

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Avapritinib (AYVAKYT®)

Blueprint Medicines (Germany) GmbH,
a Sanofi Company

Modul 4C

Avapritinib (AYVYKYT®) 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	10
Abkürzungsverzeichnis	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	18
4.2 Methodik	33
4.2.1 Fragestellung	33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	38
4.2.3 Informationsbeschaffung	41
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	41
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	41
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	42
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	44
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	45
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	47
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	49
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	49
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	50
4.2.5.2.1 Patientenrelevante Endpunkte	54
4.2.5.2.1.1 Mortalität	55
4.2.5.2.1.2 Morbidität	55
4.2.5.2.1.3 Sicherheit	65
4.2.5.3 Meta-Analysen	70
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	71
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	73
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	75
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	77
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	77
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	79
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	81
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	82
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83

4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	83
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	85
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	86
4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT	86
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	91
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	93
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	93
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	93
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	93
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	94
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	94
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	94
4.3.2.1.4	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	96
4.3.2.1.5	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	96
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	97
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	97
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	97
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	98
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	98
4.3.2.2.4	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	99
4.3.2.2.5	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	99
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	100
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	100
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	100
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	104
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdaten	107
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	109
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	111
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	111
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	130
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	132
4.3.2.3.3.1	Mortalität (Gesamtüberleben) – weitere Untersuchungen.....	133
4.3.2.3.3.2	Morbidität – weitere Untersuchungen	138
4.3.2.3.3.3	Sicherheit – weitere Untersuchungen	179
4.3.2.3.3.4	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	202
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	202
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	203
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	203
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	205
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	213
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	214

4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	214
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	214
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	215
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	216
4.6	Referenzliste.....	218
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		223
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		229
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		233
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		235
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		289
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		335

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von RCT-Studien in die Nutzenbewertung	20
Tabelle 4-2: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von weitere Untersuchungen in die Nutzenbewertung	21
Tabelle 4-3: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens von Avapritinib	25
Tabelle 4-4: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von RCT-Studien in die Nutzenbewertung	38
Tabelle 4-5: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von weiteren Studien in die Nutzenbewertung	39
Tabelle 4-6: Patientencharakteristika der im Dossier dargestellten Studie.....	51
Tabelle 4-7: Abweichungen der Evaluationskriterien des Ansprechens für solide Tumore Version 1.1 (mRECIST 1.1-Kriterien) für Patienten mit GIST	57
Tabelle 4-8: Zensurregeln für den Endpunkt „progressionsfreies Überleben“ sowie „Dauer des Ansprechens“.....	57
Tabelle 4-9: Choi-Kriterien.....	60
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	89

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-23: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	92
Tabelle 4-24: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	92
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	94
Tabelle 4-26: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	94
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	95
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	95
Tabelle 4-29: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	95
Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	98
Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	98
Tabelle 4-32: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	98
Tabelle 4-33: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	99
Tabelle 4-34: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-35: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-36: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-37: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-38: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-39: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-42: Übersicht der statistischen Analysepopulationen zur Studie CS3007-101.....	126

Tabelle 4-43: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	132
Tabelle 4-45: Operationalisierung von Mortalität (Gesamtüberleben) – weitere Untersuchungen.....	133
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mortalität (Gesamtüberleben)“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität (Gesamtüberleben)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“- weitere Untersuchungen.....	138
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-50: 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).....	141
Tabelle 4-51: 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)	143
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben bewertet durch die Prüfähärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CS3007-101).....	144
Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtansprechrate“	146
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtansprechrate“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	147
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtansprechrate bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR).....	149
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtansprechrate bewertet durch Prüfähärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR).....	150
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtansprechrate bewertet durch die Prüfähärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CS3007-101)	151
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtansprechrate bewertet durch die Radiologie anhand der Choi-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR).....	151
Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts „Dauer des Ansprechens“	153
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155

Tabelle 4-61: 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).....	157
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens bewertet durch Prüfähärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien – EMA-Zensurregeln (Sensitivitätsanalyse I)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR)	158
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens bewertet durch die Prüfähärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CS3007-101)	160
Tabelle 4-64: 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)	160
Tabelle 4-65: 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)	162
Tabelle 4-66: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zum Ansprechen“	164
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zu Ansprechen“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-68: 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).....	166
Tabelle 4-69: 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).....	167
Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts „Rate des klinischen Nutzens“	169
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Rate des klinischen Nutzens“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	170
Tabelle 4-72: 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).....	172
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate des klinischen Nutzens bewertet durch Prüfähärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR).....	172
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate des klinischen Nutzens bewertet durch die Prüfähärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CS3007-101).....	173
Tabelle 4-75: 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).....	174
Tabelle 4-76: Operationalisierung des Endpunkts „Rate der Krankheitskontrolle“	175

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Rate der Krankheitskontrolle“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
Tabelle 4-78: 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).....	177
Tabelle 4-79: 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).....	177
Tabelle 4-80: 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).....	178
Tabelle 4-81: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“	179
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	182
Tabelle 4-83: Übersicht über UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR)	183
Tabelle 4-84: Übersicht über UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CS3007-101).....	184
Tabelle 4-85: Ergebnisse für UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 10 % aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR).....	185
Tabelle 4-86: Ergebnisse für UE nach PT mit einer Häufigkeit von ≥ 20 % aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CS3007-101)	188
Tabelle 4-87: Ergebnisse für UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 1 % UND ≥ 10 Patienten in einem Behandlungsarm aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR).....	189
Tabelle 4-88: Ergebnisse für schwere UE (CTCAE ≥ 3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR)	190
Tabelle 4-89: Ergebnisse für schwere UE (CTCAE ≥ 3) nach PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CS3007-101)	191
Tabelle 4-90: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR).....	192
Tabelle 4-91: Ergebnisse für SUE nach PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CS3007-101)	193
Tabelle 4-92: Ergebnisse für die Detaildarstellung der UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR)	194
Tabelle 4-93: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten nach PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CS3007-101)	195
Tabelle 4-94: Ergebnisse für die Detaildarstellung der Todesfälle nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR).....	196

Tabelle 4-95: Ergebnisse für die Detaildarstellung der Todesfälle nach PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CS3007-101)	197
Tabelle 4-96: Ergebnisse für die Gesamtraten der UESI nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR).....	197
Tabelle 4-97: Ergebnisse für die Gesamtraten der UESI nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CS3007-101)	198
Tabelle 4-98: Ergebnisse für schwerwiegende UESI nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR).....	199
Tabelle 4-99: Ergebnisse für nicht schwere UESI (CTCAE ≤ 2) nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR).....	200
Tabelle 4-100: Ergebnisse für schwere UESI (CTCAE ≥ 3) nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR).....	201
Tabelle 4-101: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	202
Tabelle 4-102: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens von Avapritinib	206
Tabelle 4-103: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	213
Tabelle 4-104 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie BLU-285-1101 (NAVIGATOR, NCT02508532) nach TREND.....	289
Tabelle 4-105 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie BLU-285-1105 (CS3007-101, NCT04254939) nach TREND	317

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (NAVIGATOR)	136
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (EMA-Zensurregeln) (NAVIGATOR)	142
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (FDA-Zensurregeln) (NAVIGATOR)	144
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des Ansprechens bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (EMA-Zensurregeln) (NAVIGATOR)	158
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des Ansprechens bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation bewertet durch Prüfarzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (EMA-Zensurregeln) (NAVIGATOR)	159
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des Ansprechens bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien (EMA-Zensurregeln) (NAVIGATOR)	161
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des Ansprechens bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (FDA-Zensurregeln) (NAVIGATOR)	163
Abbildung 4-11: Kumulative Wahrscheinlichkeit des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (NAVIGATOR)	167
Abbildung 4-12: Kumulative Wahrscheinlichkeit des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien (NAVIGATOR)	168
Abbildung 4-13: Patientenfluss der NAVIGATOR-Studie für die Safety-Population	315
Abbildung 4-14: Patientenfluss der NAVIGATOR-Studie für Patienten mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)	316
Abbildung 4-15: Patientenfluss der Studie CS3007-101 für die Safety-Population (finaler Studienbericht)	334

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
β-hCG	beta-humanes Choriongonadotropin
BMI	Body Mass Index
BMJ	Bundesministerium der Justiz
BSC	Best Supportive Care
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CBR	Rate des klinischen Nutzens (Clinical Benefit Rate)
CCTR	Cochrane Central Register of Controlled Trials
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CS	klinisch significant (Clinically Significant)
CSP	Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ctDNA	circulating tumor DNA

Abkürzung	Bedeutung
CTIS	Clinical Trials Information System
CxDx	Zyklus x Tag x (Cycle x Day x)
CYP2C9	Cytochrom P450 2CF
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
D-5	fünf Tage vor Behandlungsbeginn
D842V	Substitutionsmutation an Position 842 von Asparaginsäure zu Valin
DCR	Rate der Krankheitskontrolle (Disease Control Rate)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dl	Deziliter
DLT	dosislimitierenden Toxizität
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
EAS	Effectiveness Analysis Set
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer- Quality of Life Questionnaire-Core 30
EOT	Behandlungsende (End of Treatment)
EQ-5D-3L	European Quality of Life-5 Dimensions-3 Levels
EQ-5D VAS	European Quality of Life-5 Dimensions visuellen Analogskala
et. al.	und Andere (lat.: et alii)
etc.	et cetera

Abkürzung	Bedeutung
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
FDA	Food and Drug Administration
¹⁸ -FDG-PET	¹⁸ -Fluoresdesoxygulucose-Positronenemmissionstomographie
FIH	First in Human
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
ggf.	gegebenenfalls
GIST	gastrointestinale/r Stromatumor/en
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
ITT	Intention-to-Treat
k.A.	keine Angabe
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KIT	V-Kit Hardy-Zuckerman 4 Feline Sarcoma Viral Oncogene Homolog
µl	Mikroliter
l	Liter
lat.	lateinisch
m ²	Quadratmeter
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference
Min	Minimum

Abkürzung	Bedeutung
ml	Milliliter
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
mRECIST	modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTD	maximale tolerierbare Dosis
MW	Mittelwert
n	Anzahl
N	Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
NCI	National Cancer Institute
NCS	klinisch nicht signifikant (Not Clinically Significant)
NCT	National Clinical Trial
n.d.	nicht bestimmt (not determined)
n.e./NE	nicht auswertbar (not evaluable)
ng	Nanogramm
OD	Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)
OR	Odds Ratio
ORR	Gesamtansprechrate (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Progressive Erkrankung
PDGFRA	Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha)
PFS	progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PGIS	Patients' Global Impression of Symptom Severity
PK	Pharmakokinetik
p.o.	per os

Abkürzung	Bedeutung
PR	partiell es Ansprechen (Partial Response)
PS	Propensity Scores
PT	Preferred Term
QD	täglich (lat. quaque die)
QTcF	QT-Intervall korrigiert mit Fridericia's Formel
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RE-Population	Response-Evaluable-Population
resp.	respektive
RP2D	empfohlene Phase-II Dosis (Recommended Phase-II Dose)
SAP	Statistischer Analyseplan
SE	Standardfehler (Standard Error)
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMC	Safety Monitoring Committee
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenzen
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response)

Abkürzung	Bedeutung
u. a.	unter Anderem
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
ULN	obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
w/m	weiblich/männlich
xL	xte Therapielinie
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

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 4.4)
- 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

Im Modul 4 C des vorliegenden Dossiers ist das Ziel die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Avapritinib (AYVAKYT®) als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen (1). Bei Avapritinib handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug, OD) (EU/3/17/1889) (2). Der Orphan Drug Status wurde am 29. Juli 2020 bestätigt (3). Mit Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzschwelle und Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 16. Juli 2025 wird ein Nutzendossier mit den entsprechenden Nachweisen eines Zusatznutzen von Avapritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) eingereicht. Die Festlegung der zVT erfolgte im Rahmen eines Beratungsgespräch mit dem G-BA. Für die oben genannte Indikation wurde vom G-BA folgende zVT benannt (4):

- Best Supportive Care (BSC).

Zur Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Avapritinib wird für das relevante Anwendungsgebiet die Zulassungsstudie NAVIGATOR (BLU-285-1101) herangezogen. Ergänzend werden Ergebnisse der chinesischen Brückenstudie CS3007-101 (BLU 285-1105), dargestellt. Die Ableitung des therapeutischen Zusatznutzen erfolgt allein anhand der Daten der Safety-Population aus Teil 2 (Erweiterungsphase) der Studie NAVIGATOR (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Bei der Studie NAVIGATOR handelt es sich um eine zweigeteilte, open-label Phase-I-(First in Human, FIH)-Studie zur Bestimmung der maximal tolerierbaren Dosis (MTD) und der empfohlenen Phase-II Dosis (Recommended Phase-II Dose, RP2D) (Teil 1, Dosisescalationsphase) sowie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Avapritinib (Erweiterungsphase, Teil 2) bei Studienteilnehmern mit GIST und anderen rezidierten oder refraktären soliden Tumoren (5). Alle Studienteilnehmer erhielten Avapritinib. Eine Randomisierung fand nicht statt (6). In Teil 1 der Studie wurde Avapritinib mit einer anfänglichen Dosis von 30 mg bis maximal 600 mg täglich, oral in 28-tägigen Zyklen verabreicht. Die Erweiterungsphase (Teil 2) der Studie wurde zunächst mit einer Verabreichung der in Teil 1 ermittelten MTD von Avapritinib in einer Höhe von 400 mg täglich, oral in kontinuierlichen 28-tägigen Zyklen gestartet. Auf Grundlage vorliegender Sicherheitsdaten, wurde die in Teil 2 verwendete Dosis Avapritinib auf 300 mg einmal täglich reduziert. Die Patienten sollten mindestens einen Zyklus (28 Tage) Avapritinib erhalten. Eine maximale Behandlungsdauer der Studienteilnehmer wurde in der NAVIGATOR-Studie nicht festgelegt (7).

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 die mit Avapritinib in einer zulassungskonformen Anfangsdosis von 300 mg täglich behandelt wurden (1).

Die Studie CS3007-101 (BLU-285-1105) ist eine chinesische Brückenstudie zur globalen NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101). Es handelt sich um eine zweigeteilte, open-label Phase I/II Studie zur Bestimmung der dosislimitierenden Toxizität (DLT) und RP2D (Dosisescalationsphase, Teil 1) sowie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit (Dosisescalationsphase, Teil 1 und Erweiterungsphase, Teil 2) von Avapritinib bei chinesischen Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST. Die Studie ermöglicht eine vollständige Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und antineoplastischen Aktivität von Avapritinib bei chinesischen Patienten mit GIST. Alle Studienteilnehmer erhielten Avapritinib. Eine Randomisierung fand nicht statt. Avapritinib wurde täglich morgens von Tag 1 bis Tag 28 in wiederkehrenden 28-Tage Zyklen oral eingenommen. Die Einnahme erfolgte kontinuierlich ohne Ruhephasen zwischen den Behandlungszyklen (8).

Im Dossier werden ausschließlich die Ergebnisse derjenigen Patienten supportiv dargestellt, die entsprechend dem Modul 4C zugrundeliegenden Anwendungsgebiet von Avapritinib eine zulassungskonforme Behandlung mit Avapritinib in einer Anfangsdosierung von 300 mg einmal täglich erhalten haben.

Für die Nutzenbewertung wurden folgende patientenrelevanten Endpunkte erhoben:

NAVIGATOR & CS3007-101

- Mortalität
 - Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)
- Morbidität
 - progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)
 - Ansprechen:
 - Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR)
 - Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR)
 - Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response, TTR) (nur NAVIGATOR)
 - Rate des klinischen Nutzens (Clinical Benefit Rate, CBR)
 - Rate der Krankheitskontrolle (Disease Control Rate, DCR) (nur NAVIGATOR)
- Sicherheit
 - Unerwünschte Ereignisse (UE)

Datenquellen

Für das vorliegende Dossier wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) entsprechend den Vorgaben des G-BA durchgeführt.

Zur Identifikation relevanter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden die Studienregister ClinicalTrials.gov, Europäische Union (EU) Clinical Trials Register (EU-CTR), Clinical Trials Information System (CTIS) und Weltgesundheitsorganisation (WHO) International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und noch laufenden relevanten Studien durchsucht. Zusätzlich wurde auf dem Suchportal für klinische Daten der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA), im Arzneimittelinformationssystem (AMIce) sowie auf der Internetseite des G-BA nach relevanten Studien gesucht. Die Suche wurde in jedem Studienregister und Suchportal einzeln und mit einer jeweils adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Die detaillierte Suchstrategie der bibliografischen Suche ist in Anhang 4-A und die Suchen in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR, CTIS und WHO ICTRP sowie den Seiten der EMA und des AMIce sind in Anhang 4-B dokumentiert. Auf die Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie der Suchen auf der Seite des G-BA wurde gemäß Verfahrensordnung (VerfO) verzichtet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In Bezug auf die oben genannte Fragestellung erfolgte zunächst die Suche nach randomisiert kontrollierten Studien (Randomized Controlled Studies, RCTs) anhand der in Tabelle 4-1 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Tabelle 4-1: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von RCT-Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen.	Patientenpopulation, die nicht dem Anwendungsgebiet entspricht.
Intervention	Avapritinib (empfohlene Anfangsdosierung: 300 mg täglich, Dosisreduktion in 100-mg-Schritten auf eine Mindestdosis von 100 mg möglich)	jegliche andere Darreichungsformen bzw. Dosis- oder Therapieschemata, die nicht der Fachinformation entsprechen
Vergleichstherapie	BSC	abweichende Vergleichstherapie
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit	keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Kategorien
Studientyp	RCT	Nicht randomisierte, unkontrollierte Studien; nicht-klinische Studien; Case Reports, Case Series
Studiendauer	keine Einschränkung	nicht anwendbar

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Publikationstyp^a	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht Publikation in englischer oder deutscher Sprache	Reviews Nachrichtenartikel Meeting-Abstracts oder Poster Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
<p>a: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden, (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden. Studien, die im Rahmen der Studienregistersuche bereits identifiziert wurden, wurden für die bibliografische Literaturrecherche nicht berücksichtigt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert</p>		

Zur Beantwortung der Fragestellung erfolgte ebenfalls die Suche nach weitere Untersuchungen mit den in Tabelle 4-2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien.

Tabelle 4-2: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von weitere Untersuchungen in die Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, indiziert	Patientenpopulation, die nicht dem Anwendungsgebiet entspricht.
Intervention	Avapritinib (empfohlene Anfangsdosierung: 300 mg täglich, Dosisreduktion in 100-mg-Schritten auf eine Mindestdosis von 100 mg möglich)	jegliche andere Darreichungsformen bzw. Dosis- oder Therapieschemata, die nicht der Fachinformation entsprechen
Vergleichstherapie	nicht zutreffend	nicht zutreffend
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit	keine patientenrelevanten Endpunkteaues einer der genannten Kategorien
Studientyp	keine Einschränkung auf RCT	Case Reports, Case Series, Tier-experimentelle- oder in vitro-Studien, PK-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-interventionelle Studien, Retrospektive- oder Observationsstudie
Studiendauer	keine Einschränkung	nicht anwendbar
Publikationstyp^a	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht Publikation in englischer oder deutscher Sprache	Reviews Nachrichtenartikel Meeting-Abstracts oder Poster Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
a: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden, (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden. Studien, die im Rahmen der Studienregistersuche bereits identifiziert wurden, wurden für die bibliografische Literaturrecherche nicht berücksichtigt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Für das dem Modul 4C zugrundeliegende Anwendungsgebiet von Avapritinib konnte keine vergleichende Studie gegenüber der zVT identifiziert werden, weshalb keine Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zVT erfolgt. Alternativ wird das Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens von Avapritinib anhand der Zulassungsstudie NAVIGATOR (BLU-285-1101) bestimmt. Ergänzend werden die Daten der Studie CS3007-101 (BLU-285-1105) supportiv präsentiert. Zusammen wird mit den beiden Studien die beste verfügbare Evidenz dargestellt.

Bei der NAVIGATOR-Studie handelt es sich um eine zweigeteilte, open-label Phase-I-(FIH)-Studie zur Bestimmung der maximal MTD und der RP2D (Teil 1, Dosisescalationsphase) sowie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Avapritinib (Erweiterungsphase, Teil 2) bei Studienteilnehmern mit GIST und anderen rezidierten oder refraktären soliden Tumoren (5). Die Ableitung des therapeutischen Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Daten der Safety-Population aus Teil 2 der NAVIGATOR Studie. Dabei werden nur die Daten erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha, PDGFRA)- D842V-Mutation aufweisen und die in einer zulassungskonformen Anfangsdosis von 300 mg täglich behandelt wurden, herangezogen. Die in der NAVIGATOR-Studie eingesetzte Medikation entspricht den aktuellen Leitlinienempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (9, 10).

Die Studie CS3007-101 (BLU-285-1105) ist eine chinesische Brückenstudie zur globalen NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101). Es handelt sich um eine zweigeteilte, open-label Phase I/II Studie zur Bestimmung der DLT und RP2D (Dosiseskaltationsphase, Teil 1) sowie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit (Dosiseskaltationsphase, Teil 1 und Erweiterungsphase, Teil 2) von Avapritinib bei chinesischen Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST. Die Studie ermöglicht eine vollständige Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik (PK), Pharmakodynamik und antineoplastischen Aktivität von Avapritinib bei chinesischen Patienten mit GIST. Basierend auf den Sicherheits- und PK-Daten aus Teil 1 der Studie CS3007-101 und den Daten aus der NAVIGATOR-Studie wurde die RP2D von Avapritinib bei chinesischen Patienten mit GIST von 300 mg einmal täglich, oral bestätigt. Entsprechend wurden alle Patienten in der Erweiterungsphase (Teil 2) der Studie CS3007-101 (Teil 2) mit Avapritinib in einer Anfangsdosierung von 300 mg behandelt (8). Die in der Studie CS3007-101 eingesetzte Medikation entspricht den aktuellen Leitlinienempfehlungen der AWMF und der DGHO (9, 10). Im Dossier werden zur Studie CS3007-101 vorrangig die Ergebnisse derjenigen Patienten supportiv dargestellt, die dem Modul 4C zugrundeliegenden Anwendungsgebiet von Avapritinib, inoperable oder metastasierte GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, entsprechen und die zudem mit Avapritinib in einer zulassungskonformen Anfangsdosis von 300 mg täglich behandelt wurden. Lagen in der Studie CS3007-101 keine separaten Daten für die Zielpopulation vor, wurden aus Gründen der Transparenz im Dossier supportiv Daten für die gesamte Patientenpopulation mit GIST dargestellt, die eine zulassungskonforme Behandlung mit Avapritinib in einer Anfangsdosierung von 300 mg einmal täglich erhalten haben.

Evidenzstufe

Sowohl die NAVIGATOR-Studie als auch die CS3007-101-Studie entsprechen gemäß dem 5. Kapitel der Verfo § 5 Absatz (Abs.) 6 Studien mit dem Evidenzgrad IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien).

Studienqualität und Verzerrungspotential

Die Ableitung des therapeutischen Zusatznutzens von Avapritinib erfolgt auf Basis der pivotalen NAVIGATOR-Studie. Dazu wurden die Studiendokumente der NAVIGATOR-Studie herangezogen (5-7). Ergänzend wurden die finalen Daten zur CS3007-101-Studie herangezogen (8). Die Methodik der Studien entspricht der Good Clinical Practice (GCP). In Bezug auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität wurde die Studie anhand des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statements (siehe Anhang 4-E) und das Verzerrungspotential anhand der Cochrane-Kriterien in Anhang 4-F bewertet. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist das Verzerrungspotential der NAVIGATOR-Studie als hoch zu bewerten.

Validität der Endpunkte

Für die NAVIGATOR und die CS3007-101-Studie werden die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit dargestellt. 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- und der CS3007-101-Studie werden den in der Verfo des G-BA vorgegebenen patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit zugeordnet und zusammenfassend beschrieben. Daten zum allgemeinen Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden bereits in der vorangegangenen Nutzenbewertung von Avapritinib als Orphan-Drug auf Basis der VOYAGER-Studie präsentiert (11). Um den Anforderungen der Verfo zu entsprechen, werden zur Herleitung des therapeutischen Zusatznutzen nur die Ergebnisse für erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen und die gemäß Fachinformation mit einer Anfangsdosis von 300 mg Avapritinib behandelt wurden, herangezogen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Avapritinib im zu bewertenden Anwendungsgebiet konnten keine geeigneten vergleichenden Studien identifiziert werden. Zur Ableitung des therapeutischen Zusatznutzens wird Teil 2 (Erweiterungsphase) der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) herangezogen und es werden die Daten der Safety-Population präsentiert. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der NAVIGATOR-Studie werden in Tabelle 4-3 zusammengefasst und das Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens je Endpunkt eingeschätzt. Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem finalen Datenschnitt zum Teil 2 der Studie vom 25. Januar 2021.

Die ausführliche Darstellung aller Ergebnisse ist Abschnitt 4.3.2.3.3 und Abschnitt 4.4.2 zu entnehmen. In Abschnitt 4.3.2.3.3 werden supportiv auch die Daten der Studie CS3007-101 dargestellt.

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

Nutzendimension/ Endpunkt	Ergebnisse	Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	N = 28 Mediane Nachbeobachtungszeit: 33,1 Monate Median [95 %-KI]: n. e. [37,3; n. e.] Geschätzte Überlebensrate (12 Monate) ^a : Median [95 %-KI]: 92,6 % [82,7; 100,0]	beträchtlich
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	N = 28 PFS: Median [95 %-KI]: 24,0 Monate [16,8; n. e.] geschätzte Rate an Studienteilnehmern mit PFS (12 Monate) ^a : Median [95 %-KI]: 85,2 % [71,8; 98,6]	beträchtlich
Gesamtansprechrates ^b	N = 28 n/N (%) [95 %-KI]: 27/28 (96,4) [81,7; 99,9]	beträchtlich
Dauer des Ansprechens ^b	N = 27 mediane Dauer des Ansprechens [95 %-KI]: 19,2 Monate [13,2; n. e.]	beträchtlich
Zeit bis zum Ansprechen ^b	N = 27 mediane Zeit bis zum Ansprechen: MW (SD): 103,3 Tage (61,11)	beträchtlich
Rate des klinischen Nutzens	N = 28 Ereignis n/N (%): 28/28 (100,0) [95%-KI]: [87,7; 100,0]	beträchtlich
Rate der Krankheitskontrolle	N = 28 Ereignis n/N (%): 28/28 (100,0) [95%-KI]: [87,7; 100,0]	beträchtlich

Nutzendimension/ Endpunkt	Ergebnisse	Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse (UE)	<p>N = 28</p> <p>jegliche UE:</p> <p>n (%): 28 (100,0)</p> <p>nicht schwere UE (CTCAE ≤ 2):</p> <p>n (%): 28 (100,0)</p> <p>schwere UE (CTCAE ≥ 3):</p> <p>n (%): 27 (96,4)</p> <p>SUE:</p> <p>n (%): 22 (78,6)</p> <p>UE, die zum Tod führten:</p> <p>n (%): 5 (17,9)</p> <p>UE, die zum Therapieabbruch führten:</p> <p>n (%): 10 (35,7)</p> <p>Tod ^c</p> <p>n (%): 5 (17,9)</p> <p>UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte):</p> <p>n (%): 19 (67,9)</p> <p>UE von besonderem Interesse (intrakranielle Blutungen):</p> <p>n (%): 2 (7,1)</p>	akzeptables Sicherheitsprofil beträchtlich
<p>a: Schätzung anhand der Kaplan-Meier-Methodik</p> <p>b: Studienteilnehmer, die kein vollständiges oder partielles Ansprechen zeigten (beurteilt durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien), wurden von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>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.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 25. Januar 2021 war nach einer medianen Beobachtungszeit von 33,1 Monaten das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht. Zum Zeitpunkt der Analyse waren 19 von 28 Studienteilnehmern (67,9 %) am Leben. Der Anteil an Studienteilnehmern mit einer geschätzten Überlebenszeit von 12 Monaten beträgt laut einer Kaplan-Meier-Analyse 92,6 % [95 %-KI: 82,7; 100,0] (siehe Tabelle 4-3). Vergleicht man diese Ergebnisse mit Daten einer retrospektiven, europäischen Studie von Cassier et al. 2012, zeigt sich für Studienteilnehmer unter Behandlung mit Avapritinib eine **beträchtliche Verlängerung der Überlebensdauer** im Vergleich zu einer Behandlung mit Imatinib: In der Studie von Cassier et al. 2012 betrug das mediane Gesamtüberleben von 32 Studienteilnehmern mit fortgeschrittenen GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation unter Behandlung mit Imatinib nur 14,7 Monate (mediane Beobachtungszeit: 46 Monate) (12). 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. Wie bereits im OD-Dossier dargestellt, konnte auch anhand der VOYAGER-Studie (BLU-285-1303) (randomisierter Vergleich von Avapritinib vs. Regorafenib) sowie anhand eines Propensity Scores (PS)-adjustierten indirekten Vergleichs von Avapritinib gegenüber einer Behandlung mit unspezifischen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) (Vergleich der NAVIGATOR-Studie mit der Studie BLU-285-1002), gezeigt werden, dass bei Patienten mit metastasierten oder rezidivierenden GIST, die eine PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, unter Behandlung mit Avapritinib eine **signifikante Verlängerung der Überlebensdauer** gegenüber einer Behandlung mit unspezifischen TKIs (nicht Avapritinib) erreicht wird (11).

Fazit zum Endpunkt Gesamtüberleben

Mortalität ist per Definition (13, 14) und die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist gemäß § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (15) 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 inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, zugelassen ist. Vor der Zulassung von Avapritinib stand diesen Patienten keine zielgerichtete Therapie zur Verfügung, was mit einer schlechten Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens einherging. Auf Basis der NAVIGATOR-Studie konnte erstmalig nachgewiesen werden, dass unter Behandlung mit Avapritinib die Überlebenszeit in bisher unerreichtem Ausmaß verlängert werden kann. Dies bestätigen der deskriptive Vergleich mit publizierten Daten von Cassier et al. 2012 (11) sowie die im OD-Dossier präsentierten Daten zum Vergleich einer Behandlung mit Avapritinib gegenüber einer Behandlung mit unspezifischen TKIs (nicht Avapritinib) und spiegelt sich entsprechend in den Leitlinienempfehlungen von AWMF und DGHO wider (9, 10). Insgesamt ergibt sich somit ein **therapeutisch beträchtlicher Zusatznutzen** für Avapritinib.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

In der Studie NAVIGATOR betrug zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 25. Januar 2021, was einer medianen Beobachtungszeit von 33,1 Monaten entspricht, das mediane progressionsfreie Überleben unter Behandlung mit 300 mg Avapritinib 24,0 Monate [95 %-KI: 16,8; 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; 98,6] (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] (12) deutlich geringer als in der NAVIGATOR-Studie. Ebenfalls zeigen die bereits im OD-Dossier präsentierten Daten aus der VOYAGER-Studie (medianes progressionsfreies Überleben: Avaprtinib: noch nicht erreicht vs. Regorafenib 4,5 Monate, bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,5 bzw. 10,2 Monaten), dass für Patienten mit lokal fortgeschrittenen, metastasierten oder rezidivierenden GIST, die eine PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, das Risiko unter der Behandlung mit Avapritinib eine Progression zu erleiden deutlich verringert bzw. im PS-adjustierten indirekten Vergleich gegenüber einer Behandlung mit unspezifischen TKIs um ca. 40 % reduziert ist (11). Im Umkehrschluss zeigt sich eine **signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens** durch die Behandlung mit Avapritinib.

Fazit zum Endpunkt progressionsfreies Überleben

Avapritinib ist aktuell die einzige spezifische Therapie, die zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, zugelassen ist und gemäß den Leitlinien der AWMF und DGHO ausnahmslos empfohlen wird (9, 10). Eine Krankheitsprogression kann zu einer Verschlimmerung der Symptomatik und einer einhergehenden 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 (15). Die Erhebung des Endpunkts erfolgte anhand etablierter Kriterien durch ein unabhängiges Team gut ausgebildeter Radiologen und wurde durch Sensitivitätsanalysen bestätigt, 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 durch eine Behandlung mit Avapritinib eine deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zu einer Behandlung mit Imatinib erreicht (Avapritinib: 24 Monate vs. Imatinib: 2,8 Monate) (12). Dies wurde durch die Ergebnisse des im OD-Dossier präsentierten PS-adjustierten indirekten Vergleich gegenüber unspezifischen TKI bestätigt, wobei das progressionsfreie Überleben unter Behandlung mit Avapritinib ungefähr um das Achtfache verlängert ist (Avapritinib: 24 Monate vs. unspezifische TKI: 3,1 Monate) (11). Ein vergleichbares Bild konnte in dem randomisierten Vergleich der VOYAGER-Studie gezeigt werden. Unter Behandlung mit Avapritinib war nach 11,5 Monaten die mediane progressionsfreie Zeit noch nicht, hingegen die mediane progressionsfreie Zeit unter Behandlung mit Regorafenib bereits nach 4,5 Monaten erreicht (11). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es in allen dargestellten Studien unter Behandlung mit Avapritinib zu einer **signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens** und somit zu einer bedeutsamen Verringerung von schwerwiegenden Symptomen, einer längeren Stabilisierung der Erkrankung sowie einer Verbesserung der Lebensqualität der Studienteilnehmer kommt. Entsprechend ergibt sich ein **therapeutisch beträchtlicher Zusatznutzen** für Avapritinib.

Ansprechen

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 25. Januar 2021 betrug die Gesamtansprechrate unter Behandlung mit Avapritinib 96,4 % [95 %-KI: 81,7; 99,9]. Die Ergebnisse wurden durch die Sensitivitätsanalyse bestätigt. Die Dauer des Ansprechens betrug 19,2 Monate [95 %-KI: 13,2; n. e.], die mittlere Zeit bis zum Ansprechen 103,3 Tage (\pm 61,11 Tage). Sowohl die Rate des klinischen Nutzens als auch die Rate der Krankheitskontrolle lagen bei 100,0 % [95 %-KI: 87,7; 100,0] (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 (12), was den hohen therapeutischen Nutzen von Avapritinib im Anwendungsgebiet verdeutlicht. Im deskriptiven Vergleich mit der Studie von Cassier et al. 2012 zeigt sich somit ein **beträchtlicher Vorteil** zu Gunsten von Avapritinib. Auch bei dem im OD-Dossier präsentierten Vergleich einer Behandlung mit Avapritinib gegenüber einer Behandlung mit Regorafenib in der Studie VOYAGER zeigt sich bezüglich des partiellen Ansprechens (Partial response, PR) (Avapritinib: sieben Studienteilnehmer vs. Regorafenib: kein Studienteilnehmer) und der Rate der Krankheitskontrolle (Avapritinib: 100 % vs. Regorafenib: 33 %) die therapeutische Bedeutung von Avapritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet (11). Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Populationen sich in den Studien NAVIGATOR und VOYAGER dahingehend unterschieden, 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 (11).

Fazit zum Endpunkt Ansprechen

Ein Ansprechen auf eine Therapie mit Avapritinib stellt das primäre Ziel im Anwendungsgebiet dar und konnte mit den vor Zulassung von Avapritinib verwendeten unspezifischen TKIs in der vorliegenden Indikation nicht erreicht werden. 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 (15). Die Erhebung des Endpunkts erfolgte anhand etablierter Kriterien durch ein unabhängiges Team gut ausgebildeter Radiologen und wurde durch Sensitivitätsanalysen bestätigt, weshalb die Erhebung des Endpunkts als valide bewertet wird.

