad 4).
<p>a: nach TREND (11)</p> <p>Quelle: Studienbericht BLU-285-1002 (14), Studienprotokoll BLU-285-1002 (8), Statistischer Analyseplan BLU-285-1002 (31).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-152 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101)

Studie: NAVIGATOR (BLU-285-1101)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll NAVIGATOR (4)	A
Studienbericht NAVIGATOR (11)	B
SAP NAVIGATOR (27)	C
ClinicalTrials.gov: NCT02508532 (60)	D
WHO ICTRP: NCT02508532 (61)	E

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der NAVIGATOR-Studie um eine offene, einarmige Phase-I-Studie ohne Randomisierung oder Stratifizierung.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der NAVIGATOR-Studie um eine offene, einarmige Phase-I-Studie ohne Randomisierung oder Stratifizierung.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der NAVIGATOR-Studie um eine offene, einarmige Phase-I-Studie ohne Randomisierung oder Stratifizierung.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der NAVIGATOR-Studie um eine offene, einarmige Phase-I-Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der NAVIGATOR-Studie um eine offene, einarmige Phase-I-Studie.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität (Gesamtüberleben)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der NAVIGATOR-Studie um eine offene, einarmige Phase-I-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Analyse des Endpunktes basiert auf der Safety-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der NAVIGATOR-Studie um eine offene, einarmige Phase-I-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Analyse des Endpunktes basiert auf der Safety-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Ansprechen (Gesamtansprechrates, Dauer des Ansprechens, Zeit bis zum Ansprechen, Rate des klinischen Nutzens, Rate der Krankheitskontrolle)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der NAVIGATOR-Studie um eine offene, einarmige Phase-I-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Analyse des Endpunktes basiert auf der Safety-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der NAVIGATOR-Studie um eine offene, einarmige Phase-I-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Analyse des Endpunktes basiert auf der Safety-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-153 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die VOYAGER-Studie (BLU-285-1303)

Studie: VOYAGER-Studie (BLU-285-1303)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll VOYAGER (5)	A
Statistischer Analyseplan VOYAGER (28)	B
ClinicalTrials.gov: NCT03465722 (21)	C
WHO ICTRP: NCT03465722 (57)	D
EU Clinical Trials Register: NCT03465722 (59)	E

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der VOYAGER-Studie um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der VOYAGER-Studie um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie. Zur Randomisierung wurde das validierte System Interactive Web Response System (IWRS) verwendet.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der VOYAGER-Studie um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie. Zur Randomisierung wurde das validierte System Interactive Web Response System (IWRS) verwendet.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der VOYAGER-Studie um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie. Im Rahmen der VOYAGER-Studie ist eine effektive Verblindung aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungen der Behandlung mit Avapritinib und Regorafenib nicht möglich. Darüber hinaus erfordert das Auftreten von Nebenwirkungen ggf. Dosisanpassungen, die zwischen Avapritinib und Regorafenib sehr unterschiedlich sind. Um eine optimale Patientenversorgung zu gewährleisten ist es somit erforderlich, dass der Arzt über das eingesetzte Arzneimittel informiert ist. Um eine Verzerrung durch die fehlende Verblindung zu vermeiden, wurde in der Studie ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (Independent Data Monitoring Committee, IDMC) eingesetzt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der VOYAGER-Studie um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie. Im Rahmen der VOYAGER-Studie ist eine effektive Verblindung aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungen der Behandlung mit Avapritinib und Regorafenib nicht möglich. Darüber hinaus erfordert das Auftreten von Nebenwirkungen ggf. Dosisanpassungen, die zwischen Avapritinib und Regorafenib sehr unterschiedlich sind. Um eine optimale Patientenversorgung zu gewährleisten ist es somit erforderlich, dass der Arzt über das eingesetzte Arzneimittel informiert ist. Um eine Verzerrung durch die fehlende Verblindung zu vermeiden, wurde in der Studie ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (Independent Data Monitoring Committee, IDMC) eingesetzt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C,

Es handelt sich bei der VOYAGER-Studie um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mit Hilfe eines validierten System Interactive Web Response System (IWRS) erstellt.