Die Ergebnisse der Studie von Cassier et al. 2012 und die im OD-Dossier dargestellten Ergebnisse 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 (11, 12). Dies deckt sich mit den Empfehlungen der AWMF und der DGHO in ihren Leitlinien, zur Behandlung von Patienten mit inoperablem oder metastasiertem GIST, die eine PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, ausschließlich Avapritinib einzusetzen (9, 10).

Die im vorliegenden Modul 4C präsentierten Daten zur Wirksamkeit von Avapritinib im relevanten Anwendungsgebiet in den Nutzendimension Mortalität und Morbidität gehen einher mit den im OD-Dossier umfassend präsentierten Daten aus der VOYAGER-Studie zur krankheitsspezifischen Symptomatik und Schwere der Erkrankung, zum allgemeinen Gesundheitsstatus sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (11).

Wie dem vorangehenden OD-Dossier zu entnehmen, hatten in der VOAGER-Studie Patienten unter Behandlung mit Avapritinib die Symptome Schmerz, Dyspnoe und Verstopfung anhand des European Organization for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30)-Fragebogens als über die Zeit anhaltend verbessert bewertet. Unter Behandlung mit Regorafenib berichteten die Patienten keine anhaltende Verbesserung der Symptome. Zudem berichteten Patienten unter Behandlung mit Avapritinib über keine Zunahme von Abdominalschmerzen im Gegensatz zu Studienteilnehmer unter Behandlung mit Regorafenib, die bereits zu Beginn der Behandlung über eine Verschlechterung des Symptoms Abdominalschmerzen berichteten. Bei Bewertung der Schwere der Erkrankung mittels Patients' Global Impression of Symptom Severity (PGIS) berichteten Studienteilnehmer unter Behandlung mit Avapritinib von einer leichten Verbesserung, Studienteilnehmer unter Behandlung mit Regorafenib hingegen von einer Verschlechterung. Ähnliches galt bei der Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustands mittels der European Quality of Life-5 Dimensions visuellen Analogskala (EQ-5D VAS). Studienteilnehmer unter Behandlung mit Avapritinib berichteten von einer Verbesserung nicht aber Studienteilnehmer unter Behandlung mit Regorafenib. Bei der Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 berichteten Studienteilnehmer unter Behandlung mit Avapritinib im Mittel über eine Verbesserung der körperlichen Funktion, wohingegen Studienteilnehmer unter Behandlung mit Regorafenib ihre körperliche Funktion als verschlechtert bzw. konstant einschätzten. Bezüglich ihrer Rollenfunktion, emotionalen Funktion, kognitiven Funktion, als auch ihrer sozialen Funktion berichteten die Studienteilnehmer beider Behandlungsarme insgesamt keine eindeutige Veränderung (11).

Zusammenfassend ergibt sich daraus ein **therapeutisch beträchtlicher Zusatznutzen** für Avapritinib zur Behandlung von Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, ergibt.

Sicherheit

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 22 Studienteilnehmern (78,6 %) auf. Fünf Studienteilnehmer verstarben an einem unerwünschten Ereignis. Jeweils ein Studienteilnehmer verstarb an einer Herzinsuffizienz, an einer generellen Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes und an einer Schizophrenie. Zwei weitere Studienteilnehmer verstarben an einer Krankheitsprogression. Zehn Studienteilnehmer (35,7 %) brachen die Einnahme des Studienmedikaments aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse traten in der Kategorie kognitive Effekte bei 19 Studienteilnehmern (67,9 %) und in der Kategorie intrakranielle Blutungen bei zwei Studienteilnehmern (7,1 %) auf (Tabelle 4-3).

Fazit zur Nutzendimension Sicherheit

Die Beurteilung der Sicherheit eines Medikaments ist ein grundlegender Bestandteil der Nutzenbewertung und das Vermeiden von unerwünschten Ereignissen ist gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant (15). Die Endpunkte zur Nutzendimension Sicherheit wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.1 nach Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und den Preferred Terms (PT) klassifiziert und sind als valide zu bewerten.

In Anbetracht der Schwere der Erkrankung sowie der fehlenden alternativen Therapieoptionen für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, weist Avapritinib ein **akzeptables Sicherheitsprofil** auf.

Schlussfolgerung zum Zusatznutzen von Avapritinib in GIST

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es sich bei GIST im fortgeschrittenen Stadium um eine schwerwiegende und lebensbedrohliche Erkrankung handelt, die aufgrund der Symptomatik und des Einflusses auf die Lebensqualität mit großen Einschränkungen für die Patienten verbunden ist. Neben Avapritinib stehen Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, keinerlei wirksame Therapieoptionen zur Verfügung (9), ohne zielgerichtete Therapie haben diese Patienten ein hohes Risiko, einen Progress zu erleiden oder zu versterben (12).

In der NAVIGATOR-Studie konnte erstmalig im vorliegenden Anwendungsgebiet unter Behandlung mit Avapritinib ein effektives Ansprechen auf eine Therapie sowie eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens erreicht werden. Ein Behandlungsziel, das mit zuvor im Anwendungsgebiet eingesetzten, unspezifischen TKIs wie Imatinib, Sunitinib und Regorafenib unerreicht blieb (9-11). Die Ergebnisse der NAVIGATOR-Studie werden sowohl durch die Ergebnisse der supportiv dargestellten Studie C3007-101 (8) als auch durch die im vorangegangenen OD-Dossier präsentierten Daten der VOYAGER-Studie zur krankheitsspezifischen Symptomatik und Schwere der Erkrankung, zum allgemeinen Gesundheitsstatus sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gestützt (11). Daraus ergibt sich für die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein **therapeutisch beträchtlicher Zusatznutzen** für Avapritinib. Zudem weist Avapritinib im Verhältnis zur Schwere der Erkrankung ein akzeptables Sicherheitsprofil auf.

Für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, wird basierend auf der Zulassungsstudie NAVIGATOR in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen therapeutisch beträchtlichen Zusatznutzen** für Avapritinib festgestellt. Ein Zusatznutzen gegenüber der zVT lässt sich aufgrund der limitierten Datenlage dagegen nicht ableiten.

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.

Im Modul 4 C des vorliegenden Dossiers ist das Ziel, die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Avapritinib (AYVAKYT®) als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen (1).

Die Europäische Kommission erklärte Avapritinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, am 17. Juli 2017 (EU/3/17/1889) zu einem Orphan Drug (2). Dieser Orphan Drug Status wurde am 29. Juli 2020 bestätigt (3). Im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V sprach der G-BA Avapritinib in der oben genannten Indikation mit Beschluss vom 15. April 2021 einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen aus (16).

Nach Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzschwelle und der Aufforderung durch den G-BA werden mit dem vorliegenden Dossier gemäß Kapitel 5 § 12 der Verfo Nachweise nach § 5 Abs. 1 bis 6 für eine erneute Nutzenbewertung von Avapritinib übermittelt.

Patientenpopulation

Erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen (1).

Intervention**NAVIGATOR**

Bei der Studie NAVIGATOR (BLU-285-1101) handelt es sich um eine zweigeteilte, open-label Phase-I-(FIH)-Studie zur Bestimmung der MTD und der RP2D (Teil 1, Dosisescalationsphase) sowie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Avapritinib (Dosisescalationsphase, Teil 1 und Erweiterungsphase, Teil 2) bei Studienteilnehmern mit GIST und anderen rezidierten oder refraktären soliden Tumoren. (5). Alle Studienteilnehmer erhielten Avapritinib. Eine Randomisierung fand nicht statt (6).

In Teil 1 der Studie wurde Avapritinib mit einer anfänglichen Dosis von 30 mg bis maximal 600 mg täglich, oral in 28-tägigen Zyklen verabreicht. Die Einnahme von Avapritinib erfolgt kontinuierlich, ohne Ruhephasen zwischen den Behandlungszyklen. Um die Anzahl der Patienten, die mit potenziell inaktiven Dosen behandelt werden, zu minimieren, war in Teil 1 (Dosisescalationsphase) der Studie eine Dosisescalation bei einem Patienten zulässig, wenn dieser vorangehend mindestens zwei Behandlungszyklen ohne Toxizität Grad ≥ 3 abgeschlossen hatte. Die Dosis des Patienten konnte mit schriftlicher Genehmigung des Sponsors auf eine vorab überprüfte Eskalationsdosis erhöht werden, die aber die MTD nicht überschreiten durfte.

Zudem erhielten die Patienten in Teil 1 der Studie vor Behandlungsbeginn einmalig Avapritinib an D-3 in einer Dosisstärke, entsprechend der Dosiskohorte, der sie zugewiesen waren, zur besseren Bestimmung der Halbwertszeit von Avapritinib.

Die Erweiterungsphase der Studie NAVIGATOR (Teil 2) wurde zunächst mit einer Verabreichung der in Teil 1 ermittelten MTD von Avapritinib in einer Höhe von 400 mg täglich, oral in 28-tägigen Zyklen gestartet. Kam es bei einem Patienten aufgrund von Toxizität zu einer Dosisreduktion, konnte nach Ermessen des Prüfarzt und mit schriftlicher Genehmigung des Sponsors die Dosis von Avapritinib nach Abklingen der Toxizität wieder auf 400 mg täglich gesteigert werden. Eine Dosissteigerung über 400 mg täglich hinaus war nicht zulässig.

Aufgrund neu gewonnener Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten wurde im Laufe der Erweiterungsphase (Teil 2) der Studie die zu verabreichende Anfangsdosis von Avapritinib auf 300 mg täglich gesenkt. 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 Studienteilnehmers lag, die Dosis auf 400 mg Avapritinib täglich erhöhen (7).

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. Bei Rückgang der Toxizität auf Grad 2 oder weniger, konnte der Patient die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis (100 mg weniger als die Anfangsdosis) oder (falls bereits bestehend) die Behandlung mit Avapritinib in einer Dosierung von 100 mg wieder aufnehmen. Es waren maximal drei Dosisreduktionen zulässig.

In der Erweiterungsphase (Teil 2) wurde Avapritinib kontinuierlich ohne Ruhephasen in 28-tägigen Zyklen täglich oral eingenommen. Eine maximale Behandlungsdauer der Studienteilnehmer wurde in der NAVIGATOR-Studie nicht festgelegt (7). Die Studienteilnehmer konnten Avapritinib erhalten, solange die Behandlung nicht aus einem der folgenden Gründe beendet wurde (5):

- Toxizität
- Non-Compliance
- Widerruf der Einwilligung
- Entscheidung des Prüfarztes
- eine fortschreitende Erkrankung
- Tod
- Beendigung der Studie durch den Arzt oder Sponsor.

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). 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 die mit Avapritinib in einer zulassungskonformen Anfangsdosis von 300 mg täglich behandelt wurden.

CS3007-101

Die Studie CS3007-101 (BLU-285-1105) ist eine chinesische Brückenstudie zur globalen NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101). Es handelt sich um eine zweigeteilte, open-label Phase I/II Studie zur Bestimmung der DLT und RP2D (Dosisescalationsphase, Teil 1) sowie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit (Dosisescalationsphase, Teil 1 und Erweiterungsphase, Teil 2) von Avapritinib bei chinesischen Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST. Alle Studienteilnehmer erhielten Avapritinib. Eine Randomisierung fand nicht statt (8).

In Teil 1 der Studie wurde Avapritinib zunächst mit einer Anfangsdosis von 200 mg täglich, oral in 28-tägigen Zyklen verabreicht, welche durch das Safety Monitoring Committee (SMC) auf ihre DLT hin geprüft wurde, nachdem mindestens drei Patienten den ersten Zyklus abgeschlossen hatten. Wenn nach Ansicht des Prüfarztes der beste medizinische Nutzen für den Patienten bei 300 mg Avapritinib täglich (QD) zu erreichen wäre, konnte die Dosis für Patienten in der 200-mg-QD-Kohorte auf 300 mg QD erhöht werden, wenn folgende Kriterien erfüllt waren (8):

- Der Patient hatte Avapritinib in ≥ 4 Behandlungszyklen erhalten.
- Es waren keine UE von \geq Grad 3 aufgetreten (es sei denn, das UE war auf Grad 1 oder einen niedrigeren Grad zurückgegangen).
- Es waren keine UE \geq Grad 2 in Form von kognitiven oder emotionalen Problemen oder intrakraniellen Blutungen (unabhängig davon, ob sie sich zurückgebildet hatten oder nicht) aufgetreten.

Nachdem mindestens drei Patienten der 200-mg-QD-Kohorte den ersten Zyklus abgeschlossen hatten, wurde parallel in einer 300-mg-QD-Kohorte die DLT durch das SMC überprüft und die RP2D bestimmt. Zudem erhielten die Patienten vor Behandlungsbeginn einmalig Avapritinib an D-5 in einer Dosisstärke entsprechend ihrer zugewiesenen Dosiskohorte (200 mg oder 300 mg), zur besseren Bestimmung der Halbwertszeit von Avapritinib (8).

Basierend auf den Daten der NAVIGATOR-Studie und auf den Sicherheits- und PK-Daten aus Teil 1 der Studie CS3007-101 (BLU-285-1105) konnte eine RP2D von Avapritinib bei chinesischen Patienten mit GIST in Höhe von 300 mg einmal täglich, oral bestätigt werden. Entsprechend wurden in der Erweiterungsphase (Teil 2) der Studie alle Patienten mit Avapritinib in einer Anfangsdosierung von 300 mg täglich behandelt. Avapritinib wurde kontinuierlich ohne Ruhephasen in 28-tägigen Zyklen täglich oral eingenommen. Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe umfasste chinesische Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen (Zielpopulation). Die zweite Gruppe umfasste chinesische Patienten mit inoperablen oder metastasierten 3L+ GIST, ohne PDGFRA-D842V-Mutation, die nach der Standardtherapie einen Progress erlitten oder eine Intoleranz gegenüber der Standardtherapie aufgewiesen hatten (8).

Im Dossier werden zur Studie CS3007-101 vorrangig die Ergebnisse derjenigen Patienten supportiv dargestellt, die dem Modul 4C zugrundeliegenden Anwendungsgebiet von Avapritinib, inoperable oder metastasierte GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, entsprechen und die zudem mit Avapritinib in einer zulassungskonformen Anfangsdosis von 300 mg täglich behandelt wurden. Lagen in der Studie CS3007-101 keine separaten Daten für die Zielpopulation vor, wurde aus Gründen der Transparenz im Dossier supportiv Daten für die gesamte Patientenpopulation mit GIST dargestellt, die eine zulassungskonforme Behandlung mit Avapritinib in einer Anfangsdosierung von 300 mg einmal täglich erhalten haben.

Vergleichstherapie

Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Avapritinib wurde in einem gemeinsamen Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2020-B-012) am 25. Juni 2020 vom G-BA folgende zVT benannt (4):

- Best Supportive Care (BSC)

Endpunkte***NAVIGATOR und CS3007-101***

In der NAVIGATOR-Studie und der CS3007-101-Studie wurden folgende, patientenrelevante Endpunkte erhoben (6, 8):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - progressionsfreies Überleben
 - Ansprechen:
 - Gesamtansprechrate
 - Dauer des Ansprechens
 - Zeit bis zum Ansprechen (nur NAVIGATOR)
 - Rate des klinischen Nutzens
 - Rate der Krankheitskontrolle (nur NAVIGATOR)
- Sicherheit
 - UE

Studientyp***NAVIGATOR***

Bei der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) handelt es sich um eine offene, einarmige Phase-I-Studie (6). Die Studie ist abgeschlossen. Der erste Studienteilnehmer wurde am 7. Oktober 2015 in die NAVIGATOR-Studie aufgenommen. Der letzte Patient hat die Studie am 03. Juni 2021 abgeschlossen. Der finale Datenschnitt erfolgte am 25. Januar 2021 und wird im vorliegenden Dossier berichtet.

CS3007-101

Bei der Studie CS3007-101 (BLU-285-1105) handelt es sich um eine offene, nicht-randomisierte Phase-I/II Studie. Die Studie ist abgeschlossen. Der erste Studienteilnehmer hat am 23. August 2019 die erste Dosis der Studienmedikation erhalten. Die letzte Visite des letzten Patienten erfolgte am 11. April 2023. Im Folgenden werden die nach Abschluss der Studie CS3007-101 zur Verfügung stehenden Daten aus Teil 1 und Teil 2 der Studie berichtet.

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 (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In Bezug auf die oben genannte Fragestellung erfolgte zunächst die Suche nach RCTs anhand der in Tabelle 4-4 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Tabelle 4-4: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von RCT-Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen.	Patientenpopulation, die nicht dem Anwendungsgebiet entspricht.
Intervention	Avapritinib (empfohlene Anfangsdosierung: 300 mg täglich, Dosisreduktion in 100-mg-Schritten auf eine Mindestdosis von 100 mg möglich)	Jegliche andere Darreichungsformen bzw. Dosis- oder Therapieschemata, die nicht der Fachinformation entsprechen.
Vergleichstherapie	BSC	abweichende Vergleichstherapie
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit	keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Kategorien
Studientyp	RCT	nicht randomisierte, unkontrollierte Studien; nicht-klinische Studien; Case Reports, Case Series
Studiendauer	keine Einschränkung	nicht anwendbar

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Publikationstyp^a	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht. Publikation in englischer oder deutscher Sprache	Reviews Nachrichtenartikel Meeting-Abstracts oder Poster Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
<p>a: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden, (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden. Studien, die im Rahmen der Studienregistersuche bereits identifiziert wurden, wurden für die bibliografische Literaturrecherche nicht berücksichtigt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert</p>		

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

Zur Beantwortung der Fragestellung erfolgte ebenfalls die Suche nach weiteren Untersuchungen mit den in Tabelle 4-5 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien.

Tabelle 4-5: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von weiteren Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, indiziert	Patientenpopulation, die nicht dem Anwendungsgebiet entspricht.
Intervention	Avapritinib (empfohlene Anfangsdosierung: 300 mg täglich, Dosisreduktion in 100-mg-Schritten auf eine Minstdosis von 100 mg möglich)	Jegliche andere Darreichungsformen bzw. Dosis- oder Therapieschemata, die nicht der Fachinformation entsprechen.
Vergleichstherapie	nicht zutreffend	nicht zutreffend
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit	keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Kategorien
Studientyp	keine Einschränkung auf RCT	Case Reports, Case Series, Tier-experimentelle- oder in vitro-Studien, PK-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-interventionelle Studien, Retrospektive- oder Observationsstudie
Studiendauer	keine Einschränkung	nicht anwendbar

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Publikationstyp^a	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht. Publikation in englischer oder deutscher Sprache	Reviews Nachrichtenartikel Meeting-Abstracts oder Poster Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
<p>a: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden, (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden. Studien, die im Rahmen der Studienregistersuche bereits identifiziert wurden, wurden für die bibliografische Literaturrecherche nicht berücksichtigt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

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: 15. September 2025). Für jede Datenbank wurde eine eigene Suchstrategie verwendet. Die Suche diente 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 (17), sowie in MEDLINE zusätzlich der Cochrane-Filter verwendet (18).

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 ([www.clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](https://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, [Avapritinib \(AYVAKYT®\)](https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-</p></div><div data-bbox=)

[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)

Die Suche nach relevanten Studien (RCT und weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und CTIS, dem Suchportal der WHO ICTRP, dem Suchportal für klinische Daten der EMA sowie dem Arzneimittelinformationssystem AMIce durchgeführt (Suchzeitpunkt: 15. September 2025). Die Suchen wurden an die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suchen in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR, CTIS und WHO ICTRP sowie auf den Seiten der EMA und des AMIce 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 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.

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

Zur Identifizierung relevanter Studien aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wurde die Internetseite des G-BA mittels der Suchbegriffe für Wirkstoffname Avapritinib, Handelsname Ayvakit oder Ayvakyt sowie der Synonyme „BLU285“, „BLU-285“, „BLU 285“, „KIT Exon 17“, „70C366“, „70-C366“, „70 C366“, „C366“, „C-366“, „C 366“, „CS3007“, „CS-3007“, „CS 3007“, „SC3007“, „SC-3007“, „SC 3007“, „BLU112317“, „BLU-112317“, „BLU 112317“, „X720776“, „X-720776“ oder „X 720776“ durchsucht (Suchzeitpunkt: 19. September 2025). Dabei wurden die Suchbegriffe einzeln in das Suchfeld eingegeben und der Suchbereich auf „Nutzenbewertungsverfahren“ eingeschränkt. Auf die Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie bei der Suche auf der Internetseite des G-BA wurde gemäß VerfO in Anhang 4-B verzichtet.

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 in der Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden unabhängig von zwei Personen unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 anhand von Titel und Abstract auf ihre Relevanz überprüft. Publikationen, die auf diese Weise nicht eindeutig selektiert werden konnten, wurden als Volltext von zwei Personen unabhängig gesichtet, um deren Relevanz festzustellen. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und wenn nötig durch Hinzunahme einer dritten Person behoben.

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

Suche in Studienregistern

Die in der Studienregistersuche identifizierten Datenbankeinträge wurden unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet und auf ihre Relevanz hin überprüft. Bei Diskrepanz hinsichtlich der Einstufungen wurden durch Diskussionen und, wenn nötig, durch Hinzunahme einer dritten Person behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie dem Studienpool hinzugefügt (Abschnitt 4.3.1.1.5 und Abschnitt 4.3.2.3.1.5).

Eine Liste der ausgeschlossenen Studien, unter Angabe des Ausschlussgrunds ist in Anhang 4-D hinterlegt.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die bei der Suche auf der Internetseite des G-BA identifizierten Nutzenbewertungsverfahren wurden anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Personen auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen wurden durch Diskussion und, wenn nötig, unter Hinzunahme einer dritten Person aufgelöst und relevante Studien dem Studienpool hinzugefügt (Abschnitt 4.3.1.1.5).

Auf eine Dokumentation der ausgeschlossenen Studien aus der Recherche auf der Internetseite des G-BA in Anhang 4-D wurde gemäß VerfO verzichtet.

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 Aspekte zum Studiendesign, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Patienten und Prüfarzt ein. Zudem wurde untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorlagen. Hierzu wurden die Angaben im statistischen Analyseplan, Studienprotokoll, im Studienbericht und Nachberechnungsdokumenten, in Publikationen zur Studie und den Studienregistereinträgen 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.

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 Studie NAVIGATOR und der chinesischen Brückenstudie CS3007-101 wurden anhand der Items 2 bis 22 des TREND-Statements 2004 (19) in Anhang 4-E beschrieben. Hier wurden Angaben zum Studienziel, Methodik (Design, Studienteilnehmer, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, statistische Methoden) und zu den Resultaten (Patientenfluss, Anzahl an Studienteilnehmern, Aufnahme/Rekrutierung) gemacht. Die Methodik der eingeschlossenen Studie, die Intervention sowie die Charakteristika der Studienpopulation sind in Abschnitt 4.3.2.3.2 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 Zulassungsstudie NAVIGATOR (Teil 2 der Studie) wird als Grundlage für die erneute Nutzenbewertung von Avapritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen. Es werden die Daten zum finalen Datenschnitt vom 25. Januar 2021 dargestellt (5). Ergänzend dazu werden die finalen Daten der chinesischen Brückenstudie CS3007-101, die nach Abschluss der Studie zur Verfügung stehen, dargestellt (8).

Analysepopulationen

NAVIGATOR

Die folgenden Analysepopulationen werden für die NAVIGATOR-Studie für die Analyse der patientenrelevanten Endpunkte (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3) herangezogen:

Safety-Population

Die Safety-Population der Studie umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben (6).

CS3007-101

Die folgenden Analysepopulationen werden für die Studie CS3007-101 für die Analyse der patientenrelevanten Endpunkte (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3) herangezogen:

Safety-Population

Die Safety-Population der Studie umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.

Efficacy-Population

Die Efficacy-Population (Effectiveness Analysis Set, EAS) umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben und zu Baseline eine messbare Läsion aufwiesen.

Patientencharakteristika

Für die NAVIGATOR-Studie und CS3007-101-Studie werden die in der Tabelle 4-6 aufgelisteten Patientencharakteristika dargestellt.

Tabelle 4-6: Patientencharakteristika der im Dossier dargestellten Studie

Parameter	Statistische Maße	
	NAVIGATOR	CS3007-101
Alter (Jahre)	N Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	N Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Altersgruppe < 65 Jahre ≥ 65 Jahre	N n (%)	N n (%)
Geschlecht: weiblich männlich	N n (%)	N n (%)
Body-Mass-Index (BMI; kg/m ²)	N Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	N Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
ECOG-Performance Status 0 1 2	N n (%)	N n (%)
Region: Nordamerika Europa Asien	N n (%)	N n (%)

Parameter	Statistische Maße	
	NAVIGATOR	CS3007-101
Land: Belgien Frankreich, Deutschland Niederlande Polen Südkorea Spanien Vereinigtes Königreich USA	N n (%)	-
Herkunft: native Americans oder Ureinwohner Alaskas asiatisch schwarz oder Afroamerikaner Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner weiß andere unbekannt	N n (%)	N n (%)
Dauer der Behandlung (Wochen)	N Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	N Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
größte/primäre Zielläsionsgröße ≤5cm >5 to ≤10cm >10cm unbekannt	N n (%)	N n (%)
Tumorstadium zum Zeitpunkt des Screenings nach TNM-Klassifikation Stadium I Stadium II Stadium III Stadium IV unbekannt andere	N n (%)	N n (%)

Parameter	Statistische Maße	
	NAVIGATOR	CS3007-101
primäre Tumorstelle des GIST zum Zeitpunkt der Diagnose Magen Jejunum oder Ileum Rektum Omentum Kolon Peritoneum andere	N n (%)	N n (%)
metastasierte Erkrankung ja nein	N n (%)	N n (%)
Ort der metastasierten Erkrankung Abdomen/Viszera Nebennieren Knochen Leber Lymphknoten Pankreas Peritoneum andere	N n (%)	-
vorherige chirurgische Resektion, resp. tumorbedingte Operationen/Eingriffe ja nein	N n (%)	N n (%)
Art der Resektion total partial andere	N n (%)	-
vorherige Behandlung Imatinib ja nein Sunitinib ja nein Regorafenib ja nein	N n (%)	-

Parameter	Statistische Maße	
	NAVIGATOR	CS3007-101
Studienabbrecher	N	N
Fortschreiten der Erkrankung	n (%)	n (%)
Unerwünschte Ereignisse		
Tod		
Lost to Follow-Up		
Protokollverletzung		
Widerruf der Einverständniserklärung		
Schwangerschaft		
Entscheidung des Prüfarztes		
Administrative/Andere Gründe		
Entscheidung des Sponsors		
Therapieabbrecher	N	N
Fortschreiten der Erkrankung	n (%)	n (%)
Unerwünschte Ereignisse		
Tod		
Lost to Follow up		
Protokollverletzung		
Widerruf der Einverständniserklärung		
Schwangerschat		
Entscheidung des Prüfarztes		
Administrative/Andere Gründe		
Entscheidung des Sponsors		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert		

4.2.5.2.1 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Nutzenbewertung von Avapritinib wurden die im Folgenden dargestellten patientenrelevanten Endpunkte zu den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, und Sicherheit berücksichtigt.

4.2.5.2.1.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Operationalisierung in der NAVIGATOR-Studie

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 verstorben waren, wurden als Ereignis gewertet. Alle Studienteilnehmer, die vor oder am Stichtag der Datenerhebung nicht verstorben waren, wurden am letzten bekannten Tag, an dem sie am Leben waren, zensiert. Der letzte bekannte Tag, an dem ein Patient noch am Leben war, wurde als das letzte nicht-imputierte Datum einer Aufzeichnung von Patientendaten vor oder am Stichtag der Datenerhebung in der klinischen Datenbank definiert. Es kann sich dabei um das Datum des letzten Besuchs oder des letzten Kontakts handeln, an dem der Patient bekanntermaßen noch am Leben war (5, 6).

Operationalisierung in der Studie CS3007-101

Das Gesamtüberleben ist in der Studie CS3007-101 definiert als die Zeit von der Einnahme der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zum Todeszeitpunkt. Alle Studienteilnehmer, die nicht vor oder am Stichtag der Datenerhebung verstarben, wurden am letzten bekannten Tag, an dem sie am Leben waren, zensiert. Wenn für einen Patienten keine Daten nach der Baseline vorlagen, wurde er am Tag der ersten Dosis zensiert (8).

Patientenrelevanz

Mortalität ist per Definition und die Verlängerung des Gesamtüberlebens gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten (13-15).

Validierung

Subjektive Interpretationen sind bei Todesfällen ausgeschlossen. Der Endpunkt ist daher uneingeschränkt valide.

4.2.5.2.1.2 Morbidität

Die Erfassung der Morbidität erfolgte in der herangezogenen NAVIGATOR-Studie und der CS3007-101-Studie anhand folgender patientenrelevanter Endpunkte (6-8):

- progressionsfreies Überleben
- Ansprechen
 - Gesamtansprechrate (ORR)
 - Dauer des Ansprechens (DOR)
 - Zeit bis zum Ansprechen (TTR) (nur NAVIGATOR)
 - Rate des klinischen Nutzens (CBR)
 - Rate der Krankheitskontrolle (DCR) (nur NAVIGATOR)

4.2.5.2.1.2.1 Progressionsfreies Überleben

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 auftrat. Der Zeitpunkt der Progression beruht auf einer Beurteilung durch die zentrale Radiologie anhand der modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST) 1.1-Kriterien (Tabelle 4-7). 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 4-8 dargestellt. Die erste Erhebung des Endpunkts erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings. Die erste Folgeuntersuchung fand am ersten Tag des dritten Zyklus (C3D1) statt, was 57 Tagen 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.) und am Ende der Behandlung (5, 6).

Die Ergebnisse werden für die Safety-Population präsentiert. Neben der Bewertung des Endpunkts anhand der EMA-Zensurregeln (Hauptanalyse) erfolgte die Bewertung zusätzlich anhand der Food and Drug Administration (FDA)-Zensurregeln (Sensitivitätsanalyse I) (7).

Die mRECIST 1.1-Kriterien wurden erstmals von Demetri et al. 2013 (20) beschrieben und wurden speziell für Patienten mit GIST entwickelt. Sie beruhen auf den RECIST 1.1-Kriterien (21). Abweichungen im Vergleich zu den RECIST 1.1-Kriterien sind in Tabelle 4-7 aufgeführt (7).

Tabelle 4-7: 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 -Fluoredesoxygulucose-Positronenemissionstomographie (¹⁸ -FDG-PET) ist für die radiologische Beurteilung nicht akzeptabel.
4	Ein fortschreitender wachsender neuer Tumorknoten innerhalb einer vorher existierenden Tumormasse muss die folgenden Kriterien erfüllen, um als eindeutiger Hinweis auf eine fortschreitende Erkrankung gemäß der oben genannten GIST-spezifischen Modifikationen von RECIST 1.1 zu gelten: <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 (20). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 4-8: Zensurregeln für den Endpunkt „progressionsfreies Überleben“ sowie „Dauer des Ansprechens“

Szenario	Zeitpunkt der Progression oder Zensur	EMA-Zensurregeln	FDA-Zensurregeln
Patient nach zwei planmäßigen Bewertungen (definiert durch 140 Tage) am Leben und keine Baseline-Bewertungen vorhanden	Datum der ersten Dosis	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 Datum der ersten Dosis, wenn keine Bewertung vorliegt)	zensiert	zensiert

Szenario	Zeitpunkt der Progression oder Zensur	EMA-Zensurregeln	FDA-Zensurregeln
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 mit dem neuen Krebsmedikament	zensiert	Ereignis am Tag der Krankheitsprogression oder des Todes
Tod vor der zweiten planmäßigen Beurteilung nach Behandlungsbeginn (definiert als innerhalb von 140 Tagen nach der ersten Dosis)	Todestag	Ereignis	Ereignis
Tod zwischen planmäßigen Beurteilungen	Todestag	Ereignis	Ereignis
Tod oder Krankheitsprogression unmittelbar nach einer verlängerten „Lost-To-Follow-up“ Zeit (zwei weitere verpasste planmäßige Beurteilungen definiert durch mindestens x ^a 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
a: x = 140 Tage, wenn das Todes- oder Progressionsdatum \leq 336 Tage seit der ersten Dosis ist, x = 210 Tage, wenn das Todes- oder Progressionsdatum \geq 337 Tage seit der ersten Dosis ist. Quelle: Statistischer Analyseplan der NAVIGATOR-Studie (7) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Operationalisierung in der Studie CS3007-101

Das progressionsfreie Überleben wurde in der Studie CS3007-101 definiert als die Zeit von der Einnahme der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zum Zeitpunkt einer Progression der Erkrankung oder des Todes, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat. Wenn ein Studienteilnehmer kein Ereignis hatte, wurde das progressionsfreie Überleben zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung zensiert. Das Vorliegen einer Progression wurde über die zentrale Radiologie durch den unabhängigen Prüfungsausschuss (Independent Review Committee, IRC) und durch die Prüfarzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien bewertet (Tabelle 4-7) (8).

Patientenrelevanz

Für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, stehen neben Avapritinib keine spezifischen Therapieoptionen zur Verfügung. Eine Therapie mit Imatinib, Sunitinib, Regorafenib oder Ripretinib ist unwirksam, weshalb diese Arzneimittel laut Leitlinien nicht eingesetzt werden sollen (9, 22). 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 (12). Kein Studienteilnehmer zeigte ein Ansprechen auf die Therapie mit Imatinib und das progressionsfreie Überleben betrug 2,8 Monate [95 %-KI: 2,6 – 3,2] (12).

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. Tumorrupturen, starke Blutungen oder ein Darmverschluss können Notfalloperationen und somit stationäre Aufenthalte verursachen (23). Zudem war laut einer Phase-III Studie die Lebensqualität (gemessen mittels European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level, (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 (24). Patienten, die mehrere Behandlungslinien mit TKI durchlaufen hatten, wie es bei einer Progression häufig der Fall ist, zeigten in einer multizentrischen Beobachtungsstudie aus Deutschland vor allem in den Bereichen körperliche, rollenbezogene, soziale und kognitive Funktionen sowie Müdigkeit und allgemeiner Gesundheitszustand starke Beeinträchtigungen (25).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, derzeit neben Avapritinib keine spezifischen 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 (15).

Validität

Der Endpunkt progressionsfreies Überleben wird von der EMA und der FDA neben der Heilungsrate, dem Gesamtüberleben und der Ansprechrate als wichtiger Studienendpunkt bei onkologischen Studien angesehen (26, 27). In der NAVIGATOR-Studie sowie der Studie CS3007-101 erfolgte die Erhebung mittels Computertomographie (CT)- und Magnetresonanztomographie (MRT)-Aufnahmen durch ein unabhängiges, gut ausgebildetes Team von Radiologen anhand etablierter Kriterien. Die in den Studien verwendeten mRECIST 1.1-Kriterien zur Erhebung des Endpunkts wurden erstmals von Demetri et al. 2013 (20) beschrieben und speziell für Patienten mit GIST entwickelt. Die Kriterien ermöglichen eine objektive Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung, spezifisch bezogen auf das Anwendungsgebiet, weshalb die Beurteilung als valide einzustufen ist.

4.2.5.2.1.2.2 Ansprechen

Operationalisierung in der NAVIGATOR-Studie

Die Gesamtansprechrate ist in der NAVIGATOR-Studie definiert als der prozentuale Anteil an Studienteilnehmern mit einem bestätigten vollständigen (Complete Response, CR) oder partiellen Ansprechen. In der NAVIGATOR-Studie sollten zur Beurteilung der Gesamtansprechrate mindestens zwei aufeinanderfolgende Bewertungen der Gesamtansprechrate ohne zwischenzeitliche Krankheitsprogression vorliegen. Die Bewertung erfolgte durch die unabhängige zentrale Radiologie gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien, die speziell für Patienten mit GIST entwickelt wurden (siehe Tabelle 4-7). Als Sensitivitätsanalyse wurde eine Erhebung der Gesamtansprechrate durch Prüfarzte vorgenommen (Sensitivitätsanalyse I). Zusätzlich erfolgte die Erhebung der Gesamtansprechrate durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II). Die Ergebnisse werden jeweils für die Safety-Population präsentiert (7).

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 (28, 29). 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
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 (28). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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.) und am Ende der Behandlung (5, 6).

Dauer des Ansprechens (DOR)

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 auftrat. Studienteilnehmer ohne ein bestätigtes vollständiges oder partielles Ansprechen wurden von dieser Analyse ausgeschlossen. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch ein Ansprechen zeigten, wurden bei der letzten gültigen Bewertung zensuriert. In Tabelle 4-8 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) (Hauptanalyse) 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. Zudem erfolgte die Beurteilung durch die zentrale Radiologie anhand der FDA-Zensurregeln (mRECIST 1.1-Kriterien) (Sensitivitätsanalyse III). Die Ergebnisse werden jeweils für die Safety-Population präsentiert (7).

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.) und am Ende der Behandlung (5, 6).

Zeit bis zum Ansprechen (TTR)

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 (Hauptanalyse) bzw. der Choi-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I), zuerst erfüllt wurden. Studienteilnehmer ohne ein bestätigtes vollständiges oder partielles Ansprechen wurden von dieser Analyse ausgeschlossen. Wenn nicht alle Scans am selben Tag durchgeführt wurden, ist das Ansprechdatum das Datum des ersten Scans (7). Die Ergebnisse werden 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 Erhebung des Endpunkts alle zwei Zyklen bzw. nach Zyklus 13 alle 3 Zyklen (C16D1, C19D1, etc.) und am Ende der Behandlung (5, 6).

Rate des klinischen Nutzens (CBR)

Die Rate des klinischen Nutzens wurde definiert als der Anteil der Studienteilnehmer mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung, die mindestens vier Zyklen (≥ 16 Wochen) andauert. Das Ansprechen wurde gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien von der zentralen Radiologie (Hauptanalyse) und Prüffärzten (Sensitivitätsanalyse I) bewertet. Weiterhin wurde die Rate des klinischen Nutzens durch die zentrale Radiologie auch anhand der Choi-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II) bewertet (7).

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.) und am Ende der Behandlung (5, 6).

Rate der Krankheitskontrolle (DCR)

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 (Hauptanalyse) als auch durch Prüffärzte (Sensitivitätsanalyse I) gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien. Zusätzlich erfolgte die Bewertung durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II) (7). 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 Erhebung des Endpunkts alle zwei Zyklen bzw. nach Zyklus 13 alle 3 Zyklen (C16D1, C19D1, etc.) und am Ende der Behandlung (5, 6).

Operationalisierung in der Studie CS3007-101

Die Gesamtansprechrate ist in der Studie CS3007-101 definiert als der prozentuale Anteil an Studienteilnehmern mit einem bestätigten vollständigen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR). Das Ansprechen wurde gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien durch die zentrale Radiologie (IRC) als auch durch die Prüffärzte bewertet. Ebenfalls sollte eine Bewertung durch die zentrale Radiologie (IRC) anhand der Choi-Kriterien erfolgen, Daten hierzu liegen jedoch nicht vor (8).

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 bis einschließlich Zyklus 13, danach alle drei Zyklen (C16D1, C19D1, etc.) und zum Behandlungsende (End of Treatment, EOT) (8).

Dauer des Ansprechens

Die Dauer des Ansprechens ist in der Studie CS3007-101 definiert als die Zeit des ersten dokumentierten CR oder PR, bis zum Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder des Todes durch jeglichen Grund, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat. Studienteilnehmer, bei denen nach dem Ansprechen keine Krankheitsprogression eintrat und solche bei denen nach dem Ansprechen keine Tumoruntersuchung mehr durchgeführt wurde, wurden zum Zeitpunkt des Ansprechens zensiert. Die Dauer des Ansprechens wurde gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien sowohl durch die zentrale Radiologie (IRC) als auch durch die Prüffärzte bestimmt (8).

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 bis einschließlich Zyklus 13, danach alle drei Zyklen (C16D1, C19D1, etc.) und zum EOT (8).

Rate des klinischen Nutzens (CBR)

Die Rate des klinischen Nutzens ist in der Studie CS3007-101 definiert als der Anteil der Studienteilnehmer mit einem bestätigten CR, PR oder einer stabilen Erkrankung (SD), die mindestens vier Zyklen andauert. Die Bewertung erfolgte gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien sowohl durch die zentrale Radiologie (IRC) als auch durch die Prüffärzte.

Die erste Erhebung des Endpunkts erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings. Die erste Folgeuntersuchung fand am ersten Tag des dritten Zyklus (C3D1) statt (1 Zyklus = 8 Tage). Anschließend erfolgte die Tumordarstellung alle zwei Zyklen bis einschließlich Zyklus 13, danach alle drei Zyklen (C16D1, C19D1, etc.) und zum EOT (8).

Patientenrelevanz

Für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, stehen zurzeit neben Avapritinib keine anderen spezifischen Therapieoptionen zur Verfügung. Eine Therapie mit Imatinib, Sunitinib, Regorafenib oder Ripretinib ist unwirksam, weshalb diese Arzneimittel laut Leitlinien nicht verwendet werden sollen (9, 22). 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 (12).

Ein Ansprechen auf eine Therapie mit Avapritinib stellt das primäre Ziel im Anwendungsgebiet dar. Ein Therapieansprechen und die damit verbundene Reduktion der Tumorgroße ist maßgeblich für die Reduktion der Symptome. In späteren Stadien der Erkrankung 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 (23). 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, sodass eine Teilnahme am täglichen Leben nicht mehr stattfinden kann.

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 (24). Patienten, die mehrere Behandlungslinien mit TKI durchlaufen hatten, wie es bei einer Progression häufig der Fall ist, zeigten in einer multizentrischen Beobachtungsstudie aus Deutschland vor allem in den Bereichen körperliche, rollenbezogene, soziale und kognitive Funktionen sowie Müdigkeit und allgemeiner Gesundheitszustand starke Beeinträchtigungen (25). Eine Reduktion der Tumorgroße 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 (15).

Validierung

Sowohl die Gesamtansprechrates als auch die Dauer des Ansprechens werden von der FDA als wichtige Endpunkte bei onkologischen Studien angesehen (27). 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 (27). Zudem sollen möglichst standardisierte Kriterien, wie z. B. die mRECIST 1.1-Kriterien, verwendet werden (27).

In der NAVIGATOR-Studie sowie der CS3007-101-Studie erfolgte die Erhebung anhand von CT und MRT-Aufnahmen durch ein unabhängiges, gut ausgebildetes Team von Radiologen anhand etablierter Kriterien. Die in den Studien verwendeten mRECIST 1.1- und Choi-Kriterien zur Erhebung des Endpunkts ermöglichen eine objektive Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung spezifisch bezogen auf das Anwendungsgebiet GIST und die Kriterien sind im Anwendungsgebiet angesehen (20, 28, 29). Die Beurteilung ist somit insgesamt als valide einzustufen.

4.2.5.2.1.3 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Für die NAVIGATOR-Studie werden die folgenden Gesamtraten für die Safety-Population dargestellt:

- jegliche UE
- Schwerwiegende UE (SUE)
- UE nach Schweregrad
- UE, die zum Therapieabbruch führen
- UE, die zum Tod führen
- UE nach SOC und PT
- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT
- SUE nach SOC und PT
- UE, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT (nur deskriptiv)
- UE von besonderem Interesse (UESI) (kognitive Effekte und intrakranielle Blutungen)
- UESI nach Schweregrad und SOC und PT

Entsprechend der Anforderungen der VerfO erfolgt eine Detaildarstellung nach SOC und PT für UE, die in ≥ 10 % der Patienten sowie für UE die in ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten auftraten. Zudem erfolgt eine Detaildarstellung nach SOC und PT für SUE und schwere UE (CTCAE ≥ 3), die jeweils in ≥ 5 % der Patienten auftraten. Für UE, die zum Therapieabbruch führten, und Todesfälle erfolgt für alle Ereignisse und für UESI, gegliedert nach Schweregrad, eine Detaildarstellung nach SOC und PT.

Für die Studie CS3007-101 werden die folgenden Gesamtraten für die Safety-Population dargestellt:

- jegliche UE
- SUE
- UE nach Schweregrad
- UE, die zum Therapieabbruch führen
- UE, die zum Tod führen
- UE nach PT
- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT
- SUE nach PT
- UE, die zum Therapieabbruch führen nach PT

- UESI (kognitive Effekte und intrakranielle Blutungen)

Für die Safety-Population der Studie CS3007-101 liegen keine Daten nach PDGFRA-Mutationsstatus vor, daher werden die Daten für alle Studienteilnehmer der Safety-Population, die mit einer Anfangsdosierung von 300 mg behandelt wurden, dargestellt. Abweichend von den Anforderungen der Verfo erfolgt eine Detaildarstellung lediglich nach PT für die UE, die mit einer Häufigkeit von $\geq 20\%$ aufgetreten sind. Zudem erfolgt eine Detaildarstellung lediglich nach PT für jegliche SUE und schwere UE (CTCAE ≥ 3), die jeweils in einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ auftraten. Für UE, die zum Therapieabbruch führten, und Todesfälle erfolgt ebenfalls eine Detaildarstellung nach PT. Für UESI erfolgt eine Darstellung der Gesamtraten nach PT, unabhängig vom Schweregrad.

Operationalisierung in der NAVIGATOR-Studie

In der NAVIGATOR-Studie sind jegliche UE definiert als UE, die nach der Unterzeichnung der Einverständniserklärung 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 (7).

Ein abnormaler Laborwert wurde nicht als UE bewertet, es sei denn dieser Wert führte zum Absetzen oder einer Verzögerung der Behandlung, zu einer Dosisanpassung, zu einer therapeutischen Intervention oder wurde vom Prüfarzt als klinisch signifikant eingestuft. Die Krankheitsprogression wurde im Allgemeinen nicht als UE/SUE oder Todesursache gewertet. Stattdessen wurden UE, die als Komplikation einer Krankheitsprogression angesehen wurden, berichtet. Ließen sich jedoch keine spezifischen Komplikationen im Zusammenhang mit einer Progression identifizieren, die die klinischen Beobachtungen erklärten, so wurde die Krankheitsprogression als UE, SUE oder Todesursache angegeben. Eine Schwangerschaft wurde weder als UE noch als SUE gewertet, es sei denn es kam zu Komplikationen in Bezug zu der Schwangerschaft (z. B. spontaner Abort) (5).

Eine SUE ist als jegliches Ereignis definiert, dass die folgenden Kriterien erfüllt (6):

- resultiert im Tod
- war lebensbedrohlich
 - Ein UE wurde als lebensbedrohlich angesehen, wenn der Patient durch das Ereignis unmittelbar vom Tod bedroht war, d.h. sie umfasst keine Reaktion, die zum Tod hätte führen können, wenn sie in einer schwereren Form aufgetreten wäre. Beispielsweise würde eine medikamenteninduzierte Hepatitis, die ohne Anzeichen eines Leberversagens abgeklungen ist, nicht als lebensbedrohlich angesehen werden, obwohl eine medikamenteninduzierte Hepatitis tödlich verlaufen kann.

- erforderte einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts
 - UE, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten, sollten als SUE betrachtet werden. Ein Krankenhausaufenthalt aufgrund einer geplanten Operation oder routinemäßigen klinischen Verfahren, die nicht auf eine Nebenwirkung zurückzuführen sind (z. B. eine geplante Operation aufgrund einer bereits bestehenden Erkrankung, die sich nicht verschlimmert hat), sollte nicht als UE oder SUE betrachtet werden. Wenn während des Verfahrens etwas Ungewöhnliches gemeldet wird, muss dieses Vorkommnis als UE gemeldet werden, entweder als „schwerwiegend“ oder „nicht schwerwiegend“ gemäß den üblichen Kriterien.
 - Im Allgemeinen bedeutet eine Hospitalisierung, wenn der Patient (in der Regel für mindestens eine Nacht) zur Beobachtung und/oder Behandlung im Krankenhaus oder in der Notaufnahme aufgenommen wurde, da die Behandlung/Beobachtung in der Arztpraxis oder ambulant nicht angemessen gewesen wäre. Wenn Zweifel bestehen, ob eine „Hospitalisierung“ stattgefunden hat oder notwendig war, sollte die UE als schwerwiegend eingestuft werden.
- führte zu anhaltenden oder schwerwiegenden Behinderungen oder einer Arbeitsunfähigkeit
 - Ein UE ist beeinträchtigend oder behindernd, wenn das Ereignis zu einer erheblichen und/oder dauerhaften Störung der Fähigkeit des Patienten führt, normale Lebensfunktionen auszuführen.
- 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
 - Intensivbehandlung in einer Notaufnahme oder zu Hause bei allergischem Bronchospasmus.
 - Blutbildveränderungen oder Krämpfe, die nicht zu einem stationären Krankenhausaufenthalt führen.
 - Entwicklung von Drogenabhängigkeit oder Drogenmissbrauch.

UE von besonderem Interesse werden anhand von Kategorien (kognitive Effekte und intrakranielle Blutungen) und der PTs zusammengefasst (5):

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

Die UE wurden in der NAVIGATOR-Studie anhand der SOC und den PT nach MedDRA Version 18.1 kodiert. Traten mehrere UEs bei einem Studienteilnehmer in denselben PT bzw. derselben 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).

Die Schwere der UE wurde in der NAVIGATOR-Studie anhand der CTCAE, Version 4.03 eingestuft. UE, die nicht in der CTCAE gelistet sind, werden anhand der folgenden Grade eingestuft (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 bei der Durchführung alltäglicher Aktivitäten eingeschränkt
- Grad 4: lebensbedrohlich, das Ereignis setzte den Studienteilnehmer, zur Zeit des Ereignisses, einem Todesrisiko aus
- Grad 5: das Ereignis führte zum Tod des Studienteilnehmers

Operationalisierung in der Studie CS3007-101

In der Studie CS3007-101 sind jegliche UE definiert als UE, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament bis 30 Tage nach der letzten Dosis aufgetreten sind oder jedes UE, das zu Beginn der Studie vorhanden ist, sich aber in der Intensität verschlechtert oder häufiger auftritt sowie abnormale diagnostische Testergebnisse, einschließlich Laboranomalien (8).

Ein SUE ist als jegliches Ereignis definiert, dass die folgenden Kriterien erfüllt (8):

- resultierte im Tod
- war lebensbedrohlich
 - Ein UE wurde als lebensbedrohlich angesehen, wenn der Patient durch das Ereignis unmittelbar vom Tod bedroht war, d.h. es umfasst keine Reaktion, die zum Tod hätte führen können, wenn sie in einer schwereren Form aufgetreten wären.
- 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 aus

- wichtige medizinische Ereignisse, die nicht zwangsläufig zum Tod geführt haben, 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. Dies beinhaltet:
 - intrakranielle Blutungen
 - Intensivbehandlung in einer Notaufnahme oder zu Hause bei allergischem Bronchospasmus
 - Kachexie oder Krämpfe, die nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führen
 - Entwicklung von Drogenabhängigkeit oder Drogenmissbrauch
 - Übertragung von mutmaßlich infektiösen Materialien durch ein Medizinprodukt

SUEs wurden ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments dokumentiert und berichtet.

UE von besonderem Interesse werden anhand von Kategorien (kognitive Effekte und intrakranielle Blutungen) und PTs zusammengefasst (8):

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

Die UE wurden anhand der SOC und PT des MedDRA (Version 24.1) kodiert. Traten mehrere UEs bei einem Studienteilnehmer in denselben PT (SOC) auf, wurde das UE nur einmal mit dem maximalen Schweregrad aufgenommen. Die Schwere der UE wurde anhand der CTCAE, Version 5.0 eingestuft (8).

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 (15).

Validierung

Die Daten zu den UE werden gemäß der MedDRA (Version 18.1 bzw. 24.1) klassifizierten PT und SOC unabhängig von der Einschätzung der Studienteilnehmer bzw. der Prüfarzte 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 statistischer 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.

Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalysen zu bestätigen.

NAVIGATOR

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

Für die Endpunkte „Gesamtansprechrate“, „Dauer des Ansprechens“ und „Rate der Krankheitskontrolle“ wurde das Ansprechen anhand der mRECIST 1.1-Kriterien neben der Bewertung durch die zentrale Radiologie (Hauptanalyse) in einer Sensitivitätsanalyse auch durch die Prüffärzte bewertet. Weiterhin wurden für die Endpunkte „Gesamtansprechrate“, „Dauer des Ansprechens“, „Zeit bis zum Ansprechen“, „Rate des klinischen Nutzens“ und „Rate der Krankheitskontrolle“ das Ansprechen in einer weiteren Sensitivitätsanalyse (Sensitivitätsanalyse II) anhand der Choi-Kriterien bewertet.

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 I erfolgte die Bewertung zusätzlich durch die Prüfarzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien und als Sensitivitätsanalyse II 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 unter Verwendung der FDA-Zensurregeln (Sensitivitätsanalyse III).

CS3007-101

In der Studie CS3007-101 waren per se keine Sensitivitätsanalysen definiert, es erfolgte jedoch für die Endpunkte „progressionsfreies Überleben“, „Gesamtansprechrate“, „Dauer des Ansprechens“ und „Rate des klinischen Nutzens“ die Bewertung gemäß mRECIST 1.1-Kriterien zum einen durch die zentrale Radiologie (IRC) und zum anderen durch die Prüfarzte.

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.

Subgruppenanalysen dienen der Identifizierung potenzieller Effektmodifikationen und werden auf Basis von Interaktionstests durchgeführt, um Unterschiede im Therapieeffekt zwischen den Subgruppen zu untersuchen. Aufgrund des Studiendesigns nicht-kontrollierter Studien kann jedoch keine Differenzierung zwischen möglichen Effektmodifikationen und Effekten durch prognostische, therapieunabhängige Faktoren erfolgen.

Dem vorliegenden Modul 4C des Dossiers liegen die einarmige Studie NAVIGATOR und die chinesische Brückenstudie CS3007-101 zugrunde. Da aufgrund des Studiendesigns kein Erkenntnisgewinn zu Effektmodifikationen zu erwarten ist, werden im vorliegenden Modul 4C des Dossiers keine Subgruppenanalysen dargestellt. Dieses Vorgehen wurde bereits in früheren Nutzenbewertungen vom G-BA akzeptiert (30, 31).

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 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}.

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.

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.

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.*

Nicht zutreffend.

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 4-10: 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)	nein	ja	abgeschlossen	<ul style="list-style-type: none"> eine maximale Behandlungsdauer der Studienteilnehmer wurde nicht festgelegt Einschluss erster Studienteilnehmer: 26.03.2018 finaler Datenschnitt: 15.09.2021 	<ul style="list-style-type: none"> Avapritinib 300 mg/QD p.o. Regorafenib 160 mg/QD p.o.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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 Information: 15. September 2025

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: 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)	Vergleichstherapie
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.

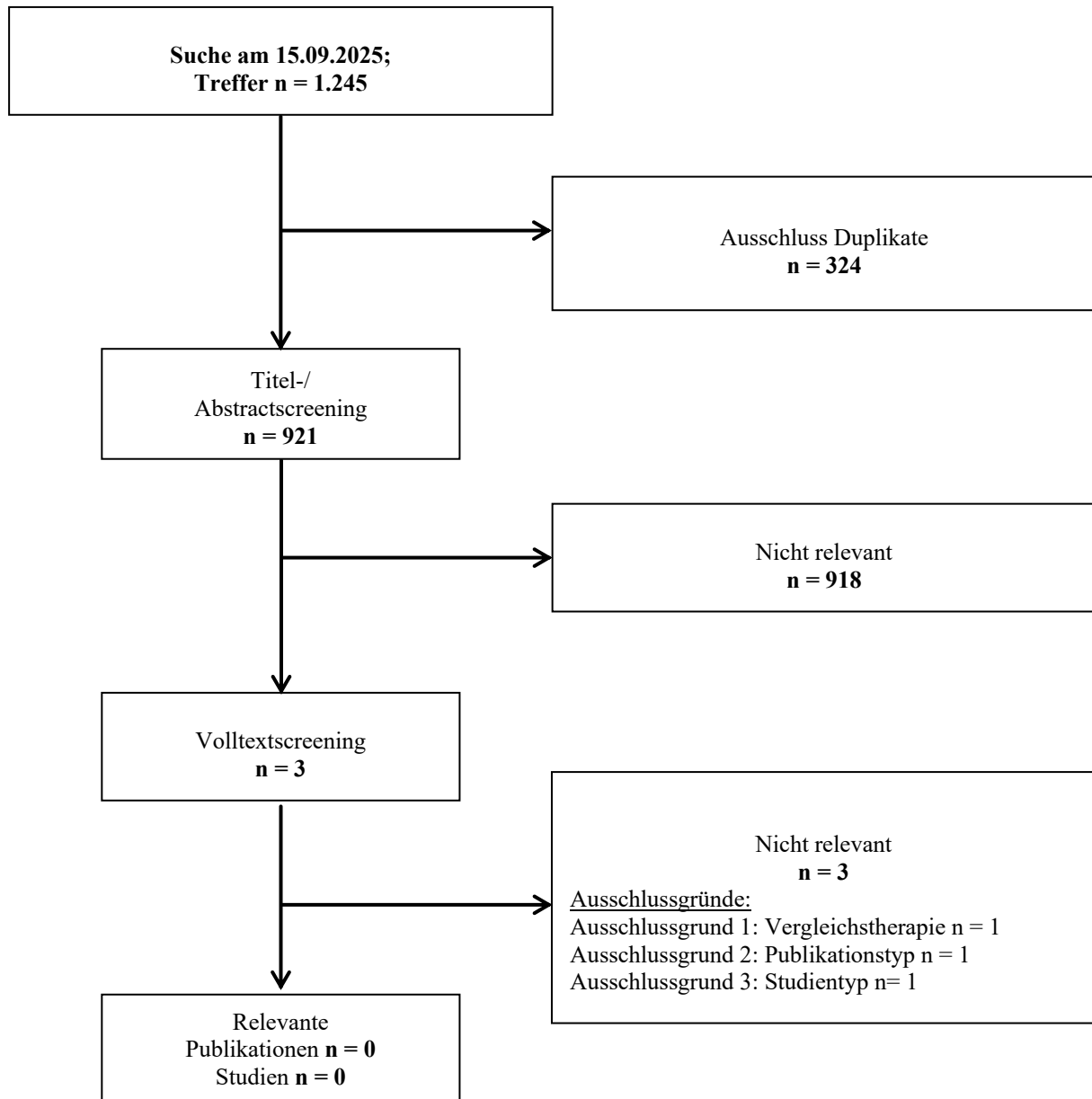


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 15. September 2025 durchgeführte bibliographische Literaturrecherche ergab insgesamt 1.245 Treffer. Es waren 324 Duplikate vorhanden, sodass nach dem Ausschluss von Duplikaten 921 Treffer verblieben. Nach Sichtung von Titel und Abstract der verbliebenen Treffer unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 wurden drei Treffer als potenziell relevant bewertet und als Volltexte gesichtet. Nach der Volltextsichtung wurden die drei Publikationen aufgrund der Vergleichstherapie, des Publikations- und des Studientyps als nicht relevant befunden und ausgeschlossen.

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 4-10) 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 4-12: 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)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend.				
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. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 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 Information: 15. September 2025

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 4-10) 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 4-13: 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)
Nicht zutreffend. Auf der Internetseite des G-BA wurden keine relevanten RCT-Studien identifiziert				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 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 Information: 15. September 2025

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 4-14: 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.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
<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>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 4-15: 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.						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Tabelle 4-16: 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.			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Tabelle 4-17: 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, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig
Nicht zutreffend.				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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 4-18: 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							
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

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 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

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 Verlaufs-

beobachtungen 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]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies

soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

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 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.
	Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 4-21: 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.						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

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 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend.	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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.
- 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.

¹⁶ unbesetzt

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 4-23: 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. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-24 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 4-24: 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.						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

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 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

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 4-26: 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.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

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 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-28: 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.						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

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 4-29: 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.	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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.

4.3.2.1.4 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.

4.3.2.1.5 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 4-30: 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.						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

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 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

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 4-32: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-33: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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.

4.3.2.2.4 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.

4.3.2.2.5 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 (weitere Untersuchungen), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (weitere Untersuchungen), 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 weiteren Untersuchungen, 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 weiteren Untersuchungen, 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 weitere Untersuchungen, 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 4-34: 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
Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel					
NAVIGATOR (BLU-285-1101)	ja	ja	abgeschlossen	eine maximale Behandlungsdauer der Studienteilnehmer wurde nicht festgelegt Einschluss erster Studienteilnehmer: 07.10.2015 Finaler Datenschnitt: 25.01.2021	Anfangsdosierung der Erweiterungsphase: 300 mg/Tag p.o. Avapritinib 400 mg/Tag p.o. Avapritinib
CS3007-101 (BLU-285-1105)	nein	ja	abgeschlossen	Einschluss erster Studienteilnehmer: 19.08.2019 Letzte Visite des letzten Patienten: 11.04.2023	Anfangsdosierung der Erweiterungsphase: 300 mg/Tag Avapritinib
BLU-285-EAP-01	nein	ja	abgeschlossen	Expanded-Access-Programm, um den Zugang zu Avapritinib zu ermöglichen,	300 mg/Tag p.o. Avapritinib
BLU-285-1408	nein	ja	abgeschlossen	Einschluss erster Studienteilnehmer: 21.05.2021 Finaler Datenschnitt: 23.11.2023	Avapritinib, p.o. in der Dosis, die der Patient lt. vorherigem Studienprotokoll erhalten hat, kontinuierlich in 28-tägigen Zyklen.
AVARWE	nein	ja	abgeschlossen	Beginn der Studie: 09.06.2023 Finaler Datenschnitt: 18.12.2023	Avapritinib gemäß lokal geltender Fachinformation (Spanien)
PASS (BLU-285-1406)	nein	ja	laufend	Einschluss erster Studienteilnehmer: 31.03.2023 Finaler Studienbericht: 31.03.2027 (geplant)	Avapritinib gemäß lokal geltender Fachinformation

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel					
AVIATOR2020	nein	ja	abgeschlossen	Einschluss erster Studienteilnehmer: 31.03.2021 Finaler Studienbericht: 31.03.2024 (geplant)	Avapritinib. in der Dosis, die der Patient lt. vorherigem Studienprotokoll erhalten hat,
Studie im Anwendungsgebiet, die der Zulassungsbehörde übermittelt wurde					
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 ^a
a: Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Auswertung von Patientenakten. Eine Studienintervention wurde nicht verabreicht. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-34 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 Information: 15. September 2025

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-34 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-35: 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-EAP-01	Expanded-Access-Programm, um den Zugang zu Avapritinib zu ermöglichen, bis Avapritinib über andere Mechanismen verfügbar ist oder der Sponsor beschließt, das Programm einzustellen.
BLU-285-1408	Aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmern (N = 5) und der möglicherweise unterschiedlichen Dosierungen der einzelnen Patienten ist ein zusätzlicher Erkenntnisgewinn nicht zu erwarten.
AVARWE	Nicht-interventionelle, retrospektive Beobachtungsstudie
BLU-285-1406	Nicht-interventionelle Beobachtungsstudie (PASS)
AVIATOR2020	Nicht-interventionelle Beobachtungsstudie
BLU-285-1002	Nicht-interventionelle, retrospektive Beobachtungsstudie
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.

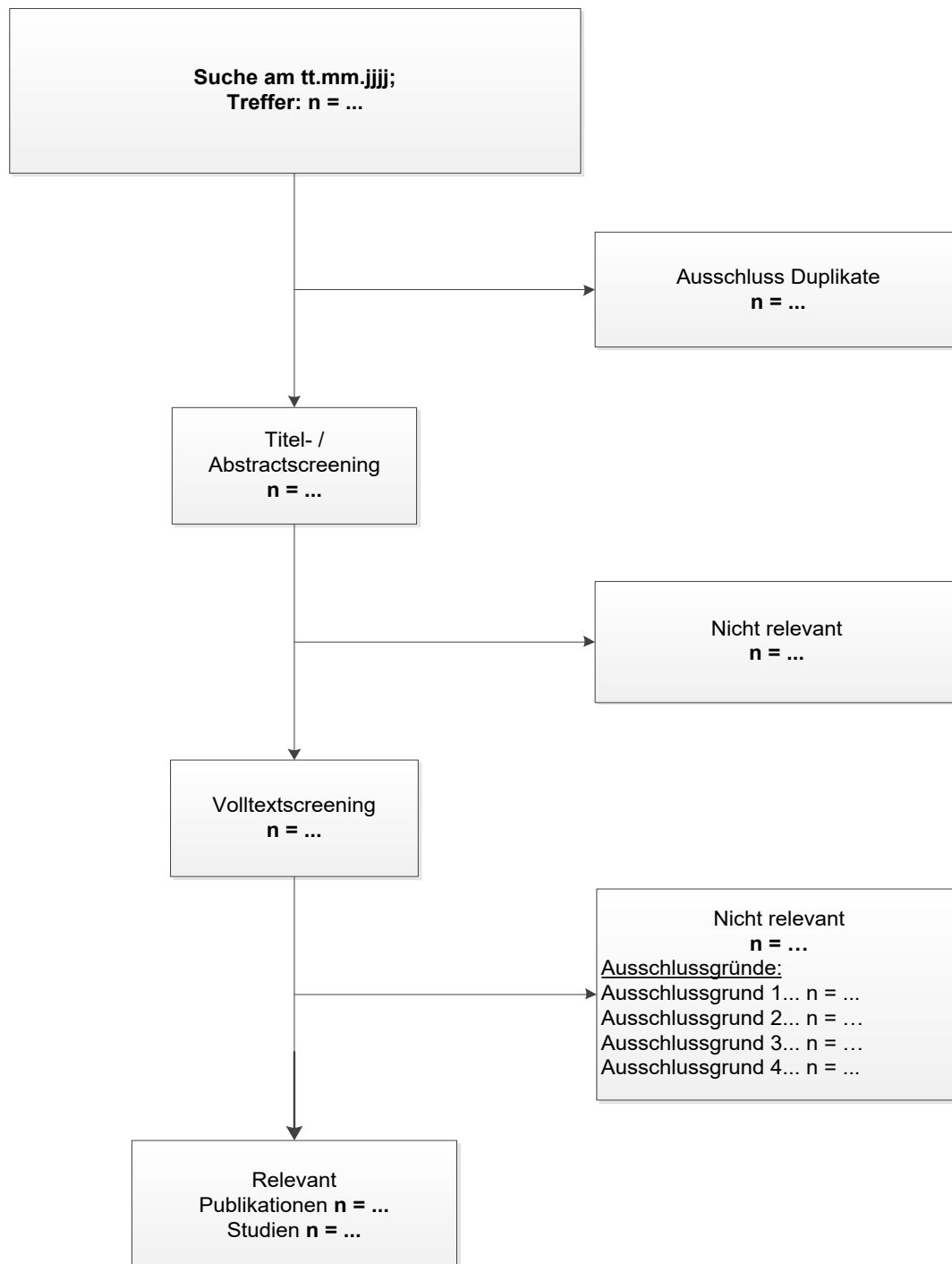


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

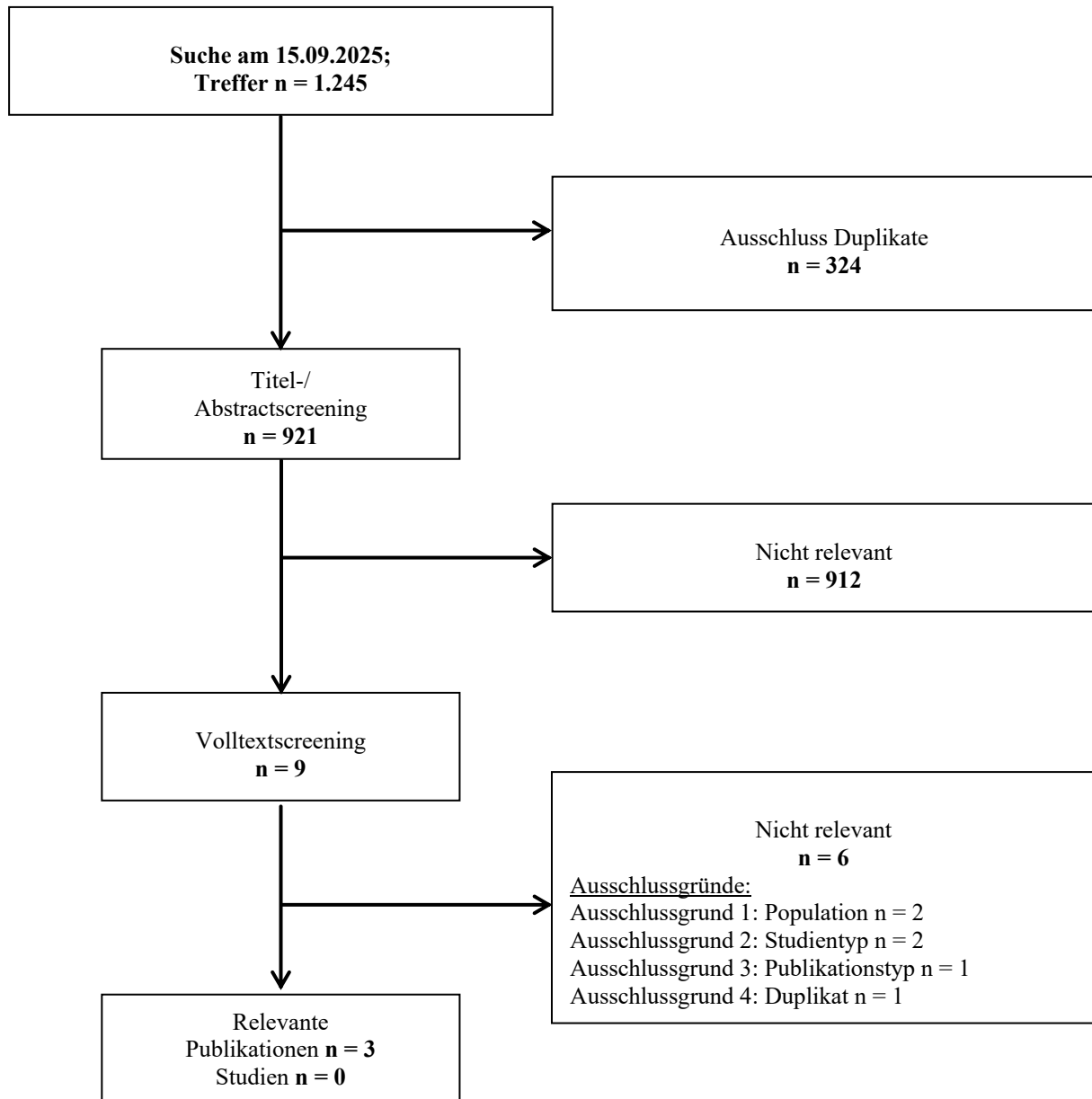


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 15. September 2025 durchgeführte bibliographische Literaturrecherche ergab insgesamt 1.245 Treffer. Es waren 324 Duplikate vorhanden, sodass nach dem Ausschluss der Duplikate 921 Treffer verblieben. Nach Sichtung von Titel und Abstract der verbliebenen Treffer unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 wurden neun Treffer als relevant bewertet. Nach der Volltextsichtung wurden sechs Publikationen als nicht relevant bewertet und ausgeschlossen, davon zwei aufgrund einer von der Indikation abweichenden Population, weitere zwei aufgrund des Studientyps, eine aufgrund des Publikationstyps (Poster) und bei einem Treffer handelte es sich um ein Duplikat. Drei Volltexte wurden eingeschlossen. Dabei handelt es sich um zwei Publikationen zur NAVIGATOR-Studie und eine Publikation zur Studie CS3007-101, der chinesischen Brückenstudie zur NAVIGATOR-Studie. Alle ausgeschlossenen Volltexte sind in Anhang 4-C aufgeführt.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdaten

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 4-34) 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 4-36: 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) (32) WHO ICTRP: (NCT02508532) (33) (NL-OMON50464) (34) (EUCTR 2015-001660-18-NL) (34) AMIce ^c : (Eudra-CT 2015-001660-18) (35)	ja	ja	abgeschlossen
CS3007-101 (BLU-285-1105)	ClinicalTrials.gov: (NCT04254939) (36) WHO ICTRP (NCT04254939) (37)	ja	ja	abgeschlossen
BLU-285-1408 ^d	ClinicalTrials.gov: (NCT04825574) (38) EU-CTR: (2020-005751-21) (39) WHO ICTRP: (NCT04825574) (40) (EUCTR2020-005751-21-FR) (41)	ja	nein	abgeschlossen
<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 Clinical Data Suchportal der EMA wurden keine Quellen identifiziert.</p> <p>c: Die Suche in AMIce ergab insgesamt drei Treffer, bei den gefundenen Zusatzdokumenten handelt es sich jeweils um die Synopsis zur Studie NAVIGATOR.</p> <p>d: Die Studie wurde aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmern (N = 5) und der möglicherweise unterschiedlichen Dosierungen der einzelnen Patienten ausgeschlossen, da ein zusätzlicher Erkenntnisgewinn nicht zu erwarten ist (siehe Tabelle 4-35).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-36 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 Information: 15. September 2025

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 4-34) 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 4-37: 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 Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
NAVIGATOR (BLU-285-1101)	Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2020-11-01-D-583) (42)	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-37 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 Information: 19. September 2025

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 4-38: 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])	Register-einträge ^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 (5)	ja (32-35)	ja (43, 44)
CS3007-101 (BLU-285-1105)	nein	ja	ja ^e	ja (8)	ja (36, 37)	ja (45)
<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: CStone Pharmaceuticals (Suzhou) Co., Ltd.</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 (BLU-285-1101) herangezogen. Supportiv werden die Daten der chinesischen Brückenstudie CS3007-101 (BLU-285-1105) berichtet. 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 – die Avapritinib in der zulassungskonformen Anfangsdosierung von 300 mg/Tag erhalten haben (1).