Im Rahmen der VOYAGER-Studie ist eine effektive Verblindung der Behandlung mit Avapritinib und Regorafenib nicht möglich. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte auf Studienebene. Das Studienprotokoll, der SAP sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Der Patientenfluss und die Methodik der Auswertung sind transparent dargestellt und die beiden Studienarme unterscheiden sich nicht signifikant in ihrer Demographie. Das Verzerrungspotential der VOYAGER-Studie ist als niedrig zu bewerten.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:
Endpunkt: Mortalität (Gesamtüberleben)****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der VOYAGER-Studie um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Die Analyse des Endpunktes basiert auf der ITT-Population.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für
randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:
A, B

Das Gesamtüberleben wird in der NAVIGATOR-Studie unabhängig von subjektiven Einschätzungen der Studienteilnehmer bzw. behandelten Personen erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll (4), der Studienbericht (11), der SAP (27) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (60, 61) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit insgesamt als niedrig zu bewerten.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der VOYAGER-Studie um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Die Analyse des Endpunktes basiert auf der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B

Die Erhebung des Endpunkts progressionsfreies Überleben erfolgte anhand von CT und MRT-Aufnahmen vor Ort idealerweise von derselben Person für jeden Studienteilnehmer und Zeitpunkt. Zudem erfolgte die Beurteilung durch ein unabhängiges gut ausgebildetes Team von Radiologen anhand etablierter Kriterien. Die verwendeten mRECIST 1.1-Kriterien wurden erstmals von Demetri et al. 2013 (32) beschrieben und speziell für Patienten mit GIST entwickelt. Die Kriterien ermöglichen somit eine objektive Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung spezifisch bezogen auf das Anwendungsgebiet GIST. Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte jeweils verblindet durch zwei Gutachter gleichzeitig und idealerweise bei der Folgeuntersuchung anhand derselben Methode wie zum Zeitpunkt des Screenings. Lagen Konflikte vor, wurde ein dritter unabhängiger Radiologe eingeschaltet (11, 66), weshalb die Beurteilung als valide einzustufen ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder

sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll (4), der Studienbericht (11), der SAP (27) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (60, 61) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Die Erhebung des Endpunkts ist somit als valide und das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig zu bewerten.

Endpunkt: Ansprechen (Gesamtansprechrates, Dauer des Ansprechens, Rate des klinischen Nutzens)**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der VOYAGER-Studie um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Die Analyse des Endpunktes basiert auf der ITT-Population.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B

Die Erhebung des Endpunkts „Gesamtansprechen“ erfolgte anhand von CT und MRT-Aufnahmen. Zudem erfolgte die Beurteilung durch ein unabhängiges gut ausgebildetes Team von Radiologen anhand etablierter Kriterien. Die verwendeten mRECIST 1.1-Kriterien ermöglichen eine objektive Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung spezifisch bezogen auf das Anwendungsgebiet GIST und sind im Anwendungsgebiet angesehen (32). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll (5), der Studienbericht (16), der SAP (28) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (21, 57-59) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Die Erhebung des Endpunkts ist somit als valide und das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig zu bewerten.

Endpunkt: Symptome gemäß EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der VOYAGER-Studie um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Die Analyse des Endpunktes basiert auf der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B

Der EORTC QLQ-C30 ist ein validierter Fragebogen, der von der EORTC Quality of Life Group speziell für die Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten entwickelt wurde (<https://qol.eortc.org/questionnaire/eortc-qlq-c30/>). In der VOYAGER-Studie wurde der EORTC QLQ-C30 von den Studienteilnehmern selbständig bis zum Ende der Studie erhoben und unterliegt keiner subjektiven Interpretation. Daher kann die Erhebung des Endpunkts als valide betrachtet werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll (5), der Studienbericht (16), der SAP (28) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (21, 57-59) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Die Erhebung des Endpunkts ist somit als valide und das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig zu bewerten.

Endpunkt: Abdominalschmerzen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der VOYAGER-Studie um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Die Analyse des Endpunktes basiert auf der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B

Die Daten zu dem Endpunkt Abdominalschmerz wurden von den Studienteilnehmern selbst erhoben und unterliegen keiner subjektiven Interpretation durch eine zweite Person. Zudem erfolgt die Erhebung der Schmerzintensität zu mehreren Zeitpunkten während der Studie, weshalb die Veränderung der krankheitsbedingten Schmerzen zusätzlich erhoben werden kann. Die Erhebung des Endpunkts kann somit als valide betrachtet werden. In verschiedensten Nutzenbewertungen des G-BA wurden Schmerzskaalen bereits als valide eingeschätzt (41, 43, 44). Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll (5), der Studienbericht (16), der SAP (28) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (21, 57-59) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Die Erhebung des Endpunkts ist somit als valide und das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig zu bewerten.