Die Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Tabelle 4-39) sowie die Beschreibung der Intervention (Tabelle 4-40) und Studienpopulation (Tabelle 4-41) werden nachfolgend dargestellt. Die Ergebnisdarstellung erfolgt auf Basis des finalen Studienprotokoll (6) bzw. Studienbericht (5) zur NAVIGATOR-Studie und auf Basis der zur Verfügung stehenden Daten nach Finalisierung der CS3007-101-Studie (8).

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

Tabelle 4-39: 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
NAVIGATOR (BLU-285-1101)						
Teil 1 ^a	offene, einarmige first in human Phase-I-Studie (Dosiseskala- tionsphase)	<u>Population:</u> erwachsene Studien- teilnehmer (> 18 Jahre) mit inoperablen oder fortgeschrittenen GIST mit vorangegangener Behandlung mit Imatinib und ≥ 1 weiterer TKI oder einer D842-Mutation im PDGFRA-Gen oder einem anderen r/r soliden Tumor ohne wirksame Behandlungsalternative	46 Studienteilnehmer: <ul style="list-style-type: none"> < 300 mg/Tag Avapritinib: 30 Studien- teilnehmer 300 mg/Tag Avapritinib: 6 Studien- teilnehmer 400 mg/Tag Avapritinib: 7 Studien- teilnehmer 600 mg/Tag Avapritinib: 3 Studien- teilnehmer 	<u>Screeningphase:</u> bis zu 8 Wochen <u>Behandlungsphase:</u> eine maximale Behandlungsdauer war nicht festgelegt, die Behandlung erfolgte kontinuierlich in 28- Tage-Zyklen <u>Safety Follow-Up:</u> 30 Tage (± 7 Tage) nach der letzten Dosis <u>Datenschnitt:</u> 16.11.2018 Im Dossier nicht dargestellt	Insgesamt wurde die Studie in 18 Studienzentren durchgeführt. <ul style="list-style-type: none"> USA: 9 Zentren Europa: 8 Zentren Süd-Korea: 1 Zentrum Erhebungszeitraum: 10/2015 – 11/2018	<u>Primäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> Bestimmung der MTD und RP2D zur Anwendung in Teil 2 der Studie Bestimmung der Sicherheit und Tolerierbarkeit von Avapritinib
Teil 2 ^a	offene, einarmige Phase-I-Studie (Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit)	<u>Populationen:</u> <ul style="list-style-type: none"> erwachsene Studien- teilnehmer (> 18 Jahre) mit inoperablen oder metastasierten GIST und vorangegangener Imatinib- und mind. eine weitere 	Safety-Population: 250 Studienteilnehmer 56 Studienteilnehmer (22,4 %) ^b wiesen eine PDGFRA-D842V- Mutation auf:	<u>Screeningphase:</u> bis zu 8 Wochen <u>Behandlungsphase:</u> eine maximale Behandlungsdauer war nicht festgelegt, die Behandlung erfolgte kontinuierlich in 28- Tage-Zyklen	Insgesamt wurde die Studie in 18 Studienzentren durchgeführt. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V- Mutation (300 mg Avapritinib)	<u>Primäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> Gesamtansprechrate unerwünschter Ereignisse^d, <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> Dauer des Ansprechens

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
		<p>TKI-Therapie (Non-D842V 3L+) (nicht im Label von Avapritinib)</p> <ul style="list-style-type: none"> erwachsene Studienteilnehmer (> 18 Jahre) mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen (im Label von Avapritinib) erwachsene Studienteilnehmer (> 18 Jahre) mit inoperablen oder metastasierten GIST und r/r gegenüber Imatinib ohne weitere TKI-Therapie (Non-D842V 2L) (nicht im Label von Avapritinib) <p>Die weitere Beschreibung erfolgt ausschließlich anhand der Label-Population.</p>	<ul style="list-style-type: none"> < 300 mg/Tag Avapritinib: 17 Studienteilnehmer (56,7 %)° 300 mg/Tag Avapritinib: 28 Studienteilnehmer (16,8 %)° 400 mg/Tag Avapritinib: 10 Studienteilnehmer (20 %)° 600 mg/Tag Avapritinib: 1 Studienteilnehmer (33,3 %)° <p>Die weitere Beschreibung erfolgt ausschließlich anhand der zugelassenen Anfangsdosierung von 300 mg/Tag.</p>	<p><u>Safety Follow-Up:</u> 30 Tage (± 7 Tage) nach der letzten Dosis</p> <p>Der erste Patient wurde am 07.10.2015 in die Studie eingeschlossen</p> <p>Der letzte Patient schloss die Studie am 03.06.2021 ab</p> <p><u>Finaler Datenschnitt:</u> 25.01.2021</p>	<p>wurden in 12 Studienzentren eingeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> USA: 5 Zentren Europa: 6 Zentren Korea: 1 Zentrum <p>Erhebungszeitraum: 10/2015 – 06/2021</p>	<ul style="list-style-type: none"> progressionsfreies Überleben Rate des klinischen Nutzen <p>weitere Endpunkte:</p> <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
CS3007-101 (BLU-285-1105)						
Teil 1	offene, Phase-I-Studie (Dosisescalationsphase)	<u>Population:</u> erwachsene Studienteilnehmer (≥ 18 Jahre) mit inoperablen oder metastasierten GIST, die während einer vorangegangenen Behandlung mit Imatinib und ≥ 1 weiteren TKI progredient geworden sind oder die Standardtherapie nicht vertragen haben oder keine Standardtherapie erhalten haben oder eine D842-Mutation im PDGFRA-Gen aufweisen	<u>Safety-Population:</u> 12 Studienteilnehmer <ul style="list-style-type: none"> 200 mg/Tag Avapritinib: 6 Studienteilnehmer 300 mg/Tag Avapritinib: 6 Studienteilnehmer 	<u>Screeningphase:</u> 28 Tage <u>Behandlungsphase:</u> <ul style="list-style-type: none"> Der erste Patient erhielt am 23.08.2019 die erste Dosis des Studienmedikaments eine maximale Behandlungsdauer war nicht festgelegt, die Behandlung erfolgte kontinuierlich in 28-Tage-Zyklen <u>Safety Follow-Up:</u> 30 Tage (± 7 Tage) nach der letzten Dosis <ul style="list-style-type: none"> Der letzte Patient schloss die Studie am 11.04.2023 ab 	Insgesamt wurde die Studie in 14 Studienzentren durchgeführt. Erhebungszeitraum: 08/2019 – 04/2023	<u>Primäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> Bestimmung der RP2D zur Anwendung in Teil 2 der Studie Häufigkeit und Merkmale DLT während Zyklus 1 der Behandlung mit Avapritinib. unerwünschte Ereignisse^d <u>sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> ORR bewertet durch die zentrale Radiologie gemäß mRECIST v1.1 ORR, bewertet durch den Prüfarzt gemäß mRECIST v1.1 DOR bewertet durch die zentrale Radiologie und den Prüfer gemäß mRECIST v1.1

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"> PFS bewertet durch die zentrale Radiologie und den Prüfer gemäß mRECIST v1.1 CBR bewertet durch die zentrale Radiologie und den Prüfer gemäß mRECIST v1.1 OS-Rate nach 12 Monaten und 18 Monaten <u>Explorative Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> Gesamtüberleben ORR bewertet durch die zentrale Radiologie gemäß Choi-Kriterien
Teil 2	offene, Phase-II-Studie (Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit)	<u>Populationen:</u> <ul style="list-style-type: none"> Gruppe 1: Chinesische, erwachsene Patienten mit inoperablen GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen Gruppe 2: Chinesische, erwachsene Patienten 	Safety-Population: 53 Studienteilnehmer <ul style="list-style-type: none"> Gruppe 1 (D842V): 25 Studienteilnehmer Gruppe 2 (3L+): 28 Studienteilnehmer 	<u>Screeningphase:</u> 4 Wochen <u>Behandlungsphase:</u> eine maximale Behandlungsdauer war nicht festgelegt, die Behandlung erfolgte kontinuierlich in 28-Tage-Zyklen	Insgesamt wurde die Studie in 14 Studienzentren durchgeführt. Erhebungszeitraum: 08/2019 – 04/2023	<u>Primäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> ORR bewertet durch die zentrale Radiologie (IRC) gemäß mRECIST v1.1 <u>sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> unerwünschte Ereignisse^d

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
		mit inoperablen GIST, die 3L, 4L oder 4L+ sind und keine PDGFRA D842V Mutation aufweisen und während der Standardtherapie progredient geworden sind oder diese nicht vertragen haben		<u>Safety Follow-Up:</u> 30 Tage (\pm 7 Tage) nach der letzten Dosis Der letzte Patient schloss die Studie am 11.04.2023 ab		<ul style="list-style-type: none"> • ORR, bewertet durch den Prüfarzt gemäß mRECIST v1.1 • DOR bewertet durch die zentrale Radiologie und den Prüfer gemäß mRECIST v1.1 • PFS bewertet durch die zentrale Radiologie und den Prüfer gemäß mRECIST v1.1 • CBR bewertet durch die zentrale Radiologie und den Prüfer gemäß mRECIST v1.1 • OS-Rate nach 12 Monaten und 18 Monaten <u>Explorative Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • ORR bewertet durch die zentrale Radiologie gemäß Choi-Kriterien

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
<p>a: Teil 1 der Studie NAVIGATOR wird hier der Vollständigkeit halber dargestellt, jedoch nicht zur Bewertung des klinischen Nutzens von Avapritinib herangezogen.</p> <p>b: Die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl an Patienten in der Safety-Population (n = 250).</p> <p>c: Die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl an Patienten mit einer PDGFRA D842V-Mutation in der Gruppe mit der jeweiligen Dosierung (< 300 mg, N = 30; 300 mg, N = 167; 400 mg, N = 50; 600 mg, N = 3).</p> <p>d: 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>Quelle: NAVIGATOR (BLU-285-1101): Studienprotokoll (6), Studienbericht (5); CS3007-101 (BLU-285-1105): Studienbericht (8)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention ^a	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
NAVIGATOR (BLU-285-1101)		
Teil 1 ^b	30 – 600 mg ^c Avapritinib, oral, täglich in kontinuierlichen 28 Tage Zyklen für mindestens 1 Zyklus ^d	Medikamente, die Cytochrom P450 2C9 (CYP2C9)-, Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)- oder Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)-Substrate mit einem engen therapeutischen Index sind, sollten nur unter besonderer Vorsicht eingesetzt werden. Andere Medikamente und Behandlungen, einschließlich Palliativ- und unterstützender Pflege bei krankheitsbedingten Symptomen, waren während der Studie zulässig.
Teil 2	In der Erweiterungsphase betrug die empfohlene Anfangsdosierung 400 mg bzw. 300 mg ^c Avapritinib, oral, täglich in kontinuierlichen 28 Tage Zyklen ^d	Unterstützende Pflegemaßnahmen zur Behandlung von Nebenwirkungen sollten eingeleitet werden, sobald diese erkannt werden. Antiemetische Behandlungen bzw. eine Prophylaxe gegen Übelkeit und Erbrechen konnten nach Ermessen des Prüfarztes und in Übereinstimmung mit den Richtlinien und dem Studienprotokoll in Teil 1 und Teil 2 der Studie eingesetzt werden. In Teil 2 der Studie konnten ferner nach Ermessen des Prüfarztes Medikamente gegen Durchfall eingesetzt werden.
CS3007-101 (BLU-285-1105)		
Teil 1 ^b	200 – 300 mg Avapritinib, oral, täglich in kontinuierlichen 28 Tage Zyklen	
Teil 2	In der Erweiterungsphase betrug die empfohlene Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib, oral, täglich in kontinuierlichen 28 Tage Zyklen ^d	k.A. ^f
<p>a: In den Studien NAVIGATOR und CS3007-101 erhielten alle Studienteilnehmer die Intervention.</p> <p>b: Teil 1 der Studie NAVIGATOR wird hier der Vollständigkeit halber dargestellt, jedoch nicht zur Bewertung des klinischen Nutzens von Avapritinib herangezogen.</p> <p>c: Die erste Patientengruppe erhielt Avapritinib in einer Anfangsdosierung von 30 mg täglich. Die Dosissteigerung für den ersten Eskalationsschritt betrug maximal 100 %; alle nachfolgenden Dosissteigerungen betrugen maximal 50 %.</p> <p>d: Eine maximale Behandlungsdauer wurde nicht festgelegt. Nach dem C1 konnten die Patienten weiterhin Avapritinib erhalten, bis dies durch Toxizität, Nichteinhaltung, Widerruf der Einwilligung, Entscheidung des Prüfarztes, Fortschreiten der Erkrankung, Tod oder Abschluss der Studie durch den Sponsor ausgeschlossen war.</p>		

Studie	Intervention ^a	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<p>e: Aufgrund neu gewonnener Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten wurde im Laufe der Erweiterungsphase (Teil 2) der Studie die zu verabreichende Anfangsdosis von Avapritinib auf 300 mg täglich gesenkt. Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosierung 300 mg täglich. Im Dossier werden ausschließlich die Ergebnisse für die zulassungskonforme Behandlung mit 300 mg Avapritinib täglich dargestellt.</p> <p>f: Für die Studie CS3007-101 lagen bis zum Datum der Dossiereinreichung keine weiteren Daten vor.</p> <p>Quelle: NAVIGATOR: Studienprotokoll (6), Studienbericht (5); CS3007-101: Studienbericht (8)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Parameter	Studiendaten	Studiendaten
	NAVIGATOR	CS3007-101 ^a
Safety-Population, Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib	PDGFRA D842V Patienten	gesamt ^a
N	28	59 ^a
Alter (Jahre)		
n	28	59
Mittelwert (SD)	61,5 (12,90)	59,1 (8,53)
Median (Min; Max)	63,0 (29; 90)	62,0 (43; 74)
Altersgruppe, n (%)		
< 65 Jahre	18 (64,3)	40 (67,8)
≥ 65 Jahre	10 (35,7)	19 (32,2)
Geschlecht, n (%)		
weiblich	10 (35,7)	21 (35,6)
männlich	18 (64,3)	38 (64,4)
Body-Mass-Index (BMI; kg/m ²)		
n	26	59
Mittelwert (SD)	26,38 (6,735)	23,61 (3,585)
Median (Min; Max)	25,23 (18,6; 53,1)	23,01 (16,5; 36,7)
ECOG-Performance Status, n (%)		
0	9 (32,1)	16 (27,1)
1	17 (60,7)	43 (72,9)
2	2 (7,1)	-
Region, n (%)		
Nordamerika	8 (28,6)	k.A.
Europa	15 (53,6)	
Asien	5 (17,9)	

Parameter	Studiendaten	Studiendaten
Land, n (%)		
Belgien	1 (3,6)	k.A.
Frankreich	1 (3,6)	
Deutschland	4 (14,3)	
Niederlande	0	
Polen	1 (3,6)	
Südkorea	5 (17,9)	
Spanien	6 (21,4)	
Vereinigtes Königreich	2 (7,1)	
USA	8 (28,6)	
Herkunft n (%)		
native Americans oder Ureinwohner Alaskas	0	-
asiatisch	6 (21,4)	59 (100,0)
schwarz oder Afroamerikaner	3 (10,7)	-
Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner	0	-
weiß	17 (60,7)	-
andere	1 (3,6)	-
unbekannt	1 (3,6)	-
Dauer der Behandlung (Wochen), n (%)		
n	28	59
Mittelwert (SD)	111,66 (51,335)	65,2 (48,35)
Median (Min; Max)	133,86 (7,0; 191,4)	59,9 (2; 168)
größte/primäre Zielläsionsgröße, n (%)		
≤5cm	12 (42,9)	23 (39,0)
>5 to ≤10cm	9 (32,1)	25 (42,4)
>10cm	7 (25,0)	10 (16,9)
abwesend	-	1 (1,7)
Tumorstadium zum Zeitpunkt des Screenings nach TNM-Klassifikation, n (%)		
Stadium I	0	-
Stadium II	0	-
Stadium II	1 (3,6)	-
Stadium IV	13 (46,4)	57 (96,6)
Unbekannt	14 (50,0)	2 (3,4)
primäre Tumorstelle des GIST zum Zeitpunkt der Diagnose, n (%)		
Magen	21 (75,0)	24 (40,7)
Jejunum oder Ileum	1 (3,6)	23 (39,0)
Rektum	1 (3,6)	2 (3,4)
Omentum	1 (3,6)	2 (3,4)
Kolon	1 (3,6)	-
Peritoneum	3 (10,7)	2 (3,4)
andere	-	6 (10,2)

Parameter	Studiendaten	Studiendaten
metastasierte Erkrankung, n (%)		
ja	27 (96,4)	58 (98,3)
nein	1 (3,6)	1 (1,7)
Ort der metastasierten Erkrankung, n (%)		
Abdomen/Viszera	1 (3,6)	k.A.
Nebennieren	1 (3,6)	
Knochen	1 (3,6)	
Leber	13 (46,4)	
Lymphknoten	1 (3,6)	
Pankreas	1 (3,6)	
Peritoneum	17 (60,7)	
andere	5 (17,9)	
vorherige chirurgische Resektion, resp. Tumorbedingte Operation/Eingriffe n (%)		
ja	25 (89,3)	57 (96,6)
nein	3 (10,7)	2 (3,4)
Art der Resektion, n (%)		
total	7 (25,0)	k.A.
partial	21 (75,0)	
andere	13 (46,4)	
vorherige Behandlung, n (%)		
Imatinib		k.A.
ja	22 (78,6)	
nein	6 (21,4)	
Sunitinib		
ja	8 (28,6)	
nein	20 (71,4)	
Regorafenib		
ja	4 (14,3)	
nein	24 (85,7)	

Parameter	Studiendaten	Studiendaten	
Studienabbrecher, n (%)			
Safety-Population Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib	NAVIGATOR	CS3007-101	
	Teil 2	Teil 1	Teil 2
	PDGFR α D842V Patienten N = 28	Gruppe 2 Gesamt N = 6	Gruppe 1 (D842V- Mutation) N = 25
Fortschreiten der Erkrankung	0	-	-
Unerwünschte Ereignisse	1 (3,6)	-	-
Tod	9 (32,1)	5 (83,3)	8 (32,0)
Lost to Follow-Up	1 (3,6)	0	1 (4,0)
Protokollverletzung	0	-	-
Widerruf der Einverständniserklärung	0	-	-
Schwangerschaft	0	-	-
Entscheidung des Prüfarztes	0	-	-
Administrative/Andere Gründe	0	-	-
Entscheidung des Sponsors	17 (60,7)	1 (16,7)	16 (64,0)
Therapieabbrecher, n (%)			
Safety-Population Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib	NAVIGATOR	CS3007-101	
	Teil 2	Teil 1	Teil 2
	PDGFR α D842V Patienten N = 28	Gruppe 2 Gesamt N = 6	Gruppe 1 (D842V- Mutation) N = 25
Fortschreiten der Erkrankung	4 (14,3)	2 (33,3)	6 (24,0)
Unerwünschte Ereignisse	10 (35,7)	0	6 (24,0)
Tod	0	3 (50,0)	0
Lost to Follow up	0	-	-
Protokollverletzung	0	-	-
Widerruf der Einverständniserklärung	0	0	1 (4,0)
Schwangerschat	0	-	-
Entscheidung des Prüfarztes	1 (3,6)	0	1 (4,0)
Administrative/Andere Gründe	0	1 (16,7)	5 (20,0)
Entscheidung des Sponsors	13 (46,4)	0	6 (24,0)
a: Für die Studie CS3007-101 liegen nur eingeschränkt Daten zur Patientencharakteristika für die Zielpopulation (Patienten, die eine PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen) vor. Aus Gründen der Transparenz werden hier, die Daten für die gesamte Safety-Population, die Avapritinib in einer Anfangsdosierung von 300 mg erhalten haben, dargestellt. Diese umfasst sowohl Patienten aus Teil 1 als auch aus Teil 2 der Studie, wenn nicht anders angegeben.			
Quelle: NAVIGATOR: Studienbericht (5); CS3007-101: Studienbericht (8), Statistische Nachberechnungen (46): Tabelle 35.1.3.1			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert			

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 offene, einarmige Phase-I-Studie. Alle Studienteilnehmer erhielten Avapritinib. Ziel der Dosis-Eskalationsstudie war 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. Der letzte Studienteilnehmer hatte seine letzte Visite am 3. Juni 2021. Der finale Datenschnitt erfolgte am 25. Januar 2021 und wird im Dossier dargestellt.

CS3007-101

Bei der Studie CS3007-101 handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte, chinesische Phase-I/II Brückenstudie zur globalen NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101). Ziel der Studie war die Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Wirksamkeit von Avapritinib bei chinesischen Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST. Für die Nutzenbewertung und durch die Zulassung relevant sind ausschließlich erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, und mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib behandelt wurden. Lagen für die Zielpopulation keine separaten Daten in der Studie CS3007-101 vor, wurden im Dossier aus Gründen der Transparenz supportiv Daten für die gesamte Patientenpopulation mit GIST dargestellt, die eine zulassungskonforme Behandlung mit Avapritinib in einer Anfangsdosierung von 300 mg einmal täglich erhalten haben, dieses umfasst Teil 1 und Teil 2 der Studie (8).

Der erste Studienteilnehmer erhielt am 23. August 2019 die erste Dosis Avapritinib. Die Studie ist abgeschlossen. Die letzte Visite des letzten Patienten erfolgte am 11. April 2023. Im Folgenden werden die nach Abschluss der Studie zur Verfügung stehenden Daten aus Teil 1 und Teil 2 der Studie ergänzend berichtet.

Studienpopulation

NAVIGATOR

Im Rahmen der NAVIGATOR-Studie erhielten 250 Studienteilnehmer mindestens eine Dosis Avapritinib (Safety-Population). In der Safety-Population wiesen insgesamt 56 Studienteilnehmer (23,6 %) eine PDGFRA-D842V-Mutation auf. Von den Studienteilnehmern der Safety-Population, die eine PDGFRA-D842V-Mutation aufwiesen, wurden 17 Studienteilnehmer (56,7 %) von insgesamt 30 Studienteilnehmern mit einer Anfangsdosierung von < 300 mg Avapritinib täglich, 28 Studienteilnehmer (18,2 %) von insgesamt 167 Studienteilnehmern mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich, zehn Studienteilnehmer (20 %) von insgesamt 50 Studienteilnehmern mit einer Anfangsdosierung von 400 mg/Tag Avapritinib täglich und ein Studienteilnehmer (33,3 %) von insgesamt drei Studienteilnehmern mit einer Anfangsdosierung von 600 mg Avapritinib täglich behandelt. Im Modul 4 C des vorliegenden Dossiers werden ausschließlich Ergebnisse zu den Patienten berichtet, die laut Fachinformation die zulassungskonforme Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich erhalten hatten. Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 25. Januar 2021 waren alle 28 Studienteilnehmer (100 %) aus der Studie ausgeschieden, 17 Studienteilnehmer (60,7 %) nach Entschluss des Sponsors, neun Studienteilnehmer (32,1 %) waren zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes verstorben, ein Studienteilnehmer (3,6 %) musste die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrechen und ein Studienteilnehmer (3,6 %) aufgrund von Lost-to-Follow-up (5).

CS3007-101

Im Rahmen der Studie CS3007-101 erhielten insgesamt 65 Studienteilnehmer (Teil 1 und Teil 2 der Studie) mindestens eine Dosis Avapritinib (Safety-Population). In Teil 1 der Studie erhielten jeweils sechs Patienten Avapritinib in einer Anfangsdosierung von 200 mg bzw. 300 mg. In Teil 2 der Studie wurden 53 Patienten mit Avapritinib in einer Anfangsdosierung von 300 mg behandelt. Davon wiesen 25 Patienten eine PDGFRA-D842V-Mutation auf und wurden der Gruppe 1 zugeordnet. Die verbleibenden 28 Patienten aus Teil 2 der Studie, die sich in der 3L, 4L oder 4L+ befanden und keine PDGFRA-D842V-Mutation aufwiesen und unter der Standardtherapie einen Progress erlitten oder diese nicht vertragen hatten, waren der Gruppe 2 zugeordnet. Die Studie ist abgeschlossen, alle Patienten haben die Behandlung beendet und sind aus der Studie ausgeschieden. Die Gründe für den Behandlungsabbruch waren für Patienten, die in Teil 1 der Studie aufgenommen wurden und Avapritinib in einer Anfangsdosierung von 200 mg erhalten hatten: das Fortschreiten der Erkrankung (n = 3; 50,0 %), Tod (n = 2; 33,3 %) oder unerwünschte Ereignisse (n = 1; 16,7 %). Alle Patienten sind aufgrund von Tod aus der Studie ausgeschieden. Patienten, die in Teil 1 der Studie Avapritinib in einer Anfangsdosierung von 300 mg erhalten hatten, brachen die Behandlung aufgrund von Tod (n = 3; 50,0 %), Fortschreiten der Erkrankung (n = 2; 33,3 %) und anderen Gründen (n = 1; 16,7 %) ab. Alle Patienten sind aus der Studie ausgeschieden, davon fünf Patienten aufgrund von Tod und ein Patient aufgrund der Beendigung der Studie durch den Sponsor (8).

Von den Patienten, die in Teil 2 der Studie CS3007-101 aufgenommen und der PDGFRA-D842V-Gruppe zugeordnet waren, brachen die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Fortschreiten der Erkrankung, Beendigung der Studie durch den Sponsor (jeweils n = 6; 24,0 %), anderen Gründen (n = 5; 20,0 %), Widerruf der Einverständniserklärung oder aufgrund der Entscheidung des Prüfarztes (jeweils n = 1; 4,0 %) ab. Davon schieden acht Patienten (32,0 %) aufgrund von Tod, ein Patient (4,0 %) aufgrund von Lost to Follow-up und 16 Patienten (64,0 %) aufgrund der Beendigung der Studie durch den Sponsor aus der Studie aus. Patienten, die in Teil 2 der Studie eingeschlossen und der 3L+-Gruppe zugeordnet waren, brachen die Behandlung aufgrund von Krankheitsprogression (n = 22; 78,6 %), Tod (n = 4; 14,3 %), unerwünschten Ereignissen oder anderen Gründen (jeweils n = 1; 3,6 %) ab. Alle Patienten sind aufgrund von Tod (n = 21; 75,0 %), Lost to Follow-up (n = 1; 3,6 %) oder aufgrund von Beendigung der Studie durch den Sponsor (n = 6; 21,4 %) aus der Studie ausgeschieden (8).

Zur statistischen Analyse werden die Daten zur Studie CS3007-101 aus Teil 1 und Teil 2 der Studie zusammengefasst und die Patienten in folgende Gruppen eingeteilt (Tabelle 4-42):

Tabelle 4-42: Übersicht der statistischen Analysepopulationen zur Studie CS3007-101

	Anfangsdosis Avapritinib		
	200 mg N = 6	300 mg N = 59	200/300 mg N = 65
Safety-Population ^a n (%)	6 (100,0%)	59 (100,0%)	65 (100,0%)
Efficacy-Population ^b n (%)	6 (100,0%)	59 (100,0%)	65 (100,0%)
PDGFRA D842V ^c	-	28 (47,5%)	-
4L+	-	23 (39,0%)	-
3L	-	8 (13,6%)	-
<p>a: Die Safetypopulation umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.</p> <p>b: Die Efficacy-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben und messbare Läsionen zu Baseline aufwiesen.</p> <p>c: Patienten mit einer PDGFRA-D842V-Mutation werden unabhängig von der Anzahl der Therapielinien nur zur Gruppe PDGFRA-D842V gezählt.</p> <p>Quelle: Studienbericht der Studie CS3007-101 (8)</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Im Dossier liegt der Fokus, entsprechend dem Anwendungsgebiet von Avapritinib, auf Patienten, die eine PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen und Avapritinib in einer zulassungskonformen Anfangsdosierung von 300 mg erhalten haben (N = 28). Liegen für die Studie CS3007-101 keine gesonderten Daten nach PDGFRA-Mutationsstatus vor, werden die Daten für alle Studienteilnehmer, die mit einer Anfangsdosierung von 300 mg behandelt wurden (Teil 1 und Teil 2), dargestellt (N = 59).

Intervention

NAVIGATOR

Avapritinib wurde in der NAVIGATOR-Studie täglich morgens von Tag 1 bis Tag 28 oral in kontinuierlichen 28-Tage-Zyklen eingenommen. Die Einnahme von Avapritinib erfolgte ohne Ruhephasen zwischen den Behandlungszyklen. In Teil 1 der NAVIGATOR-Studie wurde die Dosis für die Erweiterungsphase bestimmt.

In der Erweiterungsphase (Teil 2) der NAVIGATOR-Studie wurde zunächst die Behandlung mit Avapritinib in einer Anfangsdosis von 400 mg täglich gestartet. Aufgrund neu gewonnener Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten wurde im Laufe der Erweiterungsphase die zu verabreichende Anfangsdosis von Avapritinib auf 300 mg täglich gesenkt (5). 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 Avapritinib einmal täglich kann erfolgen (1). Im Dossier werden ausschließlich die Ergebnisse der Studienteilnehmer dargestellt, die entsprechend der Fachinformation mit Avapritinib in der zulassungskonformen Anfangsdosierung von 300 mg einmal täglich behandelt wurden.

Bei Studienteilnehmern in der Erweiterungsphase konnte der Prüfarzt, wenn es im besten klinischen Interesse des Studienteilnehmers lag, die Dosis auf 400 mg Avapritinib täglich erhöhen, wenn (5, 6):

- Der Studienteilnehmer zwei oder mehr Behandlungszyklen mit 300 mg Avapritinib täglich gut vertragen hatte (keine Toxizität \geq Grad 3 nach CTCAE, keine kognitiven, Stimmungs- oder intrakranielle Blutungs-UEs \geq Grad 2) und Tumorwachstum nachweisbar war.
- Der Studienteilnehmer vier oder mehr Behandlungszyklen mit 300 mg Avapritinib täglich gut vertragen hatte (keine Toxizität \geq Grad 3 nach CTCAE, keine kognitiven, Stimmungs- oder intrakranielle Blutungs-UEs \geq Grad 2) und kein vollständiges oder partielles Ansprechen zeigte.

Bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation und einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich wurde zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts am 25. Januar 2021 bei zwei von 28 Studienteilnehmern (7,1 %) die Dosierung einmal erhöht und bei einem Studienteilnehmer (3,6 %) mehr als zweimal erhöht (5).

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. Bei Behebung der Toxizität auf \leq Grad 2 konnte der Patient die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis (100 mg weniger als die Anfangsdosis) wieder aufnehmen bzw. die Behandlung mit Avapritinib in einer Dosis von 100 mg fortsetzen, wenn der Patient zum Zeitpunkt des Ereignisses bereits mit einer Dosis von 100 mg Avapritinib behandelt worden war. Insgesamt waren maximal drei Dosisreduktionen erlaubt (5, 6). Bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation und einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib täglich erfolgte zum finalen Datenschnitt vom 25. Januar 2021 bei zehn von 28 Studienteilnehmern (35,7 %) eine Dosisreduktion, bei zwölf Studienteilnehmern (42,9 %) zwei Dosisreduktionen und bei einem Studienteilnehmer (3,6 %) mehr als zwei Dosisreduktionen aufgrund eines unerwünschten Ereignisses. Die Zeit bis zur ersten Dosisreduktion lag im Median bei 12,71 Wochen (Spanne: 4,3 – 76,1 Wochen) (5).

Eine maximale Behandlungsdauer der Studienteilnehmer wurde in der NAVIGATOR-Studie nicht festgelegt (6). Die Studienteilnehmer konnten Avapritinib erhalten solange die Behandlung nicht aus einem der folgenden Gründe beendet wurde (5):

- 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 finalen Datenschnitt vom 25. Januar 2021 bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation und einer Anfangsdosierung von täglich 300 mg Avapritinib 133,86 Wochen (Spanne: 7,0 – 191,4 Wochen) (5).