Endpunkt: Schwere der Erkrankung (PGI-S)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der VOYAGER-Studie um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Die Analyse des Endpunktes basiert auf der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B

Der PGI-S Fragebogen wurde von den Studienteilnehmern selbst beantwortet und unterliegen somit keiner subjektiven Interpretation durch eine weitere Person. Zudem wurde der Fragebogen zu mehreren Zeitpunkten während der Studie erhoben und somit ist eine Verbesserung bzw. Verschlechterung des Schweregrads der Symptome eindeutig feststellbar. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll (5), der Studienbericht (16), der SAP (28) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (21, 57-59) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Die Erhebung des Endpunkts ist somit als valide und das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig zu bewerten.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der VOYAGER-Studie um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Die Analyse des Endpunktes basiert auf der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B

Der EQ-5D wurde bereits in einer Vielzahl an Studien zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands eingesetzt und ist als valides generisches Instrument angesehen (45). Die EQ-5D VAS wurde in einer Validierungsstudie von König et al. 2002 validiert und die Validität der VAS wurde bereits in anderen Indikationen bestätigt (46-48). Der EQ-5D ist zudem für verschiedene Länder validiert (49). Aus diesen Gründen wird die Erhebung des Endpunkts als valide angesehen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll (5), der Studienbericht (16), der SAP (28) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (21, 57-59) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Die Erhebung des Endpunkts ist somit als valide und das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig zu bewerten.

Endpunkt: PGI-C-Skala**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der VOYAGER-Studie um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Die Analyse des Endpunktes basiert auf der ITT-Population.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B

Der PGI-C Fragebogen wurden von den Studienteilnehmern selbst beantwortet und unterliegen somit keiner subjektiven Interpretation durch eine weitere Person. Zudem wurden die Fragebögen an mehreren Zeitpunkten während der Studie erhoben, weshalb es möglich ist, eine Veränderung des Zustandes der Studienteilnehmer festzustellen. Die PGI-C-Skala wurde bereits häufiger zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln durch den G-BA bzw. das IQWiG herangezogen (43, 51, 52). Der G-BA bzw. das IQWiG stuft den PGI-C „grundsätzlich als geeignet“ ein, um den Behandlungseffekt eines Arzneimittels auf den globalen Zustand des Patienten zu bewerten (50). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll (5), der Studienbericht (16), der SAP (28) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (21, 57-59) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Die Erhebung des Endpunkts ist somit als valide und das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig zu bewerten.

Endpunkt: Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der VOYAGER-Studie um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Die Analyse des Endpunktes basiert auf alle der ITT-Population.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B

Der EORTC QLQ-C30 ist ein validierter Fragebogen, der von der EORTC Quality of Life Group speziell für die Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten entwickelt wurde (<https://qol.eortc.org/questionnaire/eortc-qlq-c30/>). In der VOYAGER-Studie wurde der EORTC QLQ-C30 von den Studienteilnehmern selbständig bis zum Ende der Studie erhoben und unterliegt keiner subjektiven Interpretation. Daher kann die Erhebung des Endpunkts als valide betrachtet werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll (5), der Studienbericht (16), der SAP (28) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (21, 57-59) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Die Erhebung des Endpunkts ist somit als valide und das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig zu bewerten.

Endpunkt: Beurteilung der kognitiven Funktion gemäß FACT-Cog**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der VOYAGER-Studie um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Die Analyse des Endpunktes basiert auf der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B

In der VOYAGER-Studie wurde der FACT-Cog von den Studienteilnehmern selbst beantwortet und unterliegt somit keiner subjektiven Interpretation durch eine zweite Person. Zudem wurden die Fragebögen an mehreren Zeitpunkten während der Studie erhoben, weshalb es möglich ist, eine Veränderung der kognitiven Funktion festzustellen. Der FACT-Cog Fragebogen wird regelmäßig in Beobachtungs- und Behandlungsstudien eingesetzt (55, 56). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll (5), der Studienbericht (16), der SAP (28) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (21, 57-59) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Die Erhebung des Endpunkts ist somit als valide und das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig zu bewerten.