CS3007-101

Avapritinib wurde in der Studie CS3007-101 täglich morgens von Tag 1 bis Tag 28 oral in kontinuierlichen Zyklen von 28 Tagen (4 Wochen) eingenommen. Die Einnahme von Avapritinib erfolgte ohne Ruhephasen zwischen den Behandlungszyklen. In Teil 1 der Studie wurde die Dosis für Teil 2 bestimmt (8).

In Teil 1 der Studie wurde Avapritinib mit einer Anfangsdosis von 200 mg täglich verabreicht. Nachdem mindestens drei Studienteilnehmer in der 200 mg Kohorte einen Zyklus (28 Tage) durchlaufen hatten, wurde die DLT durch das SMC geprüft. Wenn bei $< 1/3$ der Studienteilnehmer DLTs aufgetreten waren, konnte die zweite Kohorte mit 300 mg Avapritinib täglich initiiert werden. Um die Halbwertszeit von Avapritinib zu bestimmen wurde den Patienten in Teil 1 der Studie zudem fünf Tage vor Behandlungsbeginn (D-5) eine einmalige Dosis Avapritinib entsprechend der zugewiesenen Kohorte (200 mg oder 300 mg) verabreicht (8).

Basierend auf den Sicherheits- und PK-Daten aus der Teil 1 der Studie CS3007-101 und auf den Daten aus der NAVIGATOR-Studie wurde eine RP2D von Avapritinib bei chinesischen Patienten mit GIST von 300 mg einmal täglich, oral bestätigt. Entsprechend wurden alle Patienten in der Erweiterungsphase (Teil 2) der Studie CS3007-101 mit Avapritinib in einer Anfangsdosierung von 300 mg behandelt (8).

Die im Folgenden dargestellte Safety-Population umfasst alle Patienten, die in Teil 1 und Teil 2 der Studie Avapritinib in einer Anfangsdosierung von 300 mg, täglich erhalten haben (N = 59). Von diesen 59 Studienteilnehmern haben 43 Studienteilnehmer (72,9 %) eine Dosisreduktion erhalten. Die Zeit bis zur ersten Dosisreduktion lag im Median bei 13,3 Wochen (Spanne: 3 – 66 Wochen). Eine Behandlungsunterbrechung fand bei 55 Studienteilnehmern (93,2 %) statt. Dosiserhöhungen wurden nicht vorgenommen. Die mediane Behandlungsdauer bei Patienten der Safety-Population die mit Avapritinib in einer Anfangsdosierung von täglich 300 mg Avapritinib behandelt wurden betrug 59,9 Wochen (Spanne: 2 – 168 Wochen) (8).

Endpunkte

NAVIGATOR

Die primären Endpunkte der NAVIGATOR-Studie waren die Gesamtansprechrate und das Sicherheitsprofil von Avapritinib anhand unerwünschter 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.

CS3007-101

Die primären Endpunkte in Teil 1 der Studie CS3007-101 waren die Bestimmung von RP2D und DLT, sowie das Sicherheitsprofil von Avapritinib anhand unerwünschter Ereignisse. Der primäre Endpunkt in Teil 2 der Studie war die Bestimmung der Gesamtansprechrate bewertet durch die zentrale Radiologie (IRC) anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (dieser Endpunkt war zudem ein sekundärer Endpunkt in Teil 1 der Studie). Weitere sekundäre Endpunkte der Studie CS3007-101 waren die Bestimmung des Sicherheitsprofil von Avapritinib (Teil 2) sowie für Teil 1 und Teil 2 der Studie: Die Bestimmung der Gesamtansprechrate bewertet durch die Prüfarzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien, die Dauer des Ansprechens, die Rate des klinischen Nutzens und das progressionsfreie Überleben, jeweils bewertet sowohl durch die zentrale Radiologie (IRC) als auch durch die Prüfarzte gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien. Zudem wurde das Gesamtüberleben erhoben und die Gesamtansprechrate durch die zentrale Radiologie (IRC) anhand der Choi-Kriterien bewertet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

NAVIGATOR

Die NAVIGATOR-Studie wurde insgesamt in 18 Studienzentren durchgeführt. Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation unter Behandlung mit 300 mg Avapritinib, wurden in 12 Studienzentren, darunter ein deutsches Studienzentrum, eingeschlossen. 14 Studienteilnehmer wurden in Europa (vier Studienteilnehmer in Deutschland), acht Studienteilnehmer in den USA und fünf Studienteilnehmer in Südkorea 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.

CS3007-101

Bei der Studie CS3007-101 handelt es sich um eine chinesische Brückenstudie zur globalen NAVIGATOR-Studie. Entsprechend stammt die Studienpopulation ausschließlich aus Asien. Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass sich Unterschiede zwischen den Studienergebnissen der Studie CS3007-101 und der NAVIGATOR-Studie aufgrund der verschiedenen Bevölkerungsgruppen ergeben. Im Gegenteil, die Ergebnisse der Studie CS3007-101 bestätigen die Ergebnisse der NAVIGATOR-Studie. 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.

4.3.2.3.2.2 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 4-43: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	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
CS3007-101 (BLU-284-1105)	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>Quelle: NAVIGATOR (BLU-285-1101): Studienprotokoll (6), Studienbericht (5), SAP (7) Datenbanken klinischer Studien (32, 33); CS3007-101 (BLU-285-1105): Studienbericht (8)</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 Endpunkterheber gemacht werden können. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte auf Studienebene. Das Studienprotokoll (6), der Studienbericht (5), der Statistische Analyseplan (7) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (32, 33) 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.

CS3007-101

Bei der Studie CS3007-101 handelt es sich um eine unverblindete, nicht-randomisierte Studie, weshalb keine Aussagen zur adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie Verblindung der Studienteilnehmer und der Endpunkterheber gemacht werden können. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte auf Studienebene. Der finale Studienbericht (8), der Interimsstudienbericht (47) und die Publikation (45) zur Studie CS3007-101 stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Der Patientenfluss und die Methodik der Auswertung sind transparent dargestellt (8).

Bei der Studie CS3007-101 handelt es sich um eine unverblindete, nicht-randomisierte 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.

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 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität (Gesamtüberleben)	Morbidität		Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Sicherheit
		PFS	Ansprechen		UE
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel					
NAVIGATOR (BLU-285-1101)	ja	ja	ja ^a	nein	ja
CS3007-101 (BLU-285-1105)	ja	ja	ja ^b	nein	ja
a: Der übergeordnete Endpunkt Ansprechen beinhaltet in der NAVIGATOR-Studie die Endpunkte Gesamtansprechrate, Dauer des Ansprechens, Zeit bis zum Ansprechen, Rate des klinischen Nutzens und Rate der Krankheitskontrolle.					
b: Der übergeordnete Endpunkt Ansprechen beinhaltet in der Studie CS3007-101 die Endpunkte Gesamtansprechrate, Dauer des Ansprechens und Rate des klinischen Nutzens.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Nachfolgend erfolgt die Vertexung der patientenrelevanten Endpunkte ausschließlich für die NAVIGATOR-Studie. Ergebnisse der Studie CS3007-101 werden supportiv dargestellt.

Alle Ergebnisse der NAVIGATOR-Studie beziehen sich auf Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen und Avapritinib in einer Anfangsdosierung von 300 mg erhalten haben.

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 4-45: Operationalisierung von Mortalität (Gesamtüberleben) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
NAVIGATOR (BLU-285-1101)	<p><u>Definition:</u></p> <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 verstorben sind, wurden als Ereignis gewertet. Alle Studienteilnehmer, die vor oder am Stichtag der Datenerhebung nicht verstorben waren, wurden am letzten bekannten Tag, an dem sie am Leben waren + 1, zensiert. Der letzte bekannte Tag, an dem ein Patient noch am Leben war, wurde als das letzte nicht-imputierte Datum einer Aufzeichnung von Patientendaten vor oder am Stichtag der Datenerhebung in der klinischen Datenbank definiert. Es kann sich dabei um das Datum des letzten Besuchs oder des letzten Kontakts handeln, an dem der Patient bekanntermaßen noch am Leben war (5, 6).</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. Es werden das mediane Gesamtüberleben mit zweiseitigem 95 %-KI (berechnet mittels linearer Transformation) sowie das 25 %-Perzentil und 75 %-Perzentil 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>
CS3007-101 (BLU-285-1105)	<p><u>Definition:</u></p> <p>Das Gesamtüberleben ist in der Studie CS3007-101 definiert als die Zeit von der Einnahme der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zum Todeszeitpunkt. Alle Studienteilnehmer, die nicht vor oder am Stichtag der Datenerhebung verstarben, wurden am letzten bekannten Tag, an dem sie am Leben waren, zensiert. Wenn für einen Patienten keine Daten nach der Baseline vorlagen, wurde er am Tag der ersten Dosis zensiert (8).</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Ergebnisse werden für die Efficacy-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. Es werden das mediane Gesamtüberleben mit zweiseitigem 95 %-KI, berechnet mittels Brookmeyer und Crowley Methode und unter Verwendung der log-log Konversion, sowie das 25 %-Perzentil und 75 %-Perzentil präsentiert (8).</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 4-46: 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
CS3007-101 (BLU-285-1105)	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 (6), Studienbericht (5), Statistischer Analyseplan (7), Datenbanken klinischer Studien (32, 33); CS3007-101: Finaler Studienbericht (8)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

NAVIGATOR & CS3007-101

Bei den Studien NAVIGATOR und CS3007-101 handelt es sich um einarmige bzw. unverblindete, nicht-randomisierte Studien, die gemäß dem 5. Kapitel der VerfO § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entsprechen und demnach als potenziell hoch verzerrt gelten. Aufgrund des Studiendesign können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber gemacht werden.

Das Gesamtüberleben wurde sowohl in der NAVIGATOR-Studie als auch in der Studie CS3007-101 unabhängig von subjektiven Einschätzungen der Studienteilnehmer oder Prüfarzte erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll zur Studie NAVIGATOR, der Studienbericht, das Nachberechnungsdokument, der SAP, die Studienpublikation sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Gleiches gilt für den finalen Studienbericht, den Interimsstudienbericht und die Publikation zur Studie CS3007-101. 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.

Mortalität (Gesamtüberleben)

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität (Gesamtüberleben)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenschnitt	N	Ereignis n (%)	zensierte Studien- teil- nehmer n (%)	mediane Nachbeobachtungszeit (Monate)		Gesamtüber- leben (Monate) Median [95 %-KI] ^c 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) ^d						
25. Januar 2021	28	9 (32,1)	19 (67,9)	33,1	32,7	n. e. [37,3; n. e.] 23,0; n. e.
CS3007-101 (BLU-285-1105), Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag						
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Efficacy-Population) ^e						
13. April 2023	28	10 (35,7)	18 (64,3)	34,07	k.A.	38,83 [24,77; n. e.] 18,50; n. e.

a: Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode mit Zensierung zum Zeitpunkt des Todes
b: Mediane Überlebenszeit für Patienten, die während der Studie nicht verstorben sind.
c: Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode mit Zensierung zum früheren der beiden folgenden Zeitpunkte:
Data cut off oder letzter bekannter Zeitpunkt, an dem der Patient noch am Leben war + 1. Konfidenzintervalle
wurden mittels einer linearen Transformation berechnet.
d: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.
e: Efficacy-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben und
eine messbare Läsion zur Baseline hatten.

Quelle: Finaler Studienbericht BLU-285-1101 (5): Tabelle 14.2.4.1.2 und Abbildung 15.2.4.1.2; Finaler
Studienbericht CS3007-101 (8): Tabelle 18

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der NAVIGATOR-Studie war in der Safety-Population nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33,1 Monaten das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht. Zum Zeitpunkt der Analyse waren 19 von 28 Studienteilnehmern (67,9 %) 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 4-47 und Abbildung 4-4).

Figure 15.2.4.1.2 Kaplan-Meier Survival Curves of Overall Survival
Safety Population - PDGFRA D842V Patients

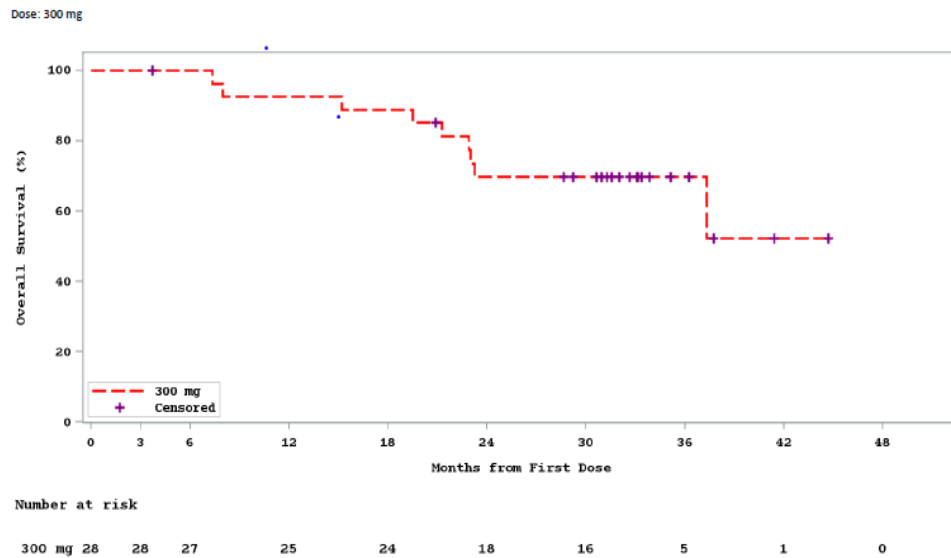


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (NAVIGATOR)

Quelle: Berechnung zum finalen Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 25. Januar 2021 (5): Abbildung 15.2.4.1.2 und Tabelle 14.2.4.1.2

Zur Studie CS3007-101 liegen für den Endpunkt Gesamtüberleben bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation keine Kaplan-Meier-Kurven zum finalen Datenschnitt vor. Die Ergebnisse der Studie CS3007-101 bestätigen jedoch die Ergebnisse der NAVIGATOR-Studie.

Bereits im Rahmen der vorangegangenen Nutzenbewertung von Avapritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet (Vorgangsnummer 2020-11-01-D-583) konnte mittels eines PS-adjustierten indirekten Vergleich und anhand der VOYAGER-Studie eine verlängerte Überlebenszeit unter Therapie mit Avapritinib im Vergleich zu unspezifischen TKIs bzw. zu Regorafenib gezeigt werden (11). Avapritinib ist somit die erste Therapie, die bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, eine Verbesserung des Gesamtüberlebens erzielen kann.

Für diesen und alle weiteren Endpunkte werden Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1 (Studiendesign und Studienpopulation) aufgeführt.

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.

4.3.2.3.3.2 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 4-48: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“- weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
NAVIGATOR (BLU-285-1101)	<p><u>Definition:</u></p> <p>Das progressionsfreie Überleben ist 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 auftrat. 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 war, zensiert. Die Zensurregeln sind in Abschnitt 4.2.5.2) (Tabelle 4-8) dargestellt. Neben der Bewertung des Endpunkts anhand der EMA-Zensurregeln (Hauptanalyse) erfolgte die Bewertung im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse zusätzlich anhand der FDA-Zensurregeln (6).</p> <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><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 das 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>
CS3007-101 (BLU-285-1105)	<p><u>Definition:</u></p> <p>Das progressionsfreie Überleben ist in der Studie CS3007-101 definiert als die Zeit von der Einnahme der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zum Zeitpunkt einer Progression der Erkrankung oder des Todes, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat. Wenn ein Studienteilnehmer kein Ereignis hatte, wurde das progressionsfreie Überleben zum Zeitpunkt der letzten Tumoruntersuchung zensiert. Der Endpunkt wurde anhand der mRECIST 1.1-Kriterien bewertet durch die zentrale Radiologie (IRC) und durch die Prüfarzte erhoben (8).</p>

Studie	Operationalisierung
	<u>Ergebnisdarstellung:</u> Die Ergebnisse werden für die Efficacy-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 Brookmeyer und Crowley Methode und unter Verwendung der log-log Konversion, sowie das 25 %-Perzentil und 75 %-Perzentil (8).
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 4-49: 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
CS3007-101 (BLU-285-1105)	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. Quelle: NAVIGATOR (BLU-285-1101): Studienprotokoll (6), Studienbericht (5), Statistischer Analyseplan (7), Datenbanken klinischer Studien (32, 33); CS3007-101: Finaler Studienbericht (8) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

NAVIGATOR & CS3007-101

Bei den Studien NAVIGATOR und CS3007-101 handelt es sich um einarmige bzw. unverblindete, nicht-randomisierte Studien, die gemäß dem 5. Kapitel der VerFO § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entsprechen und demnach als potenziell hoch verzerrt gelten. Aufgrund des Studiendesigns können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber gemacht werden.

Die Erhebung des Endpunkts „progressionsfreies Überleben“ erfolgte in der NAVIGATOR-Studie lokal anhand von CT und MRT-Aufnahmen. Für jeden Studienteilnehmer sollte während der gesamten Studie dieselbe Methode der Tumordarstellung verwendet und diese idealerweise von derselben Person bewertet werden. Zudem erfolgte die Beurteilung durch ein zentrales, unabhängiges, gut ausgebildetes Team von Radiologen anhand der etablierten mRECIST 1.1-Kriterien. Die verwendeten mRECIST 1.1-Kriterien wurden erstmals von Demetri et al. 2013 (20) 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 (5, 26), 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, der Studienbericht, der SAP sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien 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.

In der Studie CS3007-101 erfolgt die Erhebung des Endpunkts „progressionsfreies Überleben“ lokal anhand von CT und MRT-Aufnahmen. Für jeden Studienteilnehmer sollte während der gesamten Studie dieselbe Methode der Tumordarstellung verwendet und diese idealerweise von derselben Person bewertet werden. Die Beurteilung wird durch das IRC sowie die Prüfarzte anhand der etablierten mRECIST 1.1-Kriterien durchgeführt. Die verwendeten mRECIST 1.1-Kriterien wurden erstmals von Demetri et al. 2013 (20) 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, 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. Der finale Studienbericht, der Interimsstudienbericht und die Publikation zur Studie CS3007-101 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.

Progressionsfreies Überleben bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien – EMA-Zensurregeln (Hauptanalyse NAVIGATOR)

Tabelle 4-50: 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				
25. Januar 2021	28	15 (53,6)	13 (46,4)	24,0 [16,8; n. e.] 15,2; n. e.
a: Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode. Konfidenzintervalle wurden mittels einer linearen Transformation berechnet. b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben. Quelle: Studienbericht BLU-285-1101 (5): Tabelle 14.2.3.2.2 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

In der Studie NAVIGATOR betrug für Patienten der Safety-Population das mediane progressionsfreie Überleben, beurteilt durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien und unter Berücksichtigung der EMA-Zensurregeln, 24 Monate. Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 25. Januar 2021 waren 13 Studienteilnehmer (46,4 %) von 28 Studienteilnehmern progressionsfrei, 15 Studienteilnehmer (53,6 %) dagegen zeigten eine Progression bzw. waren verstorben (Tabelle 4-50 und Abbildung 4-5). 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 4-5).

Figure 15.2.3.2.2 Kaplan-Meier Survival Curves of Progression Free Survival per EMA Censoring Rule
Safety Population - PDGFRA D842V Patients

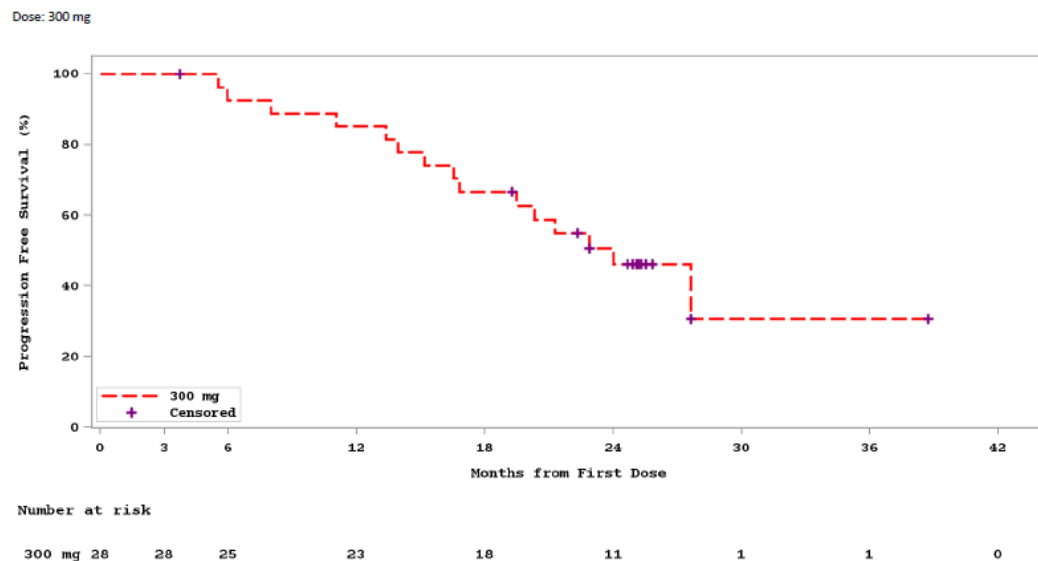


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (EMA-Zensurregeln) (NAVIGATOR)

Quelle: Berechnung zum finalen Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 25. Januar 2021 (5): Abbildung 15.2.3.2.2 und Tabelle 14.2.3.2.2

Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben, bewertet durch die zentrale Radiologie (IRC) anhand der mRECIST 1.1-Kriterien“ liegen für die Studie CS3007-101 zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine Daten vor.

Progressionsfreies Überleben bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien – FDA-Zensurregeln (Sensitivitätsanalyse I NAVIGATOR)

Tabelle 4-51: 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	14 (50,0)	14 (50,0)	24,0 [19,5; n. e.] 16,5; n. e.
a: Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode. Konfidenzintervalle wurden mittels einer linearen Transformation berechnet. b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben. Quelle: Studienbericht BLU-285-1101 (5): Tabelle 14.2.3.1.2 und Abbildung 15.2.3.1.2 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

In der NAVIGATOR-Studie betrug für Patienten der Safety-Population das mediane progressionsfreie Überleben bei einer Beurteilung durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien unter Berücksichtigung der FDA-Zensurregeln (Sensitivitätsanalyse I) 24 Monate. Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes war die Hälfte der Studienteilnehmer (14 von 28 Studienteilnehmern) progressionsfrei, die andere Hälfte der Studienteilnehmer hatte eine Progression bzw. war verstorben (Tabelle 4-51 und Abbildung 4-6). Der Anteil an Studienteilnehmern mit einem geschätzten progressionsfreien Überleben von zwölf Monaten betrug laut einer Kaplan-Meier-Analyse 84,6 % [95 %-KI: 70,7; 98,5] (Abbildung 4-6). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Figure 15.2.3.1.2 Kaplan-Meier Survival Curves of Progression Free Survival per FDA Censoring Rule
Safety Population - PDGFRA D842V Patients

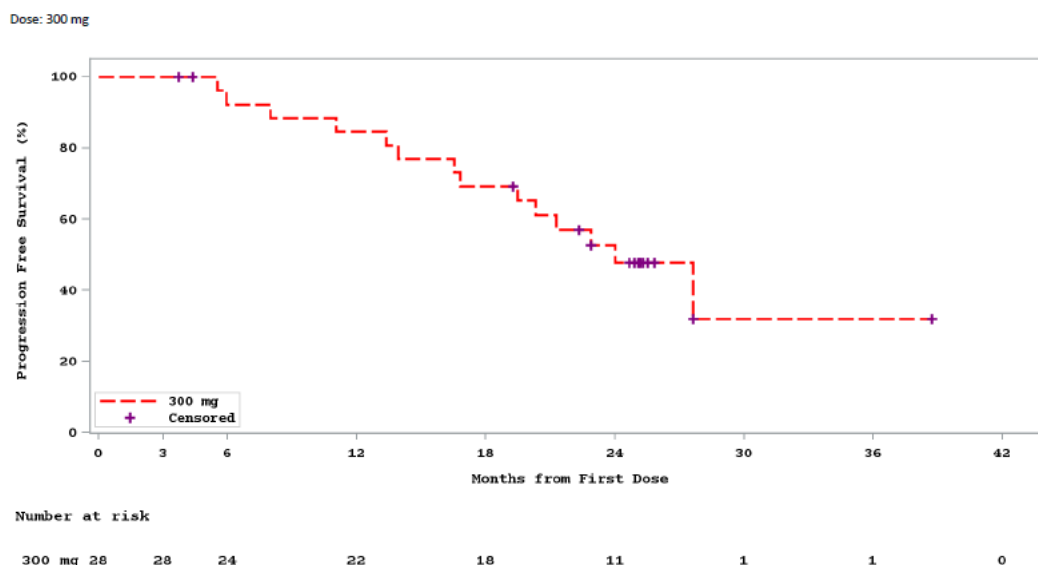


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (FDA-Zensurregeln) (NAVIGATOR)

Quelle: Berechnung zum finalen Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 25. Januar 2021 (5): Abbildung 15.2.3.1.2 und Tabelle 14.2.3.1.2

Progressionsfreies Überleben bewertet durch die Prüferärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (CS3007-101)

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben bewertet durch die Prüferärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CS3007-101)

Datenschnitt	N	Ereignis n (%)	zensierte Studien- teilnehmer n (%)	PFS (Monate) Median [95 %-KI] ^a 25 % bzw. 75 %-Perzentil
CS3007-101 (BLU-285-1105), Anfangsdosierung: 300 mg Avapritinib/Tag				
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Efficacy-Population) ^b				
13. April 2023	28	21 (75,0)	7 (25,0)	22,01 [13,83; 27,63] 10,87; 33,18
<p>a: Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode. Konfidenzintervalle wurden mittels der Brookmeyer und Crowley Methode und unter Verwendung der log-log Konversion berechnet.</p> <p>b: Efficacy-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben und eine messbare Läsion zur Baseline hatten.</p> <p>Quelle: Finaler Studienbericht CS3007-101 (8): Tabelle 16</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Kaplan-Meier-Kurven zum Progressionsfreies Überleben, bewertet durch die Prüffärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien liegen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung für die Studie CS3007-101 nicht vor. Die Ergebnisse der CS3007-101-Studie bestätigen dennoch die Ergebnisse der NAVIGATOR-Studie.

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.

4.3.2.3.3.2.2 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.

4.3.2.3.3.2.2.1 Gesamtansprechrate – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtansprechrate“

Studie	Operationalisierung
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
NAVIGATOR (BLU-285-1101)	<p><u>Definition:</u></p> <p>Die Gesamtansprechrate 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 Gesamtansprechrate mindestens zwei aufeinanderfolgende Bewertungen der Gesamtansprechrate 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 Gesamtansprechrate durch Prüfarzte vorgenommen (Sensitivitätsanalyse I). Zusätzlich erfolgte die Erhebung der Gesamtansprechrate durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II) (7). Eine genauere Beschreibung der RECIST 1.1 Kriterien und der Choi-Kriterien ist Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p> <p>Der Endpunkt wurde operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrate bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien • Sensitivitätsanalyse I: Gesamtansprechrate bewertet durch Prüfarzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien • Sensitivitätsanalyse II: Gesamtansprechrate bewertet durch die Radiologie anhand der Choi-Kriterien <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.) und zum EOT. (5).</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Gesamtansprechrate wird als Häufigkeit, prozentualer Anteil und mit zweiseitigem 95 %-KI basierend auf der exakten Binomialverteilung (Clopper-Pearson-Methode) für die Safety-Population dargestellt.</p>
CS3007-101 (BLU-285-1105)	<p><u>Definition:</u></p> <p>Die Gesamtansprechrate ist in der Studie CS3007-101 definiert als der prozentuale Anteil an Studienteilnehmern mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen. Die Bewertung erfolgte sowohl durch den IRC als auch durch die Prüfarzte, jeweils gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien (8).</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 bis einschließlich Zyklus 13, danach alle 3 Zyklen (C16D1, C19D1, etc.) und zum EOT (8).</p>

Studie	Operationalisierung
	<u>Ergebnisdarstellung:</u> Die Gesamtansprechrate wird als Häufigkeit, prozentualer Anteil und mit zweiseitigem 95 %-KI basierend auf der exakten Binomialverteilung (Clopper-Pearson-Methode) für die Efficacy-Population dargestellt (8).
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 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtansprechrate“ 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
CS3007-101 (BLU-285-1105)	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. Quelle: NAVIGATOR (BLU-285-1101): Studienprotokoll (6), Studienbericht (5), Statistischer Analyseplan (7), Datenbanken klinischer Studien (32, 33); CS3007-101: Finaler Studienbericht (8) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

NAVIGATOR & CS3007-101

Bei den Studien NAVIGATOR und CS3007-101 handelt es sich um einarmige bzw. unverblindete, nicht randomisierte Studien, die gemäß dem 5. Kapitel der VerfO § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entsprechen und demnach als potenziell hoch verzerrt gelten. Aufgrund des Studiendesign können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber gemacht werden.

Die Erhebung des Endpunkts Gesamtansprechrate erfolgte in der NAVIGATOR-Studie lokal anhand von CT- und MRT-Aufnahmen. Für jeden Studienteilnehmer sollte während der gesamten Studie dieselbe Methode der Tumordarstellung verwendet und diese idealerweise von derselben Person bewertet werden. Zudem erfolgte die Beurteilung durch ein zentrales, 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 (20, 28, 29). 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 (5). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll, der Studienbericht, der SAP sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien 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.

In der Studie CS3007-101 erfolgte die Erhebung des Endpunkts Gesamtansprechrate lokal anhand von CT und MRT-Aufnahmen. Für jeden Studienteilnehmer sollte während der gesamten Studie dieselbe Methode der Tumordarstellung verwendet und diese idealerweise von derselben Person bewertet werden. Die Beurteilung wird durch die zentrale Radiologie (IRC) sowie durch die Prüfarzte anhand der etablierten mRECIST 1.1-Kriterien durchgeführt. Die verwendeten mRECIST 1.1-Kriterien wurden erstmals von Demetri et al. 2013 (20) 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, 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. Der finale Studienbericht, der Interimsstudienbericht und die Publikation zur Studie CS3007-101 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.

Gesamtansprechrate bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (Hauptanalyse NAVIGATOR)

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtansprechrate bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR)

Datenschnitt	N	Gesamtansprechrate ^a n (%) [95 %-KI] ^b	vollständiges Ansprechen n (%) [95 %-KI] ^b	partiell es Ansprechen n (%) [95 %-KI] ^b
NAVIGATOR (BLU-285-1101), Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag				
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population) ^c				
25. Januar 2021	28	27 (96,4) [81,7; 99,9]	3 (10,7) [2,3; 28,2]	24 (85,7) [67,3; 96,0]
<p>a: Anteil der Patienten mit einem bestätigten besten Ansprechen in Form eines vollständigen Ansprechens (CR) oder partiellen Ansprechens (PR).</p> <p>b: Zweiseitiger 95 %-KI basierend auf der exakten Binomialverteilung unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode.</p> <p>c: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>Quelle: Studienbericht BLU-285-1101 (5): Tabelle 23 und Tabelle 14.2.1.1.2, Statistische Nachberechnungen zur Studie BLU-285-1101 (46): Tabelle 35.2.1.1.2.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

In der NAVIGATOR-Studie zeigten, basierend auf der Beurteilung durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (Hauptanalyse) 27 von 28 Studienteilnehmern (96,4 %) der Safety-Population ein vollständiges oder partielles 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 partielles Ansprechen auf die Therapie (Tabelle 4-55). Einer der Studienteilnehmer zeigte eine stabile Erkrankung (3,6 %) [95 %-KI: 0,1; 18,3] (46).

Für den Endpunkt „Gesamtansprechrate, bewertet durch die zentrale Radiologie (IRC) anhand der mRECIST 1.1-Kriterien“ liegen für die Studie CS3007-101 zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine Daten vor.

Gesamtansprechrate bewertet durch Prüffärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I NAVIGATOR)

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtansprechrate bewertet durch Prüffärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NAVIGATOR)

Datenschnitt	N	Gesamtansprechrate ^a n (%) [95 %-KI] ^b	vollständiges Ansprechen n (%) [95 %-KI] ^b	partiell es Ansprechen n (%) [95 %-KI] ^b
NAVIGATOR (BLU-285-1101), Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag				
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population) ^b				
25 Januar 2021	28	24 (85,7) [67,3; 96,0]	1 (3,6) [0,1; 18,3]	23 (82,1) [63,1; 93,9]
<p>a: Anteil der Patienten mit einem bestätigten besten Ansprechen in Form eines vollständigen Ansprechens (CR) oder partiellen Ansprechens (PR).</p> <p>b: Zweiseitiger 95 %-KI basierend auf der exakten Binomialverteilung unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode.</p> <p>c: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>Quelle: Studienbericht BLU-285-1101 (5): Tabelle 13 und Tabelle 14.2.1.2.2, Statistische Nachberechnungen zur Studie BLU-285-1101 (46): Tabelle 35.2.1.2.2.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

In der NAVIGATOR-Studie zeigten, basierend auf der Beurteilung durch Prüffärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I), in der Safety-Population 85,7 % der Studienteilnehmer (24 von 28 Studienteilnehmern) ein vollständiges oder partielles Ansprechen. Ein Studienteilnehmer (3,6 %) [95 %-KI: 0,1; 18,3] zeigte ein vollständiges Ansprechen und 23 Studienteilnehmer (82,1 %) [95 %-KI: 63,1; 93,9] zeigten ein partielles Ansprechen auf die Therapie (Tabelle 4-56). Vier Studienteilnehmer zeigten eine stabile Erkrankung (14,3 %) [95 %-KI: 4,0; 32,7]. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Gesamtansprechrates bewertet durch die Prüffärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (CS3007-101)

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtansprechrates bewertet durch die Prüffärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CS3007-101)

Datenschnitt	N	Gesamtansprechrates ^a n (%) [95 %-KI] ^b	vollständiges Ansprechen n (%) [95 %-KI] ^b	partiellies Ansprechen n (%) [95 %-KI] ^b
CS3007-101 (BLU-285-1105), Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag				
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Efficacy-Population) ^c				
Finale Studienende	28	23 (82,1) [63,1; 93,9]	3 (10,7) [2,3; 28,2]	20 (71,4) [51,3; 86,8]
<p>a: Anteil der Patienten mit einem bestätigten besten Ansprechen in Form eines vollständigen Ansprechens (CR) oder partiellen Ansprechens (PR).</p> <p>b: Zweiseitiger 95 %-KI basierend auf der exakten Binomialverteilung unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode.</p> <p>c: Efficacy-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben und eine messbare Läsion zur Baseline hatten.</p> <p>Quelle: Finaler Studienbericht CS3007-101 (8): Tabelle 15</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Die Ergebnisse der Studie CS3007-101 zum Gesamtansprechen, bewertet durch die Prüffärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien bestätigen die Ergebnisse der NAVIGATOR-Studie.

Gesamtansprechrates bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II NAVIGATOR)

Tabelle 4-58: 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 ^a n (%) [95 %-KI] ^b	vollständiges Ansprechen n (%) [95 %-KI] ^b	partiellies Ansprechen n (%) [95 %-KI] ^b
NAVIGATOR (BLU-285-1101), Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag				
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population) ^c				
25. Januar 2021	28	28 (100,0) [87,7; 100,0]	2 (7,1) [0,9; 23,5]	26 (92,9) [76,5; 99,1]
<p>a: Anteil der Patienten mit einem bestätigten besten Ansprechen in Form eines vollständigen Ansprechens (CR) oder partiellen Ansprechens (PR).</p> <p>b: Zweiseitiger 95 %-KI basierend auf der exakten Binomialverteilung unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode.</p> <p>c: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>Quelle: Studienbericht BLU-285-1101 (5): Tabelle 13 und Tabelle 14.2.1.3.2, Statistische Nachberechnungen zur Studie BLU-285-1101 (46): Tabelle 35.2.1.3.2.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Basierend auf der Beurteilung durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II) zeigten zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts alle Studienteilnehmer (100 %) ein vollständiges oder partielles Ansprechen. Zwei Studienteilnehmer (7,1 %) [95 %-KI: 0,9; 23,5] zeigten ein vollständiges Ansprechen und 26 Studienteilnehmer (92,9 %) [95 %-KI: 76,5; 99,1] zeigten ein partielles Ansprechen (Tabelle 4-58).

Für den Endpunkt „Gesamtansprechrare, bewertet durch die zentrale Radiologie (IRC) anhand der Choi-Kriterien“ liegen für die Studie CS3007-101 zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine Daten vor.

Zusammenfassung

In der NAVIGATOR-Studie konnte unter Behandlung mit Avapritinib bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation eine Gesamtansprechrare von 96,4 % [95 %-KI: 81,7; 99,9] erreicht werden. Dieses Ergebnis konnte durch Sensitivitätsanalysen sowie durch die Ergebnisse der CS3007-101-Studie bestätigt werden.

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.

4.3.2.3.3.2.2 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 4-59: Operationalisierung des Endpunkts „Dauer des Ansprechens“

Studie	Operationalisierung
NAVIGATOR (BLU-285-1101)	<p><u>Definition:</u></p> <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 auftrat. Studienteilnehmer ohne ein bestätigtes vollständiges oder partielles Ansprechen wurden von dieser Analyse ausgeschlossen. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch ein Ansprechen zeigten, wurden bei der letzten gültigen Bewertung zensiert. In Abschnitt 4.2.5.2 (Tabelle 4-8) werden die Zensurregeln der EMA und der FDA spezifiziert. Der Zeitpunkt der Krankheitsprogression bzw. der Tod der Studienteilnehmer wurde anhand der mRECIST 1.1-Kriterium unter Anwendung der EMA-Zensurregeln sowohl durch die unabhängige zentrale Radiologie (Hauptanalyse) als auch von den Prüfarzten (Sensitivitätsanalyse I) bestimmt. Weiterhin wurde die Dauer des Ansprechens durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien unter Anwendung der EMA-Zensurregeln (Sensitivitätsanalyse II) sowie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien unter Anwendung der FDA-Zensurregeln (Sensitivitätsanalyse III) beurteilt (7).</p> <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><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 Endpunktes alle zwei Zyklen bzw. nach Zyklus 13 alle 3 Zyklen (C16D1, C19D1, etc.) (5).</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>

Studie	Operationalisierung
CS3007-101 (BLU-285-1105)	<p>Die Dauer des Ansprechens ist in der Studie CS3007-101 definiert als die Zeit des ersten dokumentierten vollständigen (CR) oder partiellen Ansprechens (PR), bis zum Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder des Todes durch jeglichen Grund, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt. Studienteilnehmer ohne eine Remission wurden von dieser Analyse ausgeschlossen. Studienteilnehmer, bei denen nach dem Ansprechen keine Krankheitsprogression eintrat und solche bei denen nach dem Ansprechen keine Tumoruntersuchung mehr durchgeführt, wurden zum Zeitpunkt des Ansprechens zensiert. Der Zeitpunkt der Krankheitsprogression bzw. der Tod der Studienteilnehmer wurde anhand der mRECIST 1.1-Kriterium sowohl durch die zentrale Radiologie (IRC) als auch durch die Prüfarzte bestimmt (8).</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 bis einschließlich Zyklus 13, danach alle 3 Zyklen (C16D1, C19D1, etc.) und zum EOT (8).</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Ergebnisse werden für die Efficacy-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 Brookmeyer und Crowley Methode und unter Verwendung der log-log Konversion, und 25 %-Perzentil sowie 75 %-Perzentil dargestellt (8).</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 4-60: 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
CS3007-101 (BLU-285-1105)	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 (6), Studienbericht (5), Statistischer Analyseplan (7), Datenbanken klinischer Studien (32, 33); CS3007-101: Finaler Studienbericht (8)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert</p>						

Bei der Studie NAVIGATOR handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Studie und bei der CS3007-101 ebenfalls um eine unverblindete, nicht-randomisierte Studie, die gemäß dem 5. Kapitel der Verfo § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entsprechen und demnach als potenziell hoch verzerrt gelten. Aufgrund des Studiendesign können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber gemacht werden.

Die Erhebung des Endpunkts „Dauer des Ansprechens“ erfolgte in der NAVIGATOR-Studie lokal anhand von CT und MRT-Aufnahmen. Für jeden Studienteilnehmer sollte während der gesamten Studie dieselbe Methode der Tumordarstellung verwendet und diese idealerweise von derselben Person bewertet werden. Zudem erfolgte die Beurteilung durch ein zentrales, 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 (20, 28, 29). 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 (5, 26). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll, der Studienbericht, der SAP sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien 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.

In der Studie CS3007-101 erfolgt die Erhebung des Endpunkts „Dauer des Ansprechens“ lokal anhand von CT und MRT-Aufnahmen. Für jeden Studienteilnehmer sollte während der gesamten Studie dieselbe Methode der Tumordarstellung verwendet und diese idealerweise von derselben Person bewertet werden. Die Beurteilung wird durch die zentrale Radiologie (IRC) sowie durch die Prüfarzte anhand der etablierten mRECIST 1.1-Kriterien durchgeführt. Die verwendeten mRECIST 1.1-Kriterien wurden erstmals von Demetri et al. 2013 (20) 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, 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. Der finale Studienbericht, der Interimsstudienbericht und die Publikation zur Studie CS3007-101 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.

Dauer des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien – EMA-Zensurregeln (Hauptanalyse NAVIGATOR)

Tabelle 4-61: 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				
25. Januar 2021	27	15 (55,6)	12 (44,4)	19,2 [13,2; n. e.] 11,5; n. e.
a: Studienteilnehmer, die kein vollständiges oder partielles Ansprechen zeigten (beurteilt durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien), wurden von der Analyse ausgeschlossen. b: Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode. Konfidenzintervalle wurden mittels einer linearen Transformation berechnet. c: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben. Quelle: Studienbericht BLU-285-1101 (5): Tabelle 14.2.2.2.2 und Abbildung 15.2.2.2.2 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

In der NAVIGATOR-Studie betrug, bei einer Bewertung der Dauer des Ansprechens durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (Hauptanalyse), die mediane Dauer des Ansprechens für Patienten der Safety-Population 19,2 Monate [95 %-KI: 13,2; n. e.] Es wurden zwölf von 27 Studienteilnehmern (44,4 %), basierend auf den EMA-Zensurregeln, zensiert. (Tabelle 4-61). Der geschätzte Anteil der Studienteilnehmer, der nach zwölf Monaten noch ein Ansprechen zeigt, liegt bei 74,1 % [95 %-KI: 57,5; 90,6] (Abbildung 4-7).

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

Figure 15.2.2.2.2 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

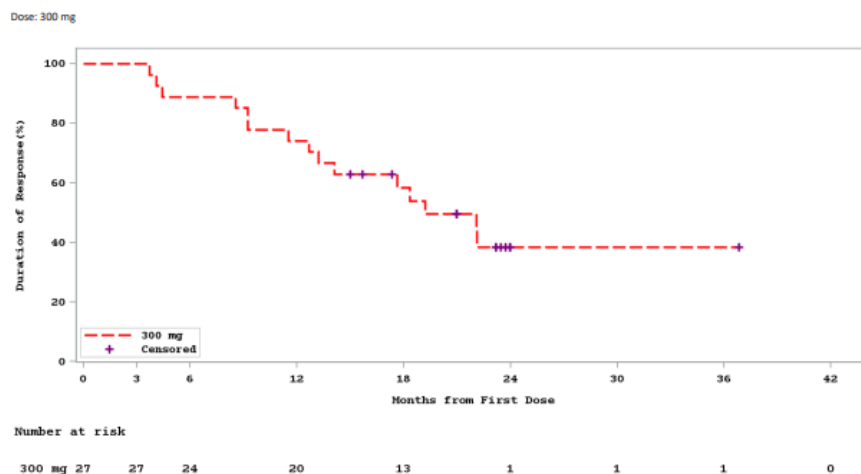


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des Ansprechens bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (EMA-Zensurregeln) (NAVIGATOR)

Quelle: Berechnung zum finalen Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 25. Januar 2021 (5): Abbildung 15.2.2.2.2 und Tabelle 14.2.2.2.2

Für die Studie CS3007-101 liegen für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens, bewertet durch die zentrale Radiologie (IRC) anhand der mRECIST 1.1-Kriterien“ zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine Daten vor.

Dauer des Ansprechens bewertet durch Prüffärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien – EMA-Zensurregeln (Sensitivitätsanalyse I NAVIGATOR)

Tabelle 4-62: 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				
25. Januar 2021	24	10 (41,7)	14 (58,3)	n. e. [20,5; n. e.] 12,2; n. e.
<p>a: Studienteilnehmer, die kein vollständiges oder partielles Ansprechen zeigten (beurteilt durch die Prüffärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien), wurden von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>b: Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode. 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 (5): Tabelle 14.2.2.4.2 und Abbildung 15.2.2.2.2</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

In der NAVIGATOR-Studie wurde bei einer Bewertung der Dauer des Ansprechens durch die Prüfarzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I) die mediane Dauer des Ansprechens bei Patienten der Safety-Population noch nicht erreicht [95 %-KI: 20,5; n. e.]. Es wurden 14 von 24 Studienteilnehmern (58,3 %), basierend auf den EMA-Zensurregeln, zensuriert. (Tabelle 4-62). Der geschätzte Anteil der Studienteilnehmer, der nach zwölf Monaten noch ein Ansprechen zeigt, liegt bei 83,3 % [95 %-KI: 68,4; 98,2].

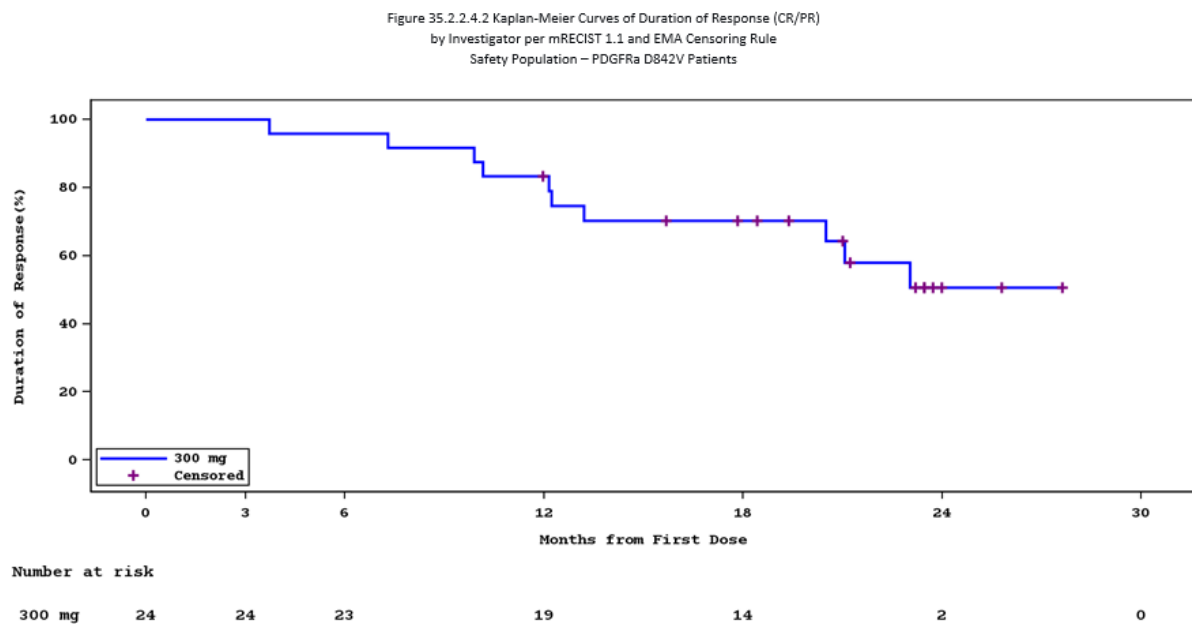


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des Ansprechens bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRa-D842V-Mutation bewertet durch Prüfarzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (EMA-Zensurregeln) (NAVIGATOR)

Quelle: Berechnung zum finalen Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 25. Januar 2021 (5): Tabelle 14.2.2.4.2; Statistische Nachberechnungen zur Studie BLU-285-1101 (46): Abbildung 35.2.2.4.2.

Dauer des Ansprechens bewertet durch die Prüffärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (CS3007-101)

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens bewertet durch die Prüffärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CS3007-101)

Datenschnitte	N ^a	Ereignis n (%)	zensierte Studien- teilnehmer n (%)	Dauer des Ansprechens (Monate) Median [95 %-KI] ^b 25 % bzw. 75 %-Perzentil
CS3007-101 (BLU-285-1105), Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag				
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Efficacy-Population)^c				
13. April 2023	23	16 (69,6)	7 (30,4)	20,50 [12,35; 36,63] 12,35; 36,63
a: Studienteilnehmer, die keine Remission erreichten, wurden von der Analyse ausgeschlossen. b: Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode. Konfidenzintervalle wurden mittels Brookmeyer und Crowley Methode und unter Verwendung der log-log Konversion berechnet. c: Efficacy-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben und eine messbare Läsion zur Baseline hatten. Quelle: Finaler Studienbericht CS3007-101 (8): Tabelle 17 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Kaplan-Meier-Kurven für die Dauer des Ansprechens, bewertet durch die Prüffärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien liegen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung für die Studie CS3007-101 nicht vor. Die Ergebnisse der CS3007-101-Studie bestätigen dennoch die Ergebnisse der NAVIGATOR-Studie.

Dauer des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien – EMA-Zensurregeln (Sensitivitätsanalyse II NAVIGATOR)

Tabelle 4-64: 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				
25. Januar 2021	28	15 (53,6)	13 (46,4)	21,1 [12,7; n. e.] 11,5; n. e.
a: Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode. Konfidenzintervalle wurden mittels einer linearen Transformation berechnet. b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben. Quelle: Studienbericht BLU-285-1101 (5): Tabelle 14.2.2.6.2 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Bei einer Bewertung der Dauer des Ansprechens durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II) betrug die mediane Dauer des Ansprechens 21,1 Monate [95 %-KI: 12,7; n. e.]. Es wurden 13 von 28 Studienteilnehmern (46,4 %), basierend auf den EMA-Zensurregeln, zensiert. (Tabelle 4-64 und Abbildung 4-9). Der geschätzte Anteil der Studienteilnehmer, der nach zwölf Monaten noch ein Ansprechen zeigt, liegt bei 74,1 % [95 %-KI: 57,5; 90,6].

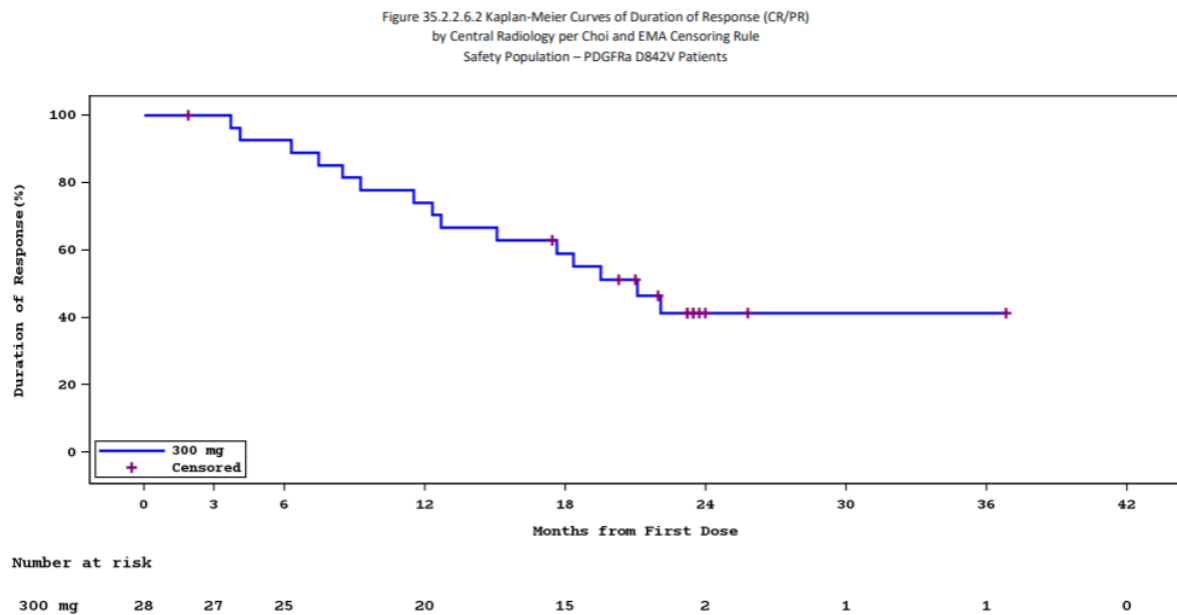


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des Ansprechens bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRA-D842V-Mutation bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien (EMA-Zensurregeln) (NAVIGATOR)

Quelle: Berechnung zum finalen Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom

25. Januar 2021 (5): Tabelle 14.2.2.6.2; Statistische Nachberechnungen zur Studie BLU-285-1101 (46):

Abbildung 35.2.2.6.2.

Dauer des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1 Kriterien – FDA-Zensurregeln (Sensitivitätsanalyse III NAVIGATOR)

Tabelle 4-65: 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				
25. Januar 2021	27	14 (51,9)	13 (48,1)	22,1 [14,1; n. e.] 11,5; n. e.
<p>a: Studienteilnehmer, die kein vollständiges oder partielles Ansprechen zeigten (beurteilt durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien), wurden von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>b: Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode 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 (5): Tabelle 14.2.2.1.2 und Abbildung 15.2.2.1.2</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

In der NAVIGATOR-Studie betrug bei Bewertung der Dauer des Ansprechens durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien, unter Anwendung der FDA-Zensurregeln (Sensitivitätsanalyse III), die mediane Dauer des Ansprechens für Patienten der Safety-Population 22,1 Monate [95 %-KI: 14,1; n. e.]. Es wurden 13 von 27 Studienteilnehmern (48,1 %) anhand der FDA-Zensurregeln zensiert (Tabelle 4-65). Der geschätzte Anteil der Studienteilnehmer, der nach zwölf Monaten noch ein Ansprechen zeigt, liegt bei 73,1 % [95 %-KI: 56,0; 90,1] (Abbildung 4-10).

Figure 15.2.2.1.2 Kaplan-Meier Curves of Duration of Response (CR/PR) by Central Radiology per mRECIST 1.1 and FDA Censoring Rule
Safety Population - PDGFRα D842V Patients

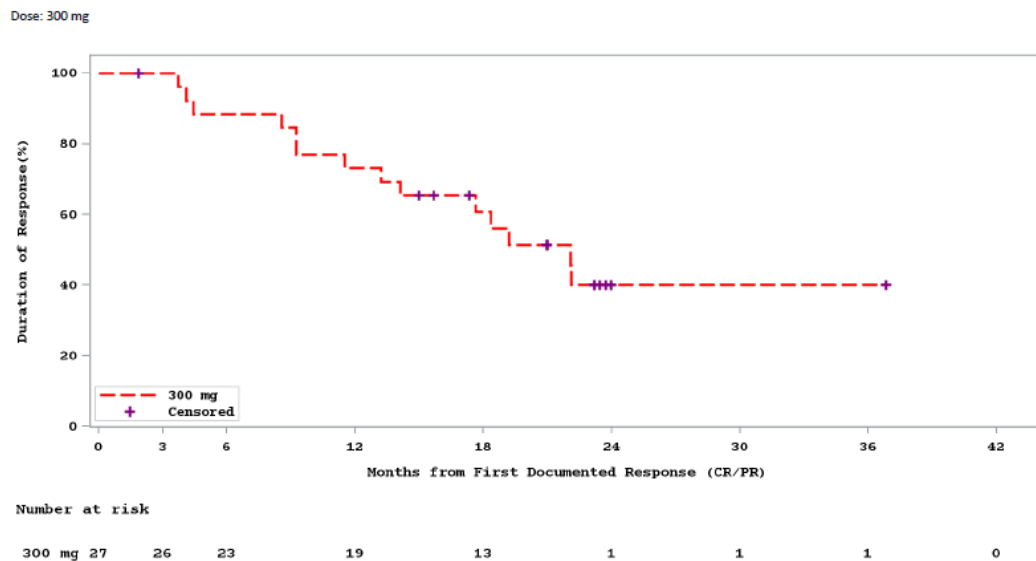


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des Ansprechens bei Studienteilnehmern mit einer PDGFRα-D842V-Mutation bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (FDA-Zensurregeln) (NAVIGATOR)

Quelle: Berechnung zum finalen Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 25. Januar 2021 (5): Tabelle 14.2.2.1.2 und Abbildung 15.2.2.1.2.

Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass alle Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sowie die Ergebnisse der CS3007-101-Studie die Ergebnisse der Hauptanalyse der NAVIGATOR-Studie bestätigen.

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.

4.3.2.3.3.2.3 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 4-66: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zum Ansprechen“

Studie	Operationalisierung
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
NAVIGATOR (BLU-285-1101)	<p><u>Definition:</u></p> <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 (7).</p> <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><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.) (5).</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>
CS3007-101 (BLU-285-1105)	<u>Nicht zutreffend.</u>
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 4-67: 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 (6), Studienbericht (5), SAP (7), Datenbanken klinischer Studien (32, 33).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

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 „Zeit bis zum Ansprechen“ erfolgte lokal anhand von CT und MRT-Aufnahmen. Für jeden Studienteilnehmer sollte während der gesamten Studie dieselbe Methode der Tumordarstellung verwendet und diese idealerweise von derselben Person bewertet werden. Zudem erfolgte die Beurteilung durch ein zentrales, 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 (20, 28, 29). 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 (5), 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 (6), der Studienbericht (5), der SAP (7) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (32, 33) 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.

Zeit bis zum Ansprechen bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (Hauptanalyse NAVIGATOR)

Tabelle 4-68: 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			
25. Januar 2021	27	103,3 (61,11)	61,0 (53; 224)
<p>a: Studienteilnehmer, die kein vollständiges oder partielles Ansprechen zeigten (beurteilt durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien), 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 (5): Tabelle 14.2.2.9.2, Statistische Nachberechnungen zur Studie BLU-285-1101 (46): Abbildung 35.2.2.9.2</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

In der NAVIGATOR-Studie betrug, bei Bewertung der Zeit bis zum Ansprechen durch die zentrale Radiologie unter Anwendung der mRECIST 1.1-Kriterien (Hauptanalyse), die mittlere Zeit bis zum Ansprechen für Patienten der Safety-Population 103,3 Tage. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 61 Tage (Spanne: 53 – 224 Tage) (Tabelle 4-68, Abbildung 4-11).

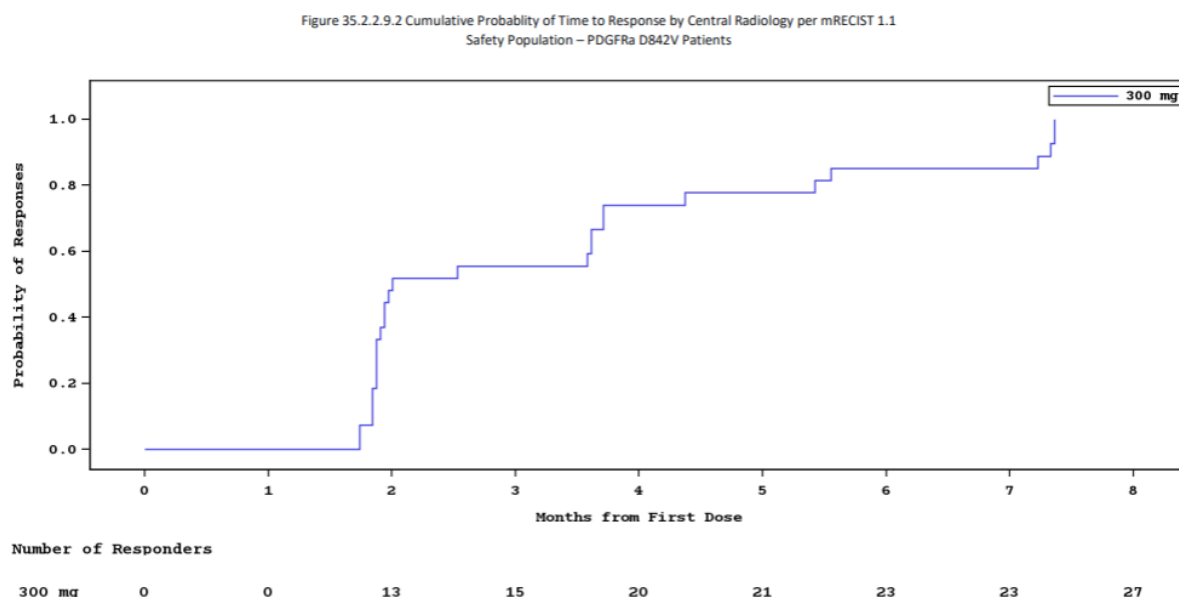


Abbildung 4-11: Kumulative Wahrscheinlichkeit des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (NAVIGATOR)

Quelle: Berechnung zum finalen Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom

25. Januar 2021 (5): Tabelle 14.2.2.9.2 und Statistische Nachberechnungen zur Studie BLU-285-1101 (46):

Abbildung 35.2.2.9.2.

Zeit bis zum Ansprechen bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I NAVIGATOR)

Tabelle 4-69: 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 ^a	
		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			
25. Januar 2021	28	60,2 (12,09)	57 (50; 111)

a: 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 wurden von der Analyse ausgeschlossen. Ein vollständiges Ansprechen ist als das Verschwinden aller Zielläsionen und das partielle Ansprechen als eine Verkleinerung der Tumorgöße ≥ 10 % oder Tumorabschwächung in der Tomographie um ≥ 15 % und keine neuen Läsionen definiert.

b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.

Quelle: Studienbericht BLU-285-1101 (5): Tabelle 14.2.2.10.2, Statistische Nachberechnungen zur Studie BLU-285-1101 (46): Abbildung 35.2.2.10.2

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der NAVIGATOR-Studie betrug, bei Bewertung der Zeit bis zum Ansprechen durch die zentrale Radiologie unter Anwendung der Choi-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I) die mittlere Zeit bis zum Ansprechen für Patienten der Safety-Population 60,2 Tage. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 57 Tage (Spanne: 50 -111 Tage) (Tabelle 4-69, Abbildung 4-12). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

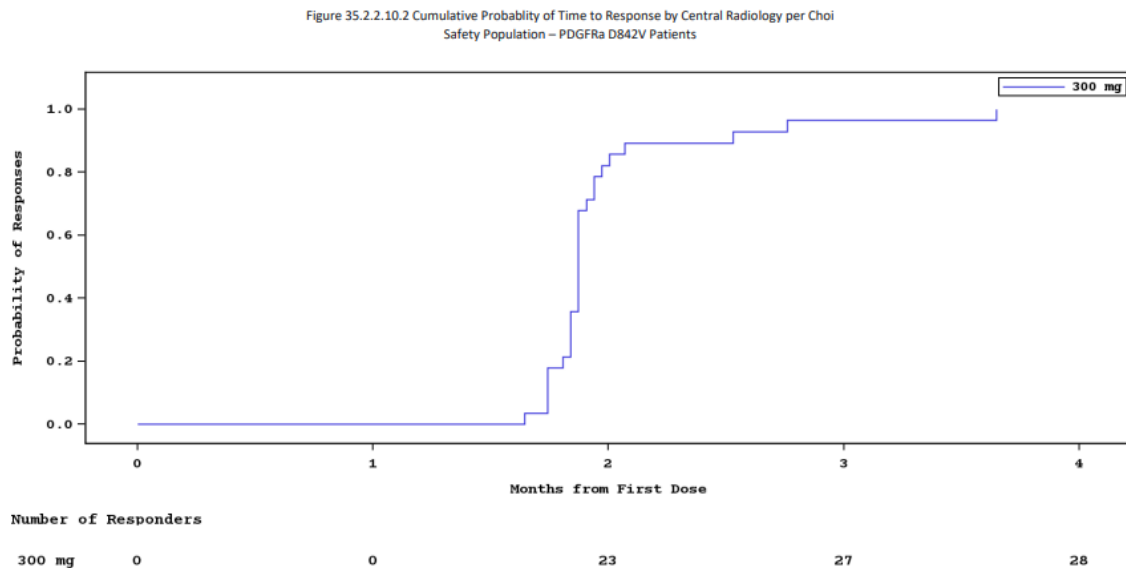


Abbildung 4-12 Kumulative Wahrscheinlichkeit des Ansprechens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien (NAVIGATOR)

Quelle: Berechnung zum finalen Datenschnitt der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) vom 25. Januar 2021 (5): Tabelle 14.2.2.10.2 und Statistische Nachberechnungen zur Studie BLU-285-1101 (46): Abbildung 35.2.2.10.2.

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.

4.3.2.3.3.2.4 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 4-70: Operationalisierung des Endpunkts „Rate des klinischen Nutzens“

Studie	Operationalisierung
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
NAVIGATOR (BLU-285-1101)	<p><u>Definition:</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 mindestens vier Zyklen (≥ 16 Wochen) andauert. Das Ansprechen wurde anhand der mRECIST 1.1-Kriterien sowohl von der zentralen Radiologie (Hauptanalyse) und den Prüfern (Sensitivitätsanalyse I) bewertet. Zudem wurde die Rate des klinischen Nutzens durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II) bewertet (7).</p> <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 Prüfer anhand der mRECIST 1.1-Kriterien • Sensitivitätsanalyse II: Rate des klinischen Nutzens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien <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.) (5).</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 das zweiseitige 95 %-KI basierend auf der exakten Binomialverteilung berechnet mittels der Clopper-Pearson-Methode.</p>
CS3007-101 (BLU-285-1105)	<p><u>Definition:</u></p> <p>Die Rate des klinischen Nutzens wurde definiert als der Anteil der Studienteilnehmer mit einem bestätigten vollständigen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR) oder einer stabilen Erkrankung (SD), die mindestens vier Zyklen (≥ 16 Wochen) andauert. Das Ansprechen wurde anhand der mRECIST 1.1-Kriterien sowohl von der zentralen Radiologie (IRC) als auch von den Prüfern bewertet (8).</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 bis einschließlich Zyklus 13, danach alle 3 Zyklen (C16D1, C19D1, etc.) (8).</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Ergebnisse werden für die Efficacy-Population präsentiert. Beschrieben wird die Rate des klinischen Nutzens durch die Häufigkeit, den prozentualen Anteil und das zweiseitige 95 %-KI basierend auf der exakten Binomialverteilung berechnet mittels der Clopper-Pearson-Methode (8).</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 4-71: 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
CS3007-101 (BLU-285-1105)	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 (6), Studienbericht (5), SAP (7), Datenbanken klinischer Studien (32, 33); CS3007-101 (BLU-285-1105): Finaler Studienbericht (8)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

NAVIGATOR & CS3007-101

Bei den Studien NAVIGATOR und CS3007-101 handelt es sich um einarmige bzw. unverblindete, nicht randomisierte Studien, die gemäß dem 5. Kapitel der VerfO § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entsprechen und demnach als potenziell hoch verzerrt gelten. Aufgrund des Studiendesigns können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber gemacht werden.

Die Erhebung des Endpunkts „Rate des klinischen Nutzens“ erfolgte in der NAVIGATOR-Studie lokal anhand von CT und MRT-Aufnahmen. Für jeden Studienteilnehmer sollte während der gesamten Studie dieselbe Methode der Tumordarstellung verwendet und diese idealerweise von derselben Person bewertet werden. Zudem erfolgte die Beurteilung durch ein zentrales, unabhängiges, gut ausgebildetes Team von Radiologen 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 (20, 28, 29). 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 (5, 26). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll, der Studienbericht, der SAP sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien 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.

In der Studie CS3007-101 erfolgt die Erhebung des Endpunkts „Rate des klinischen Nutzens“ lokal anhand von CT und MRT-Aufnahmen. Für jeden Studienteilnehmer sollte während der gesamten Studie dieselbe Methode der Tumordarstellung verwendet und diese idealerweise von derselben Person bewertet werden. Die Beurteilung wird durch die zentrale Radiologie (IRC) sowie durch die Prüfarzte anhand der etablierten mRECIST 1.1-Kriterien durchgeführt. Die verwendeten mRECIST 1.1-Kriterien wurden erstmals von Demetri et al. 2013 (20) 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, 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. Der finale Studienbericht, der Interimsstudienbericht und die Publikation zur Studie CS3007-101 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.

Rate des klinischen Nutzens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (Hauptanalyse NAVIGATOR)

Tabelle 4-72: 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			
25. Januar 2021	28	28 (100,0)	[87,7; 100,0]
a: Zweiseitiger 95 %-KI berechnet anhand der exakten Binomialverteilung unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode. b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben. Quelle: Studienbericht BLU-285-1101 (5): Tabelle 14.2.1.1.2 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

In der NAVIGATOR-Studie konnte bei allen Studienteilnehmern der Safety-Population ein klinischer Nutzen, bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (Hauptanalyse) beobachtet werden. Die Rate des klinischen Nutzens in Form eines vollständigen bzw. partiellen Ansprechens oder einer stabilen Erkrankung, die über ≥ 16 Wochen hinweg andauerte, betrug somit 100 % [95 %-KI: 87,7; 100,0] (Tabelle 4-72).

Für die Studie CS3007-101 liegen für den Endpunkt „Rate des klinischen Nutzens, bewertet durch die zentrale Radiologie (IRC) anhand der mRECIST 1.1-Kriterien“ zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine Daten vor.

Rate des klinischen Nutzens bewertet durch Prüffürzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I NAVIGATOR)

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate des klinischen Nutzens bewertet durch Prüffürzte 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			
25. Januar 2021	28	27 (96,4)	[81,7; 99,9]
a: Zweiseitiger 95 %-KI wurde anhand der exakten Binomialverteilung mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet. b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben. Quelle: Studienbericht BLU-285-1101 (5): Tabelle 14.2.1.2.2 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Bei einer Bewertung der Rate des klinischen Nutzens durch die Prüferärzte unter Anwendung der mRECIST 1.1-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I) 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 % [95 %-KI: 81,7; 99,9] (Tabelle 4-73).