Endpunkt: Sicherheit**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der VOYAGER-Studie um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Die Analyse des Endpunktes basiert auf der ITT-Population.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B

Die Daten zu den UE werden gemäß der MedDRA (Version 18.1) klassifizierten PT und SOC erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll (4), der Studienbericht (11), der SAP (27) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (60, 61) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Die Erhebung des Endpunkts ist somit als valide und das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig zu bewerten

Tabelle 4-154 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie BLU-285-1105

Studie: BLU-285-1105

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll BLU-285-1105 (7)	A
Studienbericht BLU-285-1105 (6, 22)	B
Statistischer Analyseplan BLU-285-1105 (29)	C
ClinicalTrials.gov: (NCT04254939) (62)	D
WHO ICTRP: (NCT04254939) (63)	E

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der Studie BLU-285-1105 um eine offene, einarmige Phase-I/II-Studie ohne Randomisierung oder Stratifizierung.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der Studie BLU-285-1105 um eine offene, einarmige Phase-I/II-Studie ohne Randomisierung oder Stratifizierung.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der Studie BLU-285-1105 um eine offene, einarmige Phase-I/II-Studie ohne Randomisierung oder Stratifizierung.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der Studie BLU-285-1105 um eine offene, einarmige Phase-I/II-Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der Studie BLU-285-1105 um eine offene, einarmige Phase-I/II-Studie.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität (Gesamtüberleben)****9. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der Studie BLU-285-1105 um eine offene, einarmige Phase-I/II-Studie.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Analyse des Endpunktes basiert auf der Safety-Population.

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der Studie BLU-285-1105 um eine offene, einarmige Phase-I/II-Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Analyse des Endpunktes basiert auf der Efficacy-Population.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Ansprechen (Gesamtansprechrates, Rate des klinischen Nutzens)**9. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der Studie BLU-285-1105 um eine offene, einarmige Phase-I/II-Studie.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Analyse des Endpunktes basiert auf der Efficacy-Population.

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Sicherheit**9. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der Studie BLU-285-1105 um eine offene, einarmige Phase-I/II-Studie.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Analyse des Endpunktes basiert auf der Safety-Population.

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-155 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie BLU-285-1002

Studie: BLU-285-1002

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll der Studie BLU-285-1002 (8)	A
Studienbericht der Studie BLU-285-1002 (14)	B
Statistischer Analyseplan der Studie BLU-285-1002 (31)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C

Bei der Studie BLU-285-1002 handelt es sich um eine retrospektive nicht randomisierte Beobachtungsstudie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Bei der Studie BLU-285-1002 handelt es sich um eine retrospektive nicht randomisierte Beobachtungsstudie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie BLU-285-1002 handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie. Die Daten aus den Patientenakten wurden mittels festgelegter Kriterien zur Datenextraktion zusammengetragen.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie BLU-285-1002 handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie. Eine Verblindung fand nicht statt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie BLU-285-1002 handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie. Eine Verblindung fand nicht statt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität (Gesamtüberleben)****13. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Bei der Studie BLU-285-1002 handelt es sich um eine retrospektive, nicht verblindete Beobachtungsstudie.

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Ergebnisse werden für die ITT-Population berichtet.

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Ansprechen

Für den PS-adjustierten indirekten Vergleich wurde aus der Endpunktkategorie Morbidität nur der Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus der Studie BLU-285-1002) herangezogen. Daher wird der Endpunkt Ansprechen im Folgenden für die Studie BLU-285-1002 nicht dargestellt.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie BLU-285-1002 handelt es sich um eine retrospektive, nicht verblindete Beobachtungsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Ergebnisse werden für die ITT-Population berichtet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

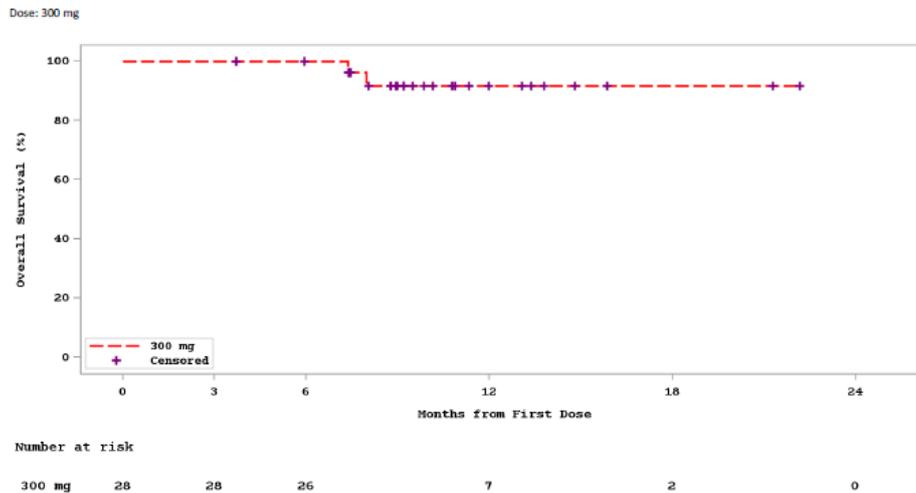
Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