Rate des klinischen Nutzens bewertet durch die Prüferärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (CS3007-101)

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate des klinischen Nutzens bewertet durch die Prüferärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CS3007-101)

Datenschnitte	N	Ereignis n (%)	[95 %-KI] ^a
CS3007-101(BLU-285-1105) , Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag			
Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Efficacy-Population) ^b			
13. April 2023	28	26 (92,9)	[76,5; 99,1]
<p>a: Konfidenzintervalle wurden mittels Clopper-Pearson Methode berechnet.</p> <p>b: Efficacy-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben und eine messbare Läsion zur Baseline hatten.</p> <p>Quelle: Finaler Studienbericht CS3007-101 (8): Tabelle 15</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Die Ergebnisse der Studie CS3007-101 zur Rate des klinischen Nutzens, bewertet durch die Prüferärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien bestätigen die Ergebnisse der NAVIGATOR-Studie.

Rate des klinischen Nutzens bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II)

Tabelle 4-75: 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			
25. Januar 2021	28	28 (100,0)	[87,7; 100,0]
a: Zweiseitiger 95 %-KI wurde anhand der exakten Binomialverteilung mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet. b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben. Quelle: NAVIGATOR: finaler Studienbericht (5): Tabelle 14.2.1.3.2 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Bei einer Bewertung der Rate des klinischen Nutzens durch die zentrale Radiologie unter Anwendung der Choi-Kriterien konnte (Sensitivitätsanalyse II) 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 % [95 %-KI: 87,7; 100,0] (Tabelle 4-75).

Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass alle Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen die Ergebnisse der Hauptanalyse bestätigen.

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.

4.3.2.3.2.2.5 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 4-76: Operationalisierung des Endpunkts „Rate der Krankheitskontrolle“

Studie	Operationalisierung
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
NAVIGATOR (BLU-285-1101)	<p><u>Definition:</u></p> <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 Prüfarzte (Sensitivitätsanalyse I) anhand der mRECIST 1.1-Kriterien. Zusätzlich erfolgte die Bewertung durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II) (7).</p> <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 I: Rate der Krankheitskontrolle bewertet durch Prüfarzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien • Sensitivitätsanalyse II: Rate der Krankheitskontrolle bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien <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 Tumordarstellung alle zwei Zyklen bzw. nach Zyklus 13 alle 3 Zyklen (C16D1, C19D1, etc.) (5).</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-Pearson-Methode.</p>
CS3007-101 (BLU-285-1105)	<u>Nicht zutreffend</u>
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 4-77: 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 (6), Studienbericht (5), SAP (7), Datenbanken klinischer Studien (32, 33).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

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 lokal anhand von CT und MRT-Aufnahmen. Für jeden Studienteilnehmer sollte während der gesamten Studie dieselbe Methode der Tumordarstellung verwendet und diese idealerweise von derselben Person bewertet werden. 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 (20, 28, 29). 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 (5). ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll (6), der Studienbericht (5), der SAP (7) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (32, 33) 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.

Rate der Krankheitskontrolle bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (Hauptanalyse)

Tabelle 4-78: 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			
25. Januar 2021	28	28 (100,0)	[87,7; 100,0]
a: Zweiseitiger 95 %-KI berechnet anhand der exakten Binomialverteilung mittels der Clopper-Pearson-Methode. b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben. Quelle: NAVIGATOR: Studienbericht (5): Tabelle 14.2.1.1.2 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Bei allen Studienteilnehmern konnte eine Krankheitskontrolle in Form eines vollständigen Ansprechens, partiellen Ansprechens oder einer stabilen Erkrankung, bewertet durch die zentrale Radiologie unter Anwendung der mRECIST 1.1-Kriterien (Hauptanalyse) beobachtet werden. Die Rate beträgt somit 100,0 % [95 %-KI: 87,7; 100,0] (Tabelle 4-78).

Rate der Krankheitskontrolle bewertet durch Prüffärzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate der Krankheitskontrolle 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			
25. Januar 2021	28	28 (100,0)	[87,7; 100,0]
a: Zweiseitiger 95 %-KI berechnet anhand der exakten Binomialverteilung mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet. b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben. Quelle: NAVIGATOR: Studienbericht (5): Tabelle 14.2.1.2.2 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Bei einer Bewertung der Krankheitskontrolle durch die Prüfarzte unter Anwendung der mRECIST 1.1-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I) konnte ebenfalls bei allen Studienteilnehmern ein vollständiges Ansprechen, ein partielles Ansprechen oder eine stabile Erkrankung beobachtet werden. Somit beträgt die Rate ebenfalls 100,0 % [95 %-KI: 87,7; 100,0] (Tabelle 4-79).

Rate der Krankheitskontrolle bewertet durch die zentrale Radiologie anhand der Choi-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II)

Tabelle 4-80: 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			
25. Januar 2021	28	28 (100,0)	[87,7; 100,0]
a: Zweiseitiger 95 %-KI berechnet anhand der exakten Binomialverteilung mittels der Clopper-Pearson-Methode. b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben. Quelle: NAVIGATOR: Studienbericht (5): Tabelle 14.2.1.3.2 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Auch bei einer Bewertung der Krankheitskontrolle durch die zentrale Radiologie unter Anwendung der Choi-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II) wurde bei allen Studienteilnehmern ein vollständiges Ansprechen, ein partielles Ansprechen oder eine stabile Erkrankung beobachtet, die Rate beträgt somit ebenfalls 100 % [95 %-KI: 87,7; 100,0] (Tabelle 4-80).

Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass alle Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen die Ergebnisse der Hauptanalyse bestätigen.

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.

4.3.2.3.3 Sicherheit – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 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 4-81: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
NAVIGATOR (BLU-285-1101)	<p><u>Definition</u></p> <p>In der NAVIGATOR-Studie sind jegliche UE definiert als UE, die nach der Unterzeichnung der Einverständniserklärung 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 (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 oder wurde vom Prüfarzt als klinisch signifikant eingestuft. Das Fortschreiten der Erkrankung wurde nicht als UE oder Todesursache gewertet. Stattdessen sollten UE die als Komplikation der Krankheitsprogression angesehen wurden, gemeldet werden. Konnten jedoch keine spezifische Komplikationen der Krankheitsprogression identifiziert werden, die die klinischen Beobachtungen erklärten konnten, wurde das Fortschreiten der Erkrankung als UE, SUE oder Todesursache gemeldet (5).</p> <p>Jegliche Ereignisse, mit Entsprechung der in Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführten Kriterien, wurden als SUE definiert (6):</p> <p>UE von besonderem Interesse werden anhand von Kategorien (kognitive Effekte und intrakranielle Blutungen) und der PTs zusammengefasst (5):</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>Abweichend zu den Angaben im SAP wurde der PT Enzephalopathie zu der Definition der UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte) hinzugefügt.</p> <p><u>Datenanalyse/-methodik:</u></p> <p>Die UE wurden in der NAVIGATOR-Studie anhand der SOC und den PT des MedDRA kodiert (Version 18.1) (7). 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. Die Einstufung in Schweregrade von UE, die nicht in der CTCAE gelistet sind, erfolgte nach den in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Kriterien (6):</p> <p>Die Überwachung von UE wurde während der gesamten Studie durchgeführt. UE, SUE und schwere Ereignisse vor der Behandlung wurden ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments erfasst. Darüber hinaus wurden alle SUE, die > 30 Tage nach der Behandlung auftreten, ebenfalls gemeldet (7).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p><u>Für die NAVIGATOR-Studie werden die folgenden Gesamtraten zur Safety-Population dargestellt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • SUE • UE nach Schweregrad • UE, die zum Therapieabbruch führen • UE, die zum Tod führen • UE nach SOC und PT • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT • SUE nach SOC und PT • UE, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT (nur deskriptiv) • UESI (kognitive Effekte und intrakranielle Blutungen) • Schwerwiegende UESI (kognitive Effekte und intrakranielle Blutungen) • UESI nach Schweregrad und SOC und PT <p>Für jegliche UE erfolgt zudem eine Detaildarstellung der häufigsten UE ($\geq 10\%$) nach SOC und PT. Zudem erfolgt gemäß VerFO eine zusätzliche Detaildarstellung der UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT, wenn UE bei $\geq 1\%$ und mindestens 10 Patienten aufgetreten sind.</p> <p>Für UE, die zum Therapieabbruch führten, UESI und nicht-schwere UESI, werden alle Ereignisse für SOC und PT dargestellt. Entsprechend der VerFO erfolgt zudem eine zusätzliche Detaildarstellung der häufigsten schweren UE und SUE ($\geq 5\%$) sowie der schweren und schwerwiegenden UESI nach SOC und PT (46).</p>
CS3007-101 (BLU-285-1105)	<p>In der Studie CS3007-101 sind jegliche UE definiert als UE, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament bis 30 Tage nach der letzten Dosis aufgetreten sind oder jedes UE, das zu Beginn der Studie vorhanden ist, sich aber in der Intensität verschlechtert oder häufiger auftritt sowie abnormale diagnostische Testergebnisse, einschließlich Laboranomalien (47).</p> <p>Jegliche Ereignisse, mit Entsprechung der in Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführten Kriterien, wurden als SUE definiert. SUE werden ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments dokumentiert und berichtet (47).</p> <p>UE von besonderem Interesse werden anhand von Kategorien (kognitive Effekte und intrakranielle Blutungen) und PTs zusammengefasst (47):</p> <ul style="list-style-type: none"> • kognitive Effekte, bestehend aus den vier PTs: kognitive Störung, Erinnerungsvermögen eingeschränkt, Verwirrheitszustand, Enzephalopathie • intrakranielle Blutungen, bestehend aus den drei PTs: intrakranielle Blutung, Hirnblutung, subdurales Hämatom <p><u>Datenanalyse/-methodik:</u></p> <p>Die UE wurden anhand der SOC und PT des MedDRA (Version 24.1) kodiert. Traten mehrere UEs bei einem Studienteilnehmer in derselben PT (SOC) auf, wurde das UE nur einmal mit dem maximalen Schweregrad aufgenommen.</p> <p>Die Schwere der UE wurde anhand der CTCAE, Version 5.0 eingestuft (47).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p><u>Für die Studie CS3007-101 werden die folgenden Gesamtraten zur Safety-Population dargestellt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jegliche UE • SUE • UE nach Schweregrad • UE, die zum Therapieabbruch führen • UE, die zum Tod führen • UE nach PT • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT • SUE nach PT • UE, die zum Therapieabbruch führen nach PT • UESI (kognitive Effekte und intrakranielle Blutungen) <p>Für die Safety-Population der Studie CS3007-101 liegen keine Daten nach PDGFRA-Mutationsstatus vor, daher werden die Daten für alle Studienteilnehmer der Safety-Population, die mit einer Anfangsdosierung von 300 mg behandelt wurden, dargestellt. Abweichend von den Anforderungen der VerfO erfolgt eine Detaildarstellung lediglich nach PT für die UE, die mit einer Häufigkeit von $\geq 20\%$ aufgetreten sind. Zudem erfolgt eine Detaildarstellung lediglich nach PT für jegliche SUE und schwere UE (CTCAE ≥ 3), die jeweils in einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ auftraten. Für UE, die zum Therapieabbruch führten, und Todesfälle erfolgt eine Detaildarstellung nach PT. Für UESI erfolgt eine Darstellung der Gesamtraten nach PT, unabhängig vom Schweregrad.</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 4-82: 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
CS3007-101 (BLU-285-1105)	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 BLU-285-1101 (6), Studienbericht BLU-285-1101 (5), Statistischer Analyseplan BLU-285-1101 (7); CS3007-101: Studienbericht (8)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

NAVIGATOR & CS3007-101

Bei den Studien NAVIGATOR und CS3007-101 handelt es sich um einarmige bzw. unverblindete, nicht-randomisierte Studien, die gemäß dem 5. Kapitel der VerfO § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entsprechen und demnach als potenziell hoch verzerrt gelten. Aufgrund des Studiendesign können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber gemacht werden.

Die Daten zu den UE wurden in der NAVIGATOR-Studie 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, der Studienbericht, der SAP sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien 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.

In der Studie CS3007-101 wurden die Daten zu den UE ebenfalls gemäß der MedDRA (Version 24.1) klassifizierten SOC und PT erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Der finale Studienbericht, der Interimsstudienbericht und die Publikation zur Studie CS3007-101 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.

4.3.2.3.3.1.1 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse – weitere Untersuchungen

NAVIGATOR

Tabelle 4-83: 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 Anfangsdosierung 300 mg Avapritinib/Tag		
jegliche UE	28	28 (100,0)
nicht schwere UE (CTCAE ≤ 2)	28	28 (100,0)
schwere UE (CTCAE ≥ 3)	28	27 (96,4)
SUE	28	22 (78,6)
UE, die zum Therapieabbruch führten	28	10 (35,7)
Tod^c	28	5 (17,9)
UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte)	28	19 (67,9)
UE von besonderem Interesse (intrakranielle Blutungen)	28	2 (7,1)
<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: 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: Statistische Nachberechnungen zur Studie BLU-285-1101 (46): Tabelle 35.3.1.1, Tabelle 35.3.4.2.1, Tabelle 35.3.4.2, Tabelle 35.3.4.2.2, Tabelle 35.3.9.2.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

In der NAVIGATOR-Studie trat bei allen 28 Studienteilnehmern (100 %) der Safety-Population ein unerwünschtes Ereignis auf. SUE traten bei 22 von 28 Studienteilnehmern (78,6 %) auf. Bei zehn von 28 Studienteilnehmern (35,7 %) führten UE zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments. Fünf Studienteilnehmer (17,9 %) sind während der Studie oder 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation verstorben. UE von besonderem Interesse (kognitiven Effekte) traten bei 19 von 28 Studienteilnehmern (67,9 %) auf und UE von besonderem Interesse (intrakranielle Blutungen) traten bei zwei von 28 Studienteilnehmern (7,1 %) in Erscheinung (Tabelle 4-83).

CS3007-101

Für die Safety-Population der Studie CS3007-101 liegen keine Daten nach PDGFRA-Mutationsstatus vor, daher werden die Daten für alle Studienteilnehmer, die mit einer Anfangsdosierung von 300 mg behandelt wurden (Teil 1 und Teil 2), dargestellt (Tabelle 4-84).

Tabelle 4-84: Übersicht über UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CS3007-101)

	N	Ereignis ^a n (%)
Studienteilnehmer mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib/Tag (Safety-Population)^b		
jegliche UE	59	59 (100,0)
schwere UE (CTCAE ≥ 3)	59	55 (93,2)
SUE	59	31 (52,5)
UE, die zum Therapieabbruch führten	59	7 (11,9)
Tod	59	10 (16,9)
UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte)	59	21 (35,6)
UE von besonderem Interesse (intrakranielle Blutungen)	59	4 (6,8)
<p>a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA Version 24.1 kodiert. Wenn bei einem Studienteilnehmer mehrere Ereignisse desselben PT auftraten, wurden die Ereignisse nur einmal pro PT gezählt und in die höchste Schweregradkategorie eingestuft.</p> <p>b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>Quelle: Finaler Studienbericht (8): Tabelle 20</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

4.3.2.3.3.1.2 UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ – weitere Untersuchungen

NAVIGATOR

Tabelle 4-85: Ergebnisse für UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ 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		
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC)	28	27 (96,4)
<i>Diarrhoe (PT)</i>	28	21 (75,0)
<i>Übelkeit (PT)</i>	28	20 (71,4)
<i>Abdominalschmerz (PT)</i>	28	10 (35,7)
<i>Erbrechen (PT)</i>	28	9 (32,1)
<i>Dyspepsie (PT)</i>	28	8 (28,6)
<i>Obstipation (PT)</i>	28	7 (25,0)
<i>gastroösophageale Refluxerkrankung (PT)</i>	28	5 (17,9)
<i>Bauch aufgetrieben (PT)</i>	28	3 (10,7)
<i>Aszites (PT)</i>	28	3 (10,7)
<i>Kolitis (PT)</i>	28	3 (10,7)
<i>Mundtrockenheit (PT)</i>	28	3 (10,7)
<i>Enteritis (PT)</i>	28	3 (10,7)
<i>Übermäßiger Speichelfluss (PT)</i>	28	3 (10,7)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	28	26 (92,9)
<i>Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)</i>	28	14 (50,0)
<i>Kopfschmerz (PT)</i>	28	8 (28,6)
<i>Schwindelgefühl (PT)</i>	28	7 (25,0)
<i>Geschmacksstörung (PT)</i>	28	7 (25,0)
<i>kognitive Störung (PT)</i>	28	5 (17,9)
<i>Parästhesie (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	9 (32,1)
<i>Leukopenie (PT)</i>	28	3 (10,7)
<i>Lymphopenie (PT)</i>	28	3 (10,7)
<i>Thrombozytopenie (PT)</i>	28	3 (10,7)

	N	Ereignis n (%) ^a
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	28	23 (82,1)
<i>Ermüdung (PT)</i>	28	13 (46,4)
<i>Gesichtsödem (PT)</i>	28	10 (35,7)
<i>Ödem peripher (PT)</i>	28	9 (32,1)
<i>Fieber (PT)</i>	28	7 (25,0)
<i>Asthenie (PT)</i>	28	4 (14,3)
<i>Schüttelfrost (PT)</i>	28	3 (10,7)
<i>Krankheitsprogression (PT)</i>	28	3 (10,7)
Augenerkrankungen (SOC)	28	22 (78,6)
<i>Periorbitalödem (PT)</i>	28	12 (42,9)
<i>Tränensekretion verstärkt (PT)</i>	28	8 (28,6)
<i>Augenlidödem (PT)</i>	28	5 (17,9)
<i>Trockenes Auge (PT)</i>	28	3 (10,7)
<i>Sehen verschwommen (PT)</i>	28	3 (10,7)
Untersuchungen (SOC)	28	20 (71,4)
<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>Thrombozytenzahl vermindert (PT)</i>	28	4 (14,3)
<i>Alaninaminotransferase erhöht (PT)</i>	28	3 (10,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	28	19 (67,9)
<i>Appetit vermindert (PT)</i>	28	12 (42,9)
<i>Hypokaliämie (PT)</i>	28	10 (35,7)
<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 der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	28	14 (50,0)
<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)
<i>trockene Haut (PT)</i>	28	4 (14,3)
<i>Ausschlag (PT)</i>	28	4 (14,3)
<i>Erythem (PT)</i>	28	3 (10,7)

	N	Ereignis n (%) ^a
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	28	13 (46,4)
<i>Arthralgie (PT)</i>	28	5 (17,9)
<i>Rückenschmerzen (PT)</i>	28	5 (17,9)
<i>Myalgie (PT)</i>	28	5 (17,9)
<i>Muskelspasmen (PT)</i>	28	3 (10,7)
<i>Muskuläre Schwäche (PT)</i>	28	3 (10,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	28	12 (42,9)
<i>Infektion der oberen Atemwege (PT)</i>	28	5 (17,9)
<i>Konjunktivitis (PT)</i>	28	4 (14,3)
<i>Harnwegsinfektion (PT)</i>	28	4 (14,3)
<i>Nasopharyngitis (PT)</i>	28	3 (10,7)
<i>Virale Infektion (PT)</i>	28	3 (10,7)
psychiatrische Erkrankungen (SOC)	28	12 (42,9)
<i>Verwirrtheitszustand (PT)</i>	28	6 (21,4)
<i>Schlaflosigkeit (PT)</i>	28	6 (21,4)
<i>Depressionen (PT)</i>	28	3 (10,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	28	8 (28,6)
<i>Husten (PT)</i>	28	4 (14,3)
<i>Pleuraerguss (PT)</i>	28	4 (14,3)
<i>Dyspnoe (PT)</i>	28	3 (10,7)
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	28	6 (21,4)
<i>Hyperbilirubinämie (PT)</i>	28	6 (21,4)
Gefäßerkrankungen (SOC)	28	3 (10,7)
<i>Hypertonie (PT)</i>	28	3 (10,7)
<p>a: UE wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Alle UE sind behandlungsbedingte UE. 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: NAVIGATOR: Statistische Nachberechnungen (46): Tabelle 35.3.2.2.1</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitt traten in der Studie NAVIGATOR bei den Studienteilnehmern der Safety-Population am häufigsten UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (96,4 %), „Erkrankungen des Nervensystems“ (92,9 %), „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (82,1 %) und „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (82,1 %) auf. Weiterhin traten UE der SOC „Augenerkrankungen“ (78,6 %), „Untersuchungen“ (71,4 %), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (67,9 %), „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (50,0 %), „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (46,4 %), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (42,9 %), „psychiatrische Erkrankungen“ (42,9 %), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (28,6 %) sowie „Leber- und Gallenerkrankungen“ (21,4 %) auf. Bei weniger als 20 % der Studienteilnehmer traten UE der SOC „Gefäßerkrankungen“ (10,7 %) auf (Tabelle 4-85).

CS3007-101

Für die Safety-Population der Studie CS3007-101 liegen keine Daten nach PDGFRA-Mutationsstatus vor, daher werden die Daten für alle Studienteilnehmer, die mit einer Anfangsdosierung von 300 mg behandelt wurden (Teil 1 und Teil 2), dargestellt. Die Darstellung erfolgt nach PT (Tabelle 4-86).

Tabelle 4-86: Ergebnisse für UE nach PT mit einer Häufigkeit von ≥ 20 % aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CS3007-101)

	N	Ereignis n (%) ^a
Studienteilnehmer mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib/Tag (Safety-Population)^b		
<i>Anämie (PT)</i>	59	55 (93,2)
<i>Bilirubin im Blut erhöht (PT)</i>	59	50 (84,7)
<i>Leukozytenzahl erniedrigt (PT)</i>	59	40 (67,8)
<i>Gesichtsödem (PT)</i>	59	31 (52,5)
<i>Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (PT)</i>	59	29 (49,2)
<i>Änderungen der Haarfarbe (PT)</i>	59	27 (45,8)
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)</i>	59	26 (44,1)
<i>Aspartattransaminase erhöht (PT)</i>	59	28 (47,5)
<i>Augenlidödem (PT)</i>	59	20 (33,9)
<i>Hypokaliämie (PT)</i>	59	23 (39,0)
<i>Hypokalzämie (PT)</i>	59	17 (28,8)
<i>Peripheres Ödem (PT)</i>	59	16 (27,1)
<i>Periorbitalödem (PT)</i>	59	20 (33,9)
<i>Hypoalbuminämie (PT)</i>	59	16 (27,1)
<i>Hypophosphatämie (PT)</i>	59	14 (23,7)
<i>Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)</i>	59	15 (25,4)

	N	Ereignis n (%) ^a
<i>Tränensekretion verstärkt (PT)</i>	59	13 (22,0)
<i>Übelkeit (PT)</i>	59	14 (23,7)
<i>Alanintransaminase erhöht (PT)</i>	59	12 (20,3)
<i>Diarrhoe (PT)</i>	59	13 (22,0)
<i>Schlaflosigkeit (PT)</i>	59	14 (23,7)
<p>a: UE wurden nach MedDRA kodiert. Alle UE sind UE, die nach der ersten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten. 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: CS3007-101: Finaler Studienbericht (8): Tabelle 21</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

4.3.2.3.3.1.3 UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 1 % UND ≥ 10 Patienten in einem Behandlungsarm – weitere Untersuchungen

NAVIGATOR

Tabelle 4-87: Ergebnisse für UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 1 % UND ≥ 10 Patienten in einem Behandlungsarm aus weitere 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		
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC)	28	25 (89,3)
<i>Diarrhoe (PT)</i>	28	21 (75,0)
<i>Übelkeit (PT)</i>	28	20 (71,4)
<i>Abdominalschmerz (PT)</i>	28	10 (35,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	28	22 (78,6)
<i>Anämie (PT)</i>	28	22 (78,6)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	28	18 (64,3)
<i>Ermüdung (PT)</i>	28	13 (46,4)
<i>Gesichtsödem (PT)</i>	28	10 (35,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	28	17 (60,7)
<i>Appetit vermindert (PT)</i>	28	12 (42,9)
<i>Hypokaliämie (PT)</i>	28	10 (35,7)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	28	14 (50,0)
<i>Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)</i>	28	14 (50,0)

	N	Ereignis n (%) ^a
Augenerkrankungen (SOC)	28	12 (42,9)
<i>Periorbitalödem (PT)</i>	28	12 (42,9)
a: UE wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Alle UE sind behandlungsbedingte UE. Wenn bei einem Studienteilnehmer ein UE mehrfach auftrat, wurde der Studienteilnehmer nur einmal in der jeweiligen Patientenzahl aufgeführt. b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben. Quelle: NAVIGATOR: Statistische Nachberechnungen (46): Tabelle 35.3.2.2.2 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Bei einer Detaildarstellung der UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ und ≥ 10 Patienten in einem Behandlungsarm traten in der NAVIGATOR-Studie von insgesamt 28 Studienteilnehmern der Safety-Population UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bei 25 Studienteilnehmern (89,3 %), „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei 22 Studienteilnehmern (78,6 %), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei 18 Studienteilnehmern (64,3 %), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ bei 17 Studienteilnehmern (60,7 %), „Erkrankungen des Nervensystems“ bei 14 Studienteilnehmern (50,0 %) sowie „Augenerkrankungen“ bei zwölf Studienteilnehmern (42,9 %) auf (Tabelle 4-87).

Für die Studie CS3007-101 lagen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine Ergebnisse für UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ UND ≥ 10 Patienten in einem Behandlungsarm vor (8).

4.3.2.3.3.1.4 Schwere UE (CTCAE ≥ 3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ – weitere Untersuchungen

NAVIGATOR

Tabelle 4-88: Ergebnisse für schwere UE (CTCAE ≥ 3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ aus weitere 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		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	28	17 (60,7)
<i>Anämie (PT)</i>	28	15 (53,6)
<i>Neutropenie (PT)</i>	28	3 (10,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	28	8 (28,6)
<i>Hypokaliämie (PT)</i>	28	4 (14,3)
<i>Hyponatriämie (PT)</i>	28	2 (7,1)
<i>Hypophosphatämie (PT)</i>	28	2 (7,1)

	N	Ereignis ^a n (%)
Untersuchungen (SOC)	28	5 (17,9)
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)</i>	28	5 (17,9)
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC)	28	4 (14,3)
<i>Diarrhoe (PT)</i>	28	3 (10,7)
<i>Aszites (PT)</i>	28	2 (7,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	28	3 (10,7)
<i>Progression einer Erkrankung (PT)</i>	28	3 (10,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	28	2 (7,1)
<i>Pleuraerguss (PT)</i>	28	2 (7,1)
a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Alle UE sind behandlungsbedingte UE. Wenn bei einem Studienteilnehmer ein UE mehrfach auftrat, wurde der Studienteilnehmer nur einmal in der jeweiligen Patientenzahl aufgeführt. b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben. Quelle: NAVIGATOR: Statistische Nachberechnungen (46): Tabelle 35.3.4.2.1. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Bei einer Detaildarstellung der schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % traten in der NAVIGATOR-Studie UE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei 60,7 %, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ bei 28,6 %, „Untersuchungen“ bei 17,9 %, „Erkrankung des Gastrointestinaltrakts“ bei 14,3 %, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei 10,7 % und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ bei 7,1 % der Studienteilnehmer der Safety-Population auf (Tabelle 4-88).

CS3007-101

Für die Safety-Population der Studie CS3007-101 liegen keine Daten nach PDGFRA-Mutationsstatus vor, daher werden die Daten für alle Studienteilnehmer, die mit einer Anfangsdosierung von 300 mg behandelt wurden (Teil 1 und Teil 2), dargestellt. (Tabelle 4-89).

Tabelle 4-89: Ergebnisse für schwere UE (CTCAE ≥ 3) nach PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CS3007-101)

	N	Ereignis n (%) ^a
Studienteilnehmer mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib/Tag (Safety-Population)^b		
<i>Anämie (PT)</i>	59	35 (59,3)
<i>Leukozytenzahl erniedrigt (PT)</i>	59	16 (27,1)
<i>Bilirubin im Blut erhöht (PT)</i>	59	11 (18,6)
<i>Progression einer Erkrankung (PT)</i>	59	6 (10,2)

	N	Ereignis n (%) ^a
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)</i>	59	7 (11,9)
<i>Kreatinphosphokinase im Blut erniedrigt (PT)</i>	59	4 (6,8)
<i>Hypokaliämie (PT)</i>	59	4 (6,8)
<i>Neutropenie (PT)</i>	59	5 (8,5)
<i>Gastrointestinalblutung (PT)</i>	59	4 (6,8)
<i>kognitive Störung (PT)</i>	59	3 (5,1)
<i>Leukopenie (PT)</i>	59	3 (5,1)
<i>Unwohlsein (PT)</i>	59	3 (5,1)
<i>Periorbitalödem (PT)</i>	59	3 (5,1)
<p>a: UE wurden nach MedDRA kodiert. Alle UE sind UE, die nach der ersten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten. 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: CS3007-101: Finaler Studienbericht (8): Tabelle 22</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

4.3.2.3.3.1.5 SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ – weitere Untersuchungen

NAVIGATOR

Tabelle 4-90: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ aus weitere 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		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	28	4 (14,3)
<i>Anämie (PT)</i>	28	4 (14,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	28	4 (14,3)
<i>Infektion der oberen Atemwege (PT)</i>	28	2 (7,1)
<i>Harnwegsinfektion (PT)</i>	28	2 (7,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	28	3 (10,7)
<i>Progression einer Erkrankung (PT)</i>	28	3 (10,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	28	2 (7,1)
<i>Kolitis (PT)</i>	28	2 (7,1)

	N	Ereignis ^a n (%)
a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Alle UE sind behandlungsbedingte UE. Wenn bei einem Studienteilnehmer ein UE mehrfach auftrat, wurde der Studienteilnehmer nur einmal in der jeweiligen Patientenzahl aufgeführt. b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben. Quelle: NAVIGATOR Statistische Nachberechnungen (46): Tabelle 35.3.3.2.1 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Bei einer Detaildarstellung der SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % traten in der Studie NAVIGATOR in der SOC „Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei 14,3 %, in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei 10,7 % und in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bei 7,1 % der Studienteilnehmer der Safety-Population SUE auf (Tabelle 4-90).

CS3007-101

Für die Safety-Population der Studie CS3007-101 liegen keine Daten nach PDGFRA-Mutationsstatus vor, daher werden die Daten für alle Studienteilnehmer, die mit einer Anfangsdosierung von 300 mg behandelt wurden (Teil 1 und Teil 2), dargestellt (Tabelle 4-91).

Tabelle 4-91: Ergebnisse für SUE nach PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CS3007-101)

	N	Ereignis ^a n (%) ^a
Studienteilnehmer mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib/Tag (Safety-Population)^b		
<i>Anämie (PT)</i>	59	11 (18,6)
<i>Progression einer Erkrankung (PT)</i>	59	6 (10,2)
<i>Gastrointestinalblutung (PT)</i>	59	4 (6,8)
<i>kognitive Störung (PT)</i>	59	3 (5,1)
<i>intrakranielle Blutung (PT)</i>	59	3 (5,1)
a: UE wurden nach MedDRA Version 24.1 kodiert. Alle UE sind UE, die nach der ersten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten. Wenn bei einem Studienteilnehmer ein UE mehrfach auftrat, wurde der Studienteilnehmer nur einmal in der jeweiligen Patientenzahl aufgeführt. b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben. Quelle: CS3007-101: Finaler Studienbericht (8): Tabelle 26 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

4.3.2.3.3.1.6 UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT (deskriptiv) – weitere Untersuchungen

NAVIGATOR

Tabelle 4-92: Ergebnisse für die Detaildarstellung der UE, die zum Therapieabbruch führten 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		
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	28	3 (10,7)
<i>Hirnblutungen (PT)</i>	28	1 (3,6)
<i>Intrakranielle Blutungen (PT)</i>	28	1 (3,6)
<i>Periphere motorische Neuropathie (PT)</i>	28	1 (3,6)
<i>Peroneuslähmung (PT)</i>	28	1 (3,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	28	2 (7,1)
<i>Progression einer Erkrankung (PT)</i>	28	1 (3,6)
<i>Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes (PT)</i>	28	1 (3,6)
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	28	2 (7,1)
<i>Unruhe (PT)</i>	28	1 (3,6)
<i>Persönlichkeitsveränderung (PT)</i>	28	1 (3,6)
<i>Schizophrenie (PT)</i>	28	1 (3,6)
Herzerkrankungen (SOC)	28	1 (3,6)
<i>Herzinsuffizienz (PT)</i>	28	1 (3,6)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	28	1 (3,6)
<i>Peritonealmetastasen (PT)</i>	28	1 (3,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	28	1 (3,6)
<i>Lungenentzündung durch Aspiration (PT)</i>	28	1 (3,6)
a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Alle UE sind behandlungsbedingte UE. Wenn bei einem Studienteilnehmer ein UE mehrfach auftrat, wurde der Studienteilnehmer nur einmal in der jeweiligen Patientenzahl aufgeführt.		
b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.		
Quelle: NAVIGATOR: Statistische Nachberechnungen (46): Tabelle 35.3.9.2		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Bei der Detaildarstellung der UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT kam es in der NAVIGATOR-Studie bei drei Studienteilnehmern der Safety-Population aufgrund von UE der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (10,7 %), bei jeweils zwei Studienteilnehmern (7,1 %) durch UE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ sowie „Psychiatrische Erkrankungen“ und bei jeweils einem Studienteilnehmer (3,6 %) durch Ereignisse in der SOC „Herzerkrankungen“, „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen“ sowie „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ zum Therapieabbruch (Tabelle 4-92).

CS3007-101

Für die Safety-Population der Studie CS3007-101 liegen keine Daten nach PDGFRA-Mutationsstatus vor, daher werden die Daten für alle Studienteilnehmer, die mit einer Anfangsdosierung von 300 mg behandelt wurden (Teil 1 und Teil 2), dargestellt. (Tabelle 4-93).

Tabelle 4-93: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten nach PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CS3007-101)

	N	Ereignis n (%) ^a
Studienteilnehmer mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib/Tag (Safety-Population)^b		
<i>Multiorgandysfunktionssyndrom (PT)</i>	59	1 (1,7)
<i>Anämie (PT)</i>	59	1 (1,7)
<i>Kardiopulmonales Versagen (PT)</i>	59	1 (1,7)
<i>Kognitive Störung (PT)</i>	59	1 (1,7)
<i>Verwirrtheitszustand (PT)</i>	59	1 (1,7)
<i>Progression einer Erkrankung (PT)</i>	59	1 (1,7)
<i>Unwohlsein (PT)</i>	59	1 (1,7)
<i>Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)</i>	59	1 (1,7)
<p>a: UE wurden nach MedDRA Version 24.1 kodiert. Alle UE sind UE, die nach der ersten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten. 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: CS3007-101: Finaler Studienbericht (8): Tabelle 28</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

4.3.2.3.3.1.7 Todesfälle nach SOC und PT – weitere Untersuchungen

NAVIGATOR

Tabelle 4-94: Ergebnisse für die Detaildarstellung der Todesfälle 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		
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)
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	28	1 (3,6)
<i>Schizophrenie (PT)</i>	28	1 (3,6)
Herzerkrankungen (SOC)	28	1 (3,6)
<i>Herzinsuffizienz (PT)</i>	28	1 (3,6)
a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Alle UE sind behandlungsbedingte UE. Wenn bei einem Studienteilnehmer ein UE mehrfach auftrat, wurde der Studienteilnehmer nur einmal in der jeweiligen Patientenzahl aufgeführt. b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben. Quelle: NAVIGATOR: Statistische Nachberechnungen (46): Tabelle 35.3.5.2 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

UE, die zum Tod führten, traten bei drei Patienten (10,7 %) in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf. Des Weiteren führten bei jeweils einem Patienten (3,6 %) UE der SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ und „Herzerkrankungen“ zum Tod (Tabelle 4-94).