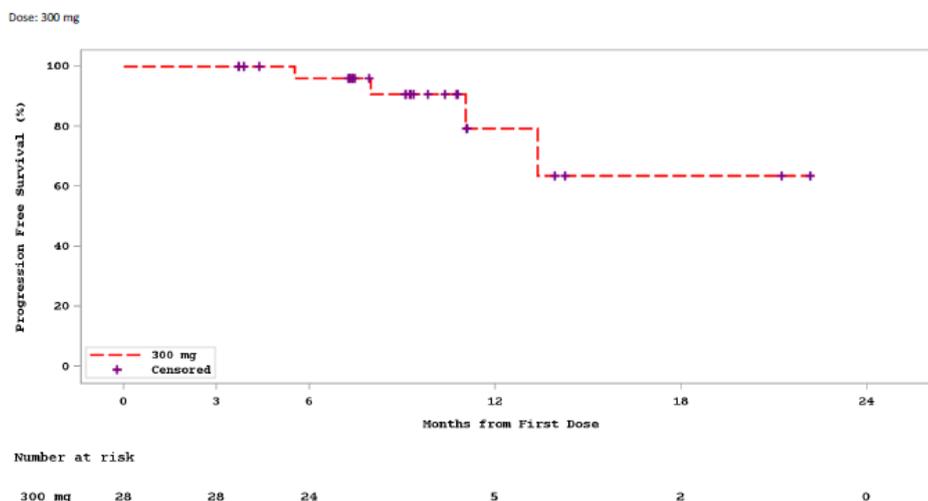
hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Abbildungen zur NAVIGATOR-Studie (Datenschnitt: 16. November 2018)**Mortalität (Gesamtüberleben) – weitere Untersuchungen**Figure 15.2.4.1.2 Kaplan-Meier Survival Curves of Overall Survival
Safety Population - PDGFRA D842V Patients

Quelle: Studienbericht BLU-285-1101 (5): Abbildung 15.2.4.1.2

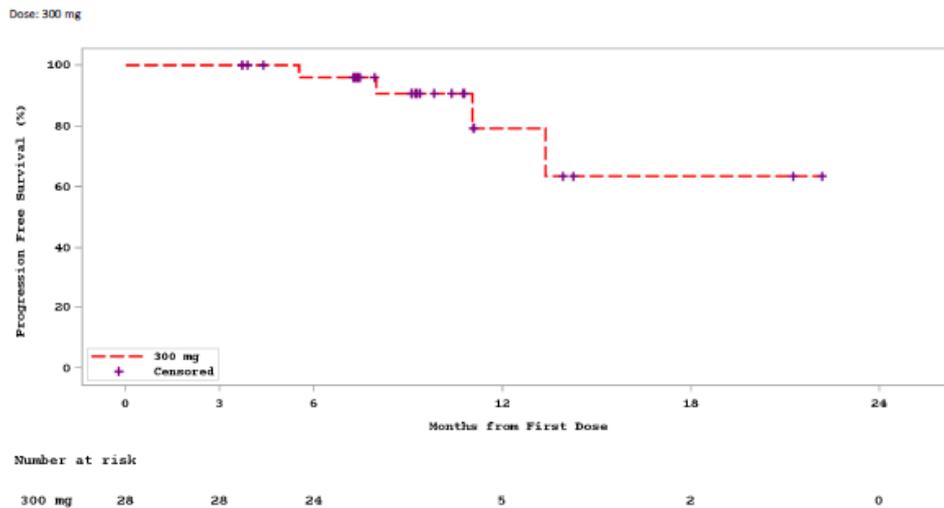
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberlebens bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population); Datenschnitt: 16. November 2018

Progressionsfreies Überleben – weitere UntersuchungenFigure 15.2.3.2.2 Kaplan-Meier Survival Curves of Progression Free Survival per EMA Censoring Rule
Safety Population - PDGFRA D842V Patients

Quelle: Studienbericht BLU-285-1101 (5): Abbildung 15.2.3.2.2

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population) bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (EMA-Zensurregeln); Datenschnitt: 16. November 2018

Figure 15.2.3.1.2 Kaplan-Meier Survival Curves of Progression Free Survival per FDA Censoring Rule
Safety Population - PDGFRα D842V Patients

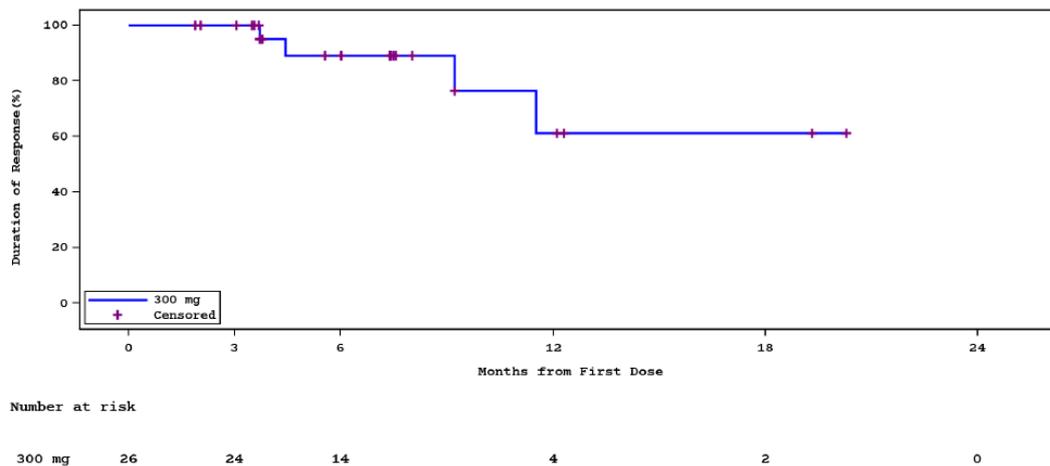


Quelle: Studienbericht BLU-285-1101 (5): Abbildung 15.2.3.1.2

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population) bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (FDA-Zensurregeln); Datenschnitt: 16. November 2018

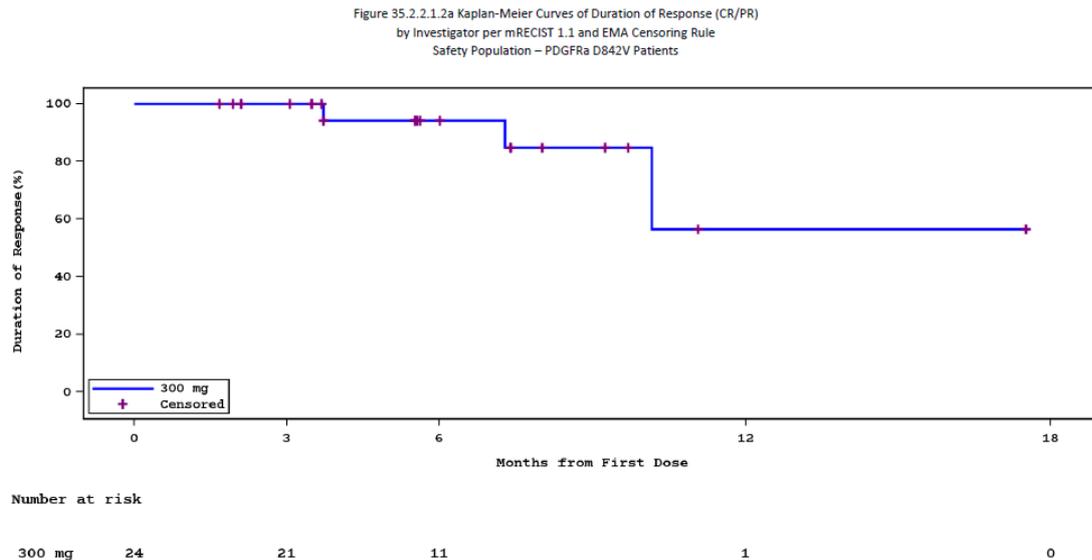
Dauer des Ansprechens – weitere Untersuchungen

Figure 35.2.2.1.2a Kaplan-Meier Curves of Duration of Response (CR/PR)
by Central Radiology per mRECIST 1.1 and EMA Censoring Rule
Safety Population – PDGFRα D842V Patients



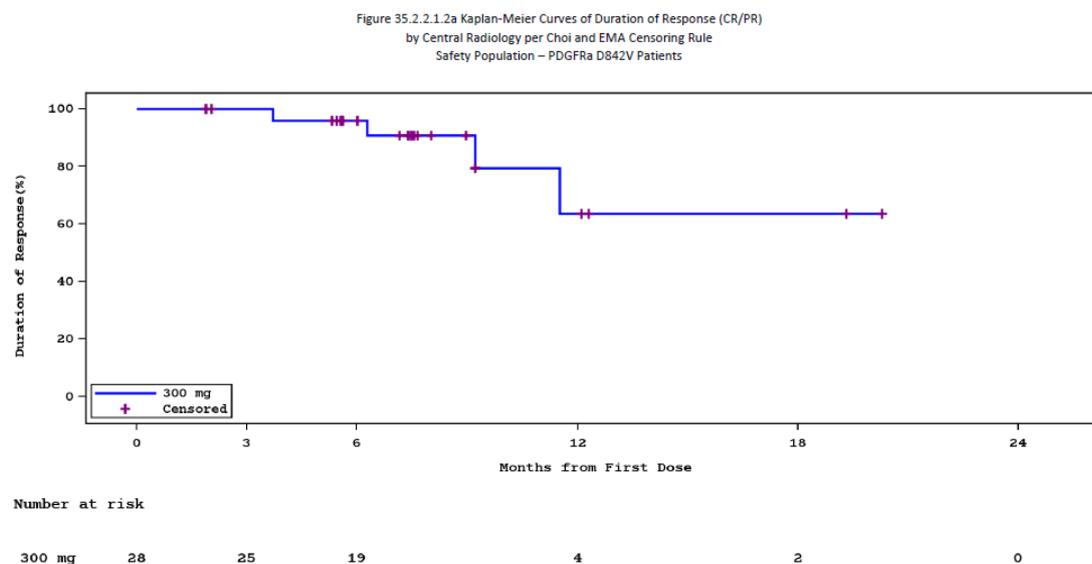
Quelle: Statistische Nachberechnungen zur Studie BLU-285-1101 (12): Abbildung 35.2.2.1.2

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (EMA-Zensurregeln); Datenschnitt: 16. November 2018



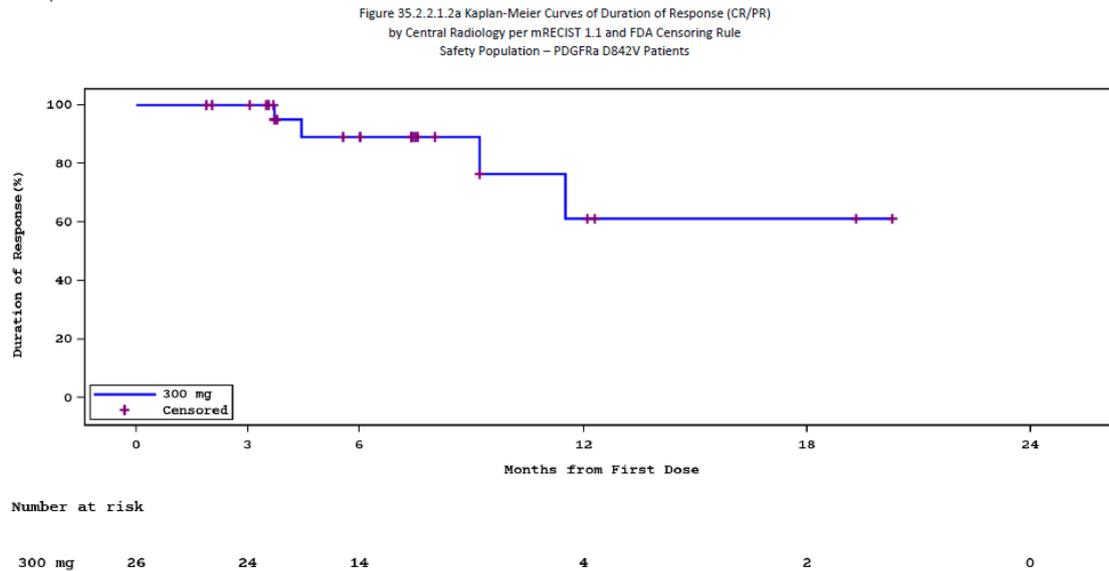
Quelle: Statistische Nachberechnungen zur Studie BLU-285-1101 (12): Abbildung 35.2.2.1.2

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des Ansprechens bewertet durch Prüferärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (EMA-Zensurregeln); Datenschnitt; 16. November 2018



Quelle: Statistische Nachberechnungen zur Studie BLU-285-1101 (12): Abbildung 35.2.2.1.2

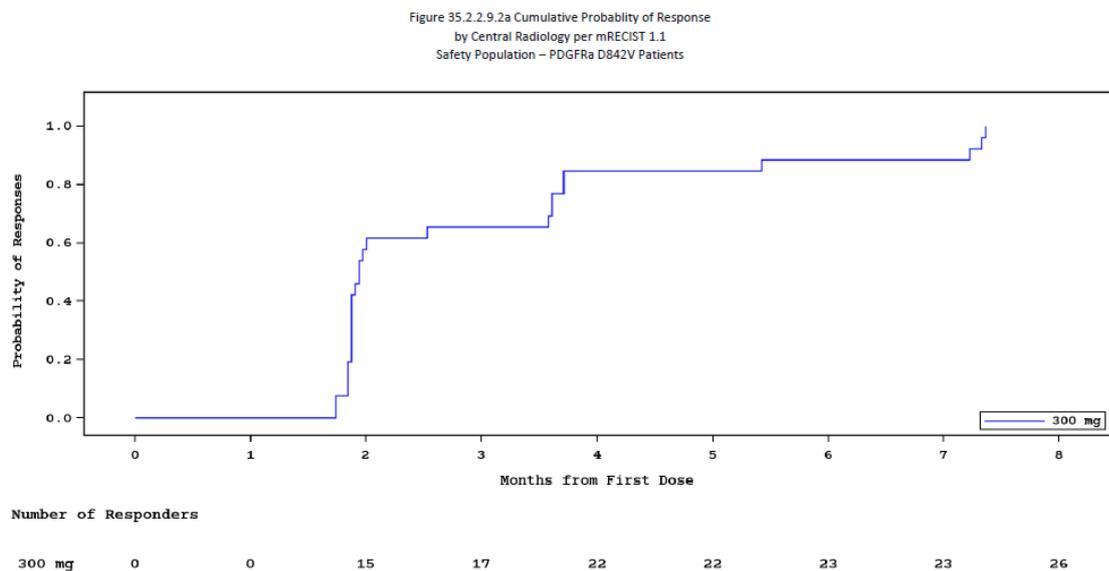
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien (EMA-Zensurregeln); Datenschnitt; 16. November 2018



Quelle: Statistische Nachberechnungen zur Studie BLU-285-1101 (12): Abbildung 35.2.2.1.2a

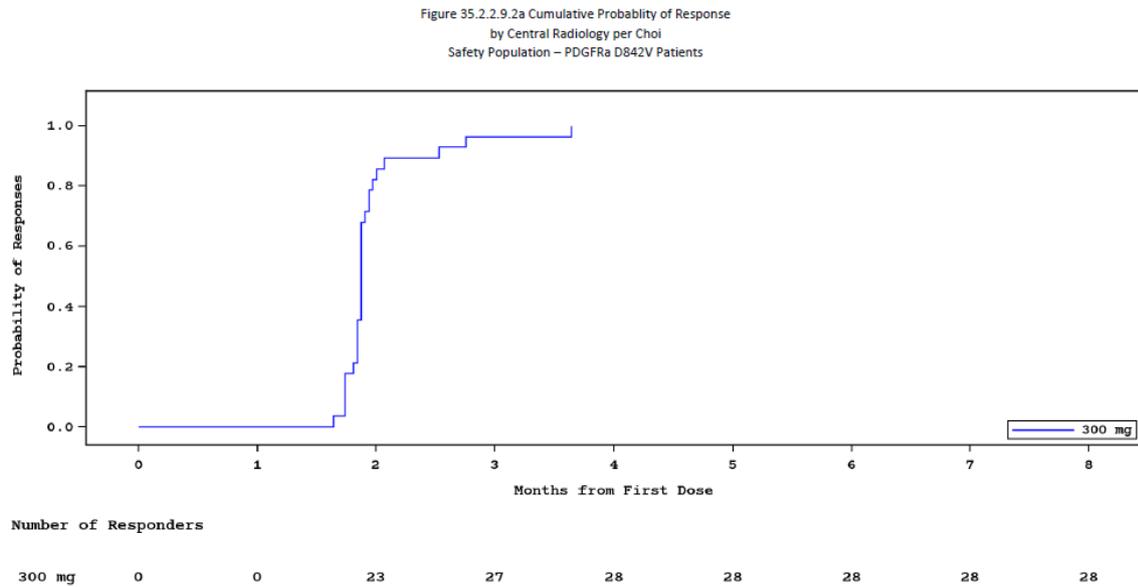
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (FDA-Zensurregeln); Datenschnitt; 16. November 2018

Zeit bis zum Ansprechen – weitere Untersuchungen



Quelle: Statistische Nachberechnungen zur Studie BLU-285-1101 (12): Abbildung 35.2.2.9.2

Abbildung 4-32: Kumulative Wahrscheinlichkeit des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien; Datenschnitt; 16. November 2018



Quelle: Statistische Nachberechnungen zur Studie BLU-285-1101 (12): Abbildung 35.2.2.9.2

Abbildung 4-33: Kumulative Wahrscheinlichkeit des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien; Datenschnitt; 16. November 2018