CS3007-101

Für die Safety-Population der Studie CS3007-101 liegen keine Daten nach PDGFRA-Mutationsstatus vor, daher werden die Daten für alle Studienteilnehmer, die mit einer Anfangsdosierung von 300 mg behandelt wurden, dargestellt. (Tabelle 4-95).

Tabelle 4-95: Ergebnisse für die Detailedarstellung der Todesfälle nach PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CS3007-101)

	N	Ereignis n (%) ^a
Studienteilnehmer mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib/Tag (Safety-Population)^b		
<i>Progression einer Erkrankung (PT)</i>	59	6 (10,2)
<i>Multiorgandysfunktionssyndrom (PT)</i>	59	2 (3,4)
<i>Kardiopulmonales Versagen (PT)</i>	59	1 (1,7)
<i>Tod (PT)</i>	59	1 (1,7)
<p>a: UE wurden nach MedDRA Version 24.1 kodiert. Alle UE sind UE, die nach der ersten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten. 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: CS3007-101: Finaler Studienbericht (8): Tabelle25</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

4.3.2.3.3.1.8 Gesamtraten UESI nach SOC und PT – weitere Untersuchungen

NAVIGATOR

Tabelle 4-96: Ergebnisse für die Gesamtraten der UESI 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		
kognitive Effekte (SOC)	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)
intrakranielle Blutungen (SOC)	28	2 (7,1)
<i>Hirnblutung (PT)</i>	28	1 (3,6)
<i>intrakranielle Blutung (PT)</i>	28	1 (3,6)
<p>a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Wenn bei einem Patienten innerhalb jedes PT oder jeder UESI-Kategorie mehrere UESI auftreten, wird der Patient nur einmal in der entsprechenden Patientenzahl aufgeführt..</p> <p>b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>Quelle: NAVIGATOR: Statistische Nachberechnungen (46): Tabelle 35.3.13.1</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Bei der Detaildarstellung der UESI nach SOC und PT kam es bei 19 Studienteilnehmern (67,9 %) zu UESI der Kategorie „kognitive Effekte“. Bei 14 Studienteilnehmer (50,0 %) war das „Erinnerungsvermögen eingeschränkt“, bei sechs Studienteilnehmern (21,4 %) lag ein „Verwirrtheitszustand“ und bei fünf Studienteilnehmern (17,9 %) eine „kognitive Störung“ vor. Zu UESI der Kategorie „intrakranielle Blutungen“ kam es bei zwei Studienteilnehmern (7,1 %). Dabei traten eine „Hirnblutung“ und eine „intrakranielle Blutung“ bei jeweils einem der Studienteilnehmer (3,6 %) auf (Tabelle 4-96).

CS3007-101

Für die Safety-Population der Studie CS3007-101 liegen keine Daten nach PDGFRA-Mutationsstatus vor, daher werden die Daten für alle Studienteilnehmer, die mit einer Anfangsdosierung von 300 mg behandelt wurden (Teil 1 und Teil 2), dargestellt.

Tabelle 4-97: Ergebnisse für die Gesamtraten der UESI nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CS3007-101)

	N	Ereignis n (%) ^a
Studienteilnehmer mit einer Anfangsdosierung von 300 mg Avapritinib/Tag (Safety-Population)^b		
kognitive Effekte (SOC)	59	21 (35,6)
<i>Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)</i>	59	15 (25,4)
<i>kognitive Störung (PT)</i>	59	7 (11,9)
<i>Verwirrtheitszustand (PT)</i>	59	1 (1,7)
intrakranielle Blutungen (SOC)	59	4 (6,8)
<i>intrakranielle Blutung (PT)</i>	59	3 (5,1)
<i>Hirnblutung (PT)</i>	59	1 (1,7)
a: UE wurden nach MedDRA Version 24.1 kodiert. Alle UE sind UE, die nach der ersten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten. Wenn bei einem Studienteilnehmer ein UE mehrfach auftrat, wurde der Studienteilnehmer nur einmal in der jeweiligen Patientenzahl aufgeführt. b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben. Quelle: CS3007-101: Finaler Studienbericht (8): Tabelle 30 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

4.3.2.3.3.1.9 Schwerwiegende UESI nach SOC und PT – weitere Untersuchungen**NAVIGATOR**

Tabelle 4-98: Ergebnisse für schwerwiegende UESI 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		
intrakranielle Blutungen (SOC)	28	2 (7,1)
<i>Hirnblutung (PT)</i>	28	1 (3,6)
<i>intrakranielle Blutung (PT)</i>	28	1 (3,6)
a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Wenn bei einem Patienten innerhalb jedes PT oder jeder UESI-Kategorie mehrere UESI auftreten, wird der Patient nur einmal in der entsprechenden Patientenzahl aufgeführt. b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben. Quelle: NAVIGATOR: Statistische Nachberechnungen (46): Tabelle 35.3.14.1 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Bei der Detaildarstellung der schwerwiegenden UESI nach SOC und PT traten bei insgesamt zwei Studienteilnehmern (7,1 %) der Kategorie „intrakranielle Blutungen“ schwerwiegende Ereignisse auf, darunter waren „Hirnblutung“ und „intrakranielle Blutung“ bei jeweils einem der Studienteilnehmer (3,6 %) zu verzeichnen (Tabelle 4-98).

Für die Studie CS3007-101 lagen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine Ergebnisse für die Detaildarstellung der schwerwiegenden UESI nach SOC und PT vor (8).

4.3.2.3.3.1.10 Nicht schwere UESI (CTCAE ≤ 2) nach SOC und PT – weitere Untersuchungen

NAVIGATOR

Tabelle 4-99: Ergebnisse für nicht schwere UESI (CTCAE ≤ 2) 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		
kognitive Effekte (SOC)	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)
a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Wenn bei einem Patienten innerhalb jedes PT oder jeder UESI-Kategorie mehrere UESI auftreten, wird der Patient nur einmal in der entsprechenden Patientenzahl aufgeführt. b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben. Quelle: NAVIGATOR: Statistische Nachberechnungen (46): Tabelle 35.3.13.1.1 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Bei der Detaildarstellung der nicht schweren UESI (CTCAE Grad ≤ 2) nach SOC und PT waren bei insgesamt 19 Studienteilnehmern Ereignisse der Kategorie „kognitive Effekte“ zu verzeichnen. Bei 50,0 % der Studienteilnehmer war ein „Erinnerungsvermögen eingeschränkt“, bei 21,4 % der Studienteilnehmer ein „Verwirrtheitszustand“ und bei 17,9 % der Studienteilnehmer eine „kognitive Störung“ zu beobachten (Tabelle 4-99).

Für die Studie CS3007-101 lagen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine Ergebnisse für die Detaildarstellung der nicht schweren UESI (CTCAE Grad ≤ 2) nach SOC und PT vor (8).

4.3.2.3.3.1.11 Schwere UESI (CTCAE ≥ 3) nach SOC und PT – weitere Untersuchungen

NAVIGATOR

Tabelle 4-100: Ergebnisse für schwere UESI (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		
intrakranielle Blutungen (SOC)	28	2 (7,1)
<i>Hirnblutung (PT)</i>	28	1 (3,6)
<i>intrakranielle Blutung (PT)</i>	28	1 (3,6)
a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Wenn bei einem Patienten innerhalb jedes PT oder jeder UESI-Kategorie mehrere UESI auftreten, wird der Patient nur einmal in der entsprechenden Patientenzahl aufgeführt. b: Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben. Quelle: NAVIGATOR: Statistische Nachberechnungen (46): Tabelle 35.3.13.1.2 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Bei der Detaildarstellung der schweren UESI (CTCAE Grad ≤ 3) nach SOC und PT waren in der NAVIGATOR-Studie in der Safety-Population bei insgesamt zwei Studienteilnehmern (7,1 %) schwere Ereignisse der Kategorie „intrakranielle Blutungen“ zu verzeichnen, dies waren „Hirnblutung“ und „intrakranielle Blutung“ die bei jeweils einem der Studienteilnehmer (3,6 %) auftraten (Tabelle 4-100).

Für die Studie CS3007-101 lagen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine Ergebnisse für die Detaildarstellung der schweren UESI (CTCAE Grad ≤ 3) nach SOC und PT vor (8).

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.

4.3.2.3.4 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.***

Subgruppenanalysen dienen der Identifizierung potenzieller Effektmodifikationen und werden auf Basis von Interaktionstests durchgeführt, um Unterschiede im Therapieeffekt zwischen den Subgruppen zu untersuchen. Aufgrund des Studiendesigns nicht-kontrollierter Studien kann jedoch keine Differenzierung zwischen möglichen Effektmodifikationen und Effekten durch prognostische, therapieunabhängige Faktoren erfolgen.

Dem vorliegenden Modul 4C des Dossiers liegen die einarmige Studie NAVIGATOR sowie supportiv die Studie CS3007-101 zugrunde. Da aufgrund des jeweiligen Studiendesigns kein Erkenntnisgewinn zu Effektmodifikationen zu erwarten ist, werden im vorliegenden Modul 4C des Dossiers keine Subgruppenanalysen dargestellt. Dieses Vorgehen wurde bereits in früheren Nutzenbewertungen vom G-BA akzeptiert (30, 31).

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).

Tabelle 4-101: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Quellen
BLU-285-1101 (NAVIGATOR)	Studienprotokoll (6)
	Studienbericht (5)
	Statistischer Analyseplan (7)
	Statistische Nachberechnungen (46)
	Registereinträge (32-35)
	Publikation zur Studie (43, 44)
CS3007-101 (BLU-285-1105)	Finaler Studienbericht (8)
	Registereinträge (36, 37)
	Publikation zur Studie (45)

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.

Die Europäische Kommission erklärte Avapritinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, am 17. Juli 2017 (EU/3/17/1889) zu einem Orphan Drug (2). Dieser Orphan Drug Status wurde am 29. Juli 2020 bestätigt (3). Nach Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzschwelle und der Aufforderung durch den G-BA werden mit dem vorliegenden Dossier gemäß Kapitel 5 § 12 der VerfO Nachweise nach § 5 Abs. 1 bis 6 für eine erneute Nutzenbewertung von Avapritinib übermittelt.

Studienqualität und Verzerrungspotential

Für das dem Modul 4C des Dossiers zugrundeliegende Anwendungsgebiet von Avapritinib konnte keine vergleichende Studie gegenüber der zVT identifiziert werden, weshalb keine Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zVT erfolgt. Alternativ wird das Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens von Avapritinib anhand der Zulassungsstudie NAVIGATOR (BLU-285-1101) bestimmt. Ergänzend werden Ergebnisse der Studie CS3007-101 dargestellt. Beide Studien stellen die beste, verfügbare Evidenz dar.

Bei der NAVIGATOR-Studie handelt es sich um eine zweigeteilte, offene Phase-I-(FIH)-Studie zur Bestimmung der MTD und der RP2D (Teil 1, Dosisescalationsphase) sowie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Avapritinib (Erweiterungsphase, Teil 2) bei Studienteilnehmern mit GIST und anderen rezidivierten oder refraktären soliden Tumoren. Alle Studienteilnehmer erhielten Avapritinib, eine Randomisierung fand dementsprechend nicht statt (5, 6).

Die Studie CS3007-101 ist eine offene, chinesische Phase-I/II Brückenstudie zur globalen NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101). Ihr Ziel ist die Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Wirksamkeit von Avapritinib bei chinesischen Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST. Alle Studienteilnehmer erhielten Avapritinib. Eine Randomisierung fand nicht statt (8).

Die Ableitung des therapeutischen Zusatznutzens erfolgt auf Basis des Teil 2 (Erweiterungsphase) der Studie NAVIGATOR, es werden dafür die Studiendokumente der NAVIGATOR-Studie herangezogen (5-7). Ergänzend werden Daten aus dem Studienbericht der Studie CS3007-101 dargestellt (8). Die Methodik der Studien entspricht der GCP. In Bezug auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität wurden die Studien anhand des TREND-Statements (siehe Anhang 4-E) und das Verzerrungspotential anhand der Cochrane-Kriterien in Anhang 4-F bewertet. Aufgrund des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotential beider Studien als hoch zu bewerten.

Evidenzstufe

Die NAVIGATOR-Studie und die Studie CS3007-101 entsprechen gemäß dem 5. Kapitel der Verfo § 5 Abs. 6 einer Studie mit dem Evidenzgrad IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien).

Validität der Endpunkte

Für die NAVIGATOR-Studie und die Studie CS3007-101 werden die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit 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.

Ergebnisse zum therapeutischen Zusatznutzen

Für die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Avapritinib im oben genannten Anwendungsgebiet konnten keine geeigneten vergleichenden Studien identifiziert werden. Es liegen daher keine geeigneten Daten vor, um einen Zusatznutzen abzuleiten. Daher wird im Folgenden lediglich das Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens wurde auf Basis der Zulassungsstudie NAVIGATOR bewertet. Zur Ableitung des therapeutischen Zusatznutzens wird Teil 2 (Erweiterungsphase) der NAVIGATOR-Studie herangezogen und es werden die Daten der Safety-Population präsentiert. Ergänzend werden die Daten der CS3007-101-Studie, der chinesischen Brückenstudie, dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Da es sich bei inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, um eine seltene Erkrankung handelt, stellen die vorgelegten Nachweise das bestmögliche Maß an verfügbarer, klinischer Evidenz in dieser Indikation dar. Neben Avapritinib ist die Behandlung für Patienten die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen alternativlos, da diese Patienten weder auf eine Therapie mit Imatinib, Sunitinib noch Regorafenib ansprechen (9, 10). Ohne eine zielgerichtete Therapie besitzen die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ein hohes Risiko einen Progress zu erleiden und zu versterben (12). Dies unterstreicht den hohen, therapeutischen Stellenwert von Avapritinib in der vorliegenden Indikation. Für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen steht mit Avapritinib nun eine zielgerichtete, medikamentöse Behandlungsoption zur Verfügung. Die Bewertung des therapeutischen Zusatznutzens von Avapritinib erfolgt anhand der Zulassungsstudie NAVIGATOR unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit. Daten zum allgemeinen Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden bereits in der vorangegangenen Nutzenbewertung von Avapritinib als Orphan-Drug auf Basis der VOYAGER-Studie präsentiert (48).

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der NAVIGATOR-Studie werden in Tabelle 4-102 zusammengefasst und das Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens je Endpunkt eingeschätzt. Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem finalen Datenschnitt zum Teil 2 der Studie vom 25. Januar 2021.

Tabelle 4-102: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens von Avapritinib

Nutzendimension/ Endpunkt	Ergebnisse	Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	N = 28 Mediane Nachbeobachtungszeit: 33,1 Monate Median [95 %-KI]: n. e. [37,3; n. e.] Geschätzte Überlebensrate (12 Monate) ^a : Median [95 %-KI]: 92,6 % [82,7; 100,0]	beträchtlich
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	N = 28 PFS: Median [95 %-KI]: 24,0 Monate [16,8; n. e.] geschätzte Rate an Studienteilnehmern mit PFS (12 Monate) ^a : Median [95 %-KI]: 85,2 % [71,8; 98,6]	beträchtlich
Gesamtansprechrates ^b	N = 28 n/N (%) [95 %-KI]: 27/28 (96,4) [81,7; 99,9]	beträchtlich
Dauer des Ansprechens ^b	N = 27 mediane Dauer des Ansprechens [95 %-KI]: 19,2 Monate [13,2; n. e.]	beträchtlich

Zeit bis zum Ansprechen ^b	N = 27 mediane Zeit bis zum Ansprechen: MW (SD): 103,3 Tage (61,11)	beträchtlich
Rate des klinischen Nutzens	N = 28 Ereignis n/N (%): 28/28 (100,0) [95%-KI]: [87,7; 100,0]	beträchtlich
Rate der Krankheitskontrolle	N = 28 Ereignis n/N (%): 28/28 (100,0) [95%-KI]: [87,7; 100,0]	beträchtlich
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse (UE)	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) SUE: n (%): 22 (78,6) UE, die zum Tod führten: n (%): 5 (17,9) UE, die zum Therapieabbruch führten: n (%): 10 (35,7) Tod ^c n (%): 5 (17,9) UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte): n (%): 19 (67,9) UE von besonderem Interesse (intrakranielle Blutungen): n (%): 2 (7,1)	akzeptables Sicherheitsprofil beträchtlich
<p>a: Schätzung anhand der Kaplan-Meier-Methodik</p> <p>b: Studienteilnehmer, die kein vollständiges oder partielles Ansprechen zeigten (beurteilt durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien), wurden von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>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</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 25. Januar 2021 war nach einer medianen Beobachtungszeit von 33,1 Monaten das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht. Zum Zeitpunkt der Analyse waren 19 von 28 Studienteilnehmern (67,9 %) am Leben. Der Anteil an Studienteilnehmern mit einer geschätzten Überlebenszeit von 12 Monaten beträgt laut einer Kaplan-Meier-Analyse 92,6 % [95 %-KI: 82,7; 100,0] (siehe Tabelle 4-102, und Abbildung 4-4). Vergleicht man diese Ergebnisse mit Daten einer retrospektiven europäischen Studie von Cassier et al. 2012, zeigt sich für 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 nur 14,7 Monate (mediane Beobachtungszeit: 46 Monate) (12). 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. Wie bereits im OD-Dossier dargestellt, konnte auch anhand der VOYAGER-Studie sowie anhand eines PS-adjustierten indirekten Vergleichs gezeigt werden, dass bei Patienten mit metastasierten oder rezidivierenden GIST, die eine PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, unter Behandlung mit Avapritinib eine **signifikante Verlängerung der Überlebensdauer** gegenüber einer Behandlung mit unspezifischen TKIs (nicht Avapritinib) erreicht wird (11).

Fazit zum Endpunkt Gesamtüberleben

Mortalität ist per Definition (13, 14) und die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV (15) 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 inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, zugelassen ist. Vor der Zulassung von Avapritinib stand diesen Patienten keine zielgerichtete Therapie zur Verfügung, was mit einer schlechten Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens einherging. Auf Basis der NAVIGATOR-Studie konnte erstmalig nachgewiesen werden, dass unter Behandlung mit Avapritinib die Überlebenszeit in bisher unerreichtem Ausmaß verlängert werden kann. Dies bestätigen der deskriptive Vergleich mit publizierten Daten von Cassier et al. 2012 (12) sowie die im OD-Dossier präsentierten Daten zum Vergleich einer Behandlung mit Avapritinib gegenüber einer Behandlung mit unspezifischen TKIs (nicht Avapritinib) (11) und spiegelt sich entsprechend in den Leitlinienempfehlungen von AWMF und DGHO wider (9, 10). Insgesamt ergibt sich somit ein **therapeutisch beträchtlicher Zusatznutzen** für Avapritinib.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

In der Studie NAVIGATOR betrug zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 25. Januar 2021, was einer medianen Beobachtungszeit von 33,1 Monaten entspricht, das mediane progressionsfreie Überleben unter Behandlung mit 300 mg Avapritinib 24,0 Monate [95 %-KI: 16,8; 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; 98,6] (Abbildung 4-5). 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] (12) deutlich geringer als in der NAVIGATOR-Studie. Ebenfalls zeigen die bereits im OD-Dossier präsentierten Daten aus der VOYAGER-Studie (medianes progressionsfreies Überleben: Avapritinib: noch nicht erreicht versus Regorafenib 4,5 Monate, bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,5 bzw. 10,2 Monaten), dass für Patienten mit lokal fortgeschrittenen, metastasierten oder rezidivierenden GIST, die eine PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, das Risiko unter der Behandlung mit Avapritinib eine Progression zu erleiden deutlich verringert bzw. im PS-adjustierten indirekten Vergleich gegenüber einer Behandlung mit unspezifischen TKIs um ca. 40 % reduziert ist (11). Im Umkehrschluss zeigt sich eine **signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens** durch die Behandlung mit Avapritinib.

Fazit zum Endpunkt progressionsfreies Überleben

Avapritinib ist aktuell die einzige spezifische Therapie, die zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, zugelassen ist und gemäß den Leitlinien der AWMF und DGHO ausnahmslos empfohlen wird (9, 10). Eine Krankheitsprogression kann zu einer Verschlimmerung der Symptomatik und einer einhergehenden 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 (15). Die Erhebung des Endpunkts erfolgte anhand etablierter Kriterien durch ein unabhängiges Team gut ausgebildeter Radiologen und wurde durch Sensitivitätsanalysen bestätigt, 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 durch eine Behandlung mit Avapritinib eine deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zu einer Behandlung mit Imatinib erreicht (Avapritinib: 24 Monate versus Imatinib: 2,8 Monate) (12). Dies wurde durch die Ergebnisse des im OD-Dossier präsentierten PS-adjustierten indirekten Vergleich gegenüber unspezifischen TKI bestätigt, wobei das progressionsfreie Überleben unter Behandlung mit Avapritinib ungefähr um das Achtfache verlängert ist (Avapritinib: 24 Monate versus unspezifische TKI: 3,1 Monate) (11). Ein vergleichbares Bild konnte in dem 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 (11). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es in allen dargestellten Studien unter Behandlung mit Avapritinib zu einer **signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens** und somit zu einer bedeutsamen Verringerung von schwerwiegenden Symptomen, einer längeren Stabilisierung der Erkrankung sowie einer Verbesserung der Lebensqualität der Studienteilnehmer kommt. Entsprechend ergibt sich ein **therapeutisch beträchtlicher Zusatznutzen** für Avapritinib.

Ansprechen

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 25. Januar 2021 betrug die Gesamtansprechrate unter Behandlung mit Avapritinib 96,4 % [95 %-KI: 81,7; 99,9]. Die Ergebnisse wurden durch die Sensitivitätsanalyse bestätigt. Die Dauer des Ansprechens betrug 19,2 Monate [95 %-KI: 13,2; n. e.], die mittlere Zeit bis zum Ansprechen 103,3 Tage ($\pm 61,11$ Tage). Sowohl die Rate des klinischen Nutzens als auch die Rate der Krankheitskontrolle lagen bei 100,0 % [95 %-KI: 87,7; 100,0] (Tabelle 4-102). In der Studie von Cassier et al. 2012 zeigte kein Studienteilnehmer mit einer PDGFRA-D842V-Mutation ein Ansprechen auf die Therapie mit Imatinib (12), was den hohen therapeutischen Nutzen von Avapritinib im Anwendungsgebiet verdeutlicht. Im deskriptiven Vergleich mit der Studie von Cassier et al. 2012 zeigt sich somit ein **beträchtlicher Vorteil** zu Gunsten von Avapritinib. Auch bei dem im OD-Dossier präsentierten Vergleich einer Behandlung mit Avapritinib gegenüber einer Behandlung mit Regorafenib in der Studie VOYAGER zeigt sich bezüglich des partiellen Ansprechens (Avapritinib: 7 Studienteilnehmer versus Regorafenib: 0 Studienteilnehmer) und der Rate der Krankheitskontrolle (Avapritinib: 100 % versus Regorafenib: 33 %) die therapeutische Bedeutung von Avapritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet (11). Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Populationen sich in den Studien NAVIGATOR und VOYAGER dahingehend unterschieden, 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.

Fazit zum Endpunkt Ansprechen

Ein Ansprechen auf eine Therapie mit Avapritinib stellt das primäre Ziel im Anwendungsgebiet dar und konnte mit den vor Zulassung von Avapritinib verwendeten unspezifischen TKIs in der vorliegenden Indikation nicht erreicht werden. 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 (15). Die Erhebung des Endpunkts erfolgte anhand etablierter Kriterien durch ein unabhängiges Team gut ausgebildeter Radiologen und wurde durch Sensitivitätsanalysen bestätigt, weshalb die Erhebung des Endpunkts als valide bewertet wird.

Die Ergebnisse der Studie von Cassier et al. 2012 und die im OD-Dossier dargestellten Ergebnisse 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 (11, 12). Dies deckt sich mit den Empfehlungen der AWMF und der DGHO in ihren Leitlinien, zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem GIST, die eine PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, ausschließlich Avapritinib einzusetzen (9, 10).

Die im vorliegenden Modul 4C präsentierten Daten zur Wirksamkeit von Avapritinib im relevanten Anwendungsgebiet in den Nutzendimension Mortalität und Morbidität gehen einher mit den im OD-Dossier umfassend präsentierten Daten aus der VOYAGER-Studie zur krankheitsspezifischen Symptomatik und Schwere der Erkrankung, zum allgemeinen Gesundheitsstatus sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (11).

In der VOYAGER-Studie bewerteten Patienten unter Behandlung mit Avapritinib die Symptome Schmerz, Dyspnoe und Verstopfung anhand des EORTC QLQ-C30 als über die Zeit anhaltend verbessert. Unter Behandlung mit Regorafenib berichteten die Patienten keine anhaltende Verbesserung der Symptome. Zudem berichteten Patienten unter Behandlung mit Avapritinib über keine Zunahme von Abdominalschmerzen im Gegensatz zu Studienteilnehmer unter Behandlung mit Regorafenib, die bereits zu Beginn der Behandlung über eine Verschlechterung des Symptoms Abdominalschmerzen berichteten. Bei Bewertung der Schwere der Erkrankung mittels PGI-S berichteten Studienteilnehmern unter Behandlung mit Avapritinib von einer leichten Verbesserung, Studienteilnehmer unter Behandlung mit Regorafenib hingegen von einer Verschlechterung. Ähnliches galt bei der Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustands mittels der EQ-5D VAS. Studienteilnehmer unter Behandlung mit Avapritinib berichteten von einer Verbesserung nicht aber Studienteilnehmer unter Behandlung mit Regorafenib. Bei der Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 berichteten Studienteilnehmer unter Behandlung mit Avapritinib im Mittel über eine Verbesserung der körperlichen Funktion, wohingegen Studienteilnehmer unter Behandlung mit Regorafenib ihre körperliche Funktion als verschlechtert bzw. konstant einschätzten. Bezüglich ihrer Rollenfunktion, emotionalen Funktion, kognitiven Funktion, als auch ihrer sozialen Funktion berichteten die Studienteilnehmer beider Behandlungsarme insgesamt keine eindeutige Veränderung (11).

Zusammenfassend ergibt sich daraus ein **therapeutisch beträchtlicher Zusatznutzen** für Avapritinib zur Behandlung von Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, ergibt.

Sicherheit

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 22 Studienteilnehmern (78,6 %) auf. Fünf Studienteilnehmer verstarben an einem unerwünschten Ereignis. Jeweils ein Studienteilnehmer verstarb an einer Herzinsuffizienz, an einer generellen Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes an einer Schizophrenie. Zwei Studienteilnehmer verstarben an einer Krankheitsprogression. Zehn Studienteilnehmer (35,7 %) brachen die Einnahme des Studienmedikaments aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse traten in der Kategorie kognitive Effekte bei 19 Studienteilnehmern (67,9 %) und in der Kategorie intrakranielle Blutungen bei zwei Studienteilnehmern (7,1 %) auf (Tabelle 4-102).

Fazit zur Nutzendimension Sicherheit

Die Beurteilung der Sicherheit eines Medikaments ist ein grundlegender Bestandteil der Nutzenbewertung und das Vermeiden von unerwünschten Ereignissen ist gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV (15) patientenrelevant. Die Endpunkte zur Nutzendimension Sicherheit wurden gemäß MedDRA Version 18.1 nach SOC und PT klassifiziert und sind als valide zu bewerten.

In Anbetracht der Schwere der Erkrankung sowie der fehlenden alternativen Therapieoptionen für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, weist Avapritinib ein **akzeptables Sicherheitsprofil** auf.

Schlussfolgerung zum Zusatznutzen von Avapritinib in GIST

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es sich bei GIST im fortgeschrittenen Stadium um eine schwerwiegende und lebensbedrohliche Erkrankung handelt, die aufgrund der Symptomatik und des Einflusses auf die Lebensqualität mit großen Einschränkungen für die Patienten verbunden ist. Neben Avapritinib stehen Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, keinerlei wirksame Therapieoptionen zur Verfügung (9), ohne zielgerichtete Therapie haben diese Patienten ein hohes Risiko, einen Progress zu erleiden und zu versterben (12).

In der NAVIGATOR-Studie konnte erstmalig im vorliegenden Anwendungsgebiet unter Behandlung mit Avapritinib ein effektives Ansprechen auf eine Therapie sowie eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens erreicht werden. Ein Behandlungsziel, das mit zuvor im Anwendungsgebiet eingesetzten unspezifischen TKIs wie Imatinib, Sunitinib und Regorafenib unerreicht blieb (9-11). Die Ergebnisse der NAVIGATOR-Studie werden durch die ergänzend dargestellten Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit der Studie CS3007-101 sowie durch die im vorangegangenen OD-Dossier präsentierten Daten der VOYAGER-Studie zur krankheitsspezifischen Symptomatik und Schwere der Erkrankung, zum allgemeinen Gesundheitsstatus sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gestützt (11, 47). Daraus ergibt sich für die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein **therapeutisch beträchtlicher Zusatznutzen** für Avapritinib. Zudem weist Avapritinib im Verhältnis zur Schwere der Erkrankung ein akzeptables Sicherheitsprofil auf.

Für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, wird basierend auf der Zulassungsstudie NAVIGATOR in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen therapeutisch beträchtlichen Zusatznutzen** für Avapritinib festgestellt. Ein Zusatznutzen gegenüber der zVT lässt sich aufgrund der limitierten Datenlage dagegen nicht ableiten.

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 4-103: 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 therapeutisch beträchtlichen Zusatznutzen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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.

Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien

Nicht zutreffend.

Begründung für die Vorlage weiterer Untersuchungen

Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet von Avapritinib, die Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung (Orphan Disease). Entsprechend ist von einer geringen Anzahl betroffener Patienten und damit häufig einhergehend, von einer geringen Evidenzlage auszugehen. So konnten im Rahmen der systematischen bibliografischen Literaturrecherche, der Recherche in Studienregistern, Studienergebnisdatenbanken sowie auf der Internetseite des G-BA keine relevanten Publikationen bzw. keine RCT-Studien identifiziert werden, die zur Beantwortung der Fragestellung geeignet wären (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Daher wurden für das vorliegende Anwendungsgebiet von Avapritinib weitere Untersuchungen bzw. Studien mit einem niedrigeren Evidenzlevel als RCT eingeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.2.2.1 und Abschnitt 4.3.2.3.1).

Die beste verfügbare Evidenz stellen die in Abschnitt 4.3.2.3.3 präsentierte Zulassungsstudie NAVIGATOR und die chinesische Brückenstudie CS3007-101 dar. Die NAVIGATOR-Studie ist eine zweigeteilte, open-label Phase-I-Studie. In Teil 2 der Studie (Erweiterungsphase) konnte eindeutig die Wirksamkeit von Avapritinib im genannten Anwendungsgebiet und eine Steigerung des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden, so dass auf Basis dieser Phase-I-Studie eine Zulassung von Avapritinib durch die EMA erteilt wurde (49). Die Daten der Studie CS3007-101 bestätigen diese Ergebnisse. Avapritinib stellt die einzige Therapieoption zur Behandlung der fortgeschrittenen GIST für Patienten, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, dar. Ohne zielgerichtete Therapie ist die Prognose der Patienten sehr ungünstig (9, 12). Unter Berücksichtigung dieser Aspekte ist die Möglichkeit zur Durchführung einer vergleichenden Studie nur eingeschränkt gegeben.

Zusammenfassend stellen aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und des Mangels an Therapiealternativen die im vorliegenden Dossier dargestellte Studie NAVIGATOR sowie die Studie CS3007-101 die beste verfügbare Evidenz zur Bewertung des klinischen Zusatznutzens von Avapritinib im vorliegende Anwendungsgebiet dar. Da es sich bei der Studie NAVIGATOR um die Zulassungsstudie handelt, und auf Basis der Studie CS3007-101 ebenfalls eine Zulassung von Avapritinib in China erfolgte, ist von einer hohen Aussagsicherheit zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit auszugehen.

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 AYVAKYT® 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg/300 mg Filmtabletten [Stand: April 2024]. 2024.
2. European Medicines Agency (EMA). Public Summary of opinion on orphan designation, (S)-1-(4-fluorophenyl)-1-(2-(4-(6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)piperazin-yl)pyrimidin-5-yl)ethan-1-amine for the treatment of gastrointestinal stromal tumours. 2017.
3. European Medicines Agency (EMA). Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of marketing authorisation of a designated orphan medicinal product. 2020.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2020-B-012, Avapritinib zur Behandlung gastrointestinaler Stromatumoren. 2020.
5. Blueprint Medicines Corporation. Finaler 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. 2021.
6. 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.
7. Blueprint Medicines Corporation. Statistical Analysis Plan NAVIGATOR (BLU-285-1101). 2018.
8. CStone Pharmaceuticals and Blueprint Medicines Corporation. Finaler Studienbericht CS3007-101: A Phase I/II Study of Avapritinib in Subjects with Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST). 2024.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia-Leitlinie zu gastrointestinalen Stromatumoren [Stand: April 2024]. 2024.
10. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Adulte Weichgewebesarkome, Langversion 1.1, AWMF-Registernummer: 032/0400OL. 2022.
11. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Avapritinib (AYVAKYT®). Modul 4 A. 2020.

12. 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. *Clin Cancer Res.* 2012;18(16):4458-64. Epub 2012/06/22.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Mai 2025 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 21.10.2025 B1 in Kraft getreten am 22. Oktober 2025. 2025.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0 [Stand: 19.09.2023]. 2023.
15. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 4. März 2025 (BGBl. 2025 I Nr. 75) geändert worden ist. 2025.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Avapritinib (Gastrointestinale Stromatumoren) vom 15. April 2021. 2021.
17. 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. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-5.
18. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Featherstone R, Littlewood A, Metzendorf M-I, et al. Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Version 6.5 Higgins, HPT; Thomas, J; Chandler, J; Cumpston, M; Li, T; Page, MJ; Welch, VA; ed2024.
19. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N, Group T. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health.* 2004;94(3):361-6.
20. 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.
21. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47. Epub 2008/12/23.

22. Casali PG, Blay JY, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2022;33(1):20-33.
23. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet* (London, England). 2013;382(9896):973-83. Epub 2013/04/30.
24. 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.
25. Eichler M, Pink D, Menge F, Jakob J, Hentschel L, Richter S, et al. Quality of life of GIST patients with and without current tyrosine kinase inhibitor treatment: Cross-sectional results of a German multicentre observational study (PROSa). *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2021;30(6):e13484.
26. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017.
27. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, Guidance for Industry [Stand Dezember 2018]. 2018.
28. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol*. 2007;25(13):1753-9. Epub 2007/05/02.
29. 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.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Isavuconazol (Neues Anwendungsgebiet: Mukormykose, ≥ 1 bis ≤ 17 Jahre). 2025 [Zuletzt aktualisiert 20.03.2025; abgerufen am 15.09.2025]; Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1140/>.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selpercatinib (Neues Anwendungsgebiet: Schilddrüsenkarzinom, RET-Fusion+, refraktär gegenüber Radiojod, Erstlinie oder nach systemischer Vortherapie, ≥ 12 Jahre). 2024 [Zuletzt aktualisiert 15.08.2024; abgerufen am 15.09.2025]; Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1084/>.

32. ClinicalTrials.gov. NCT02508532: (NAVIGATOR) Study of BLU-285 in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) and Other Relapsed and Refractory Solid Tumors. 2022 [Zuletzt aktualisiert 21.06.2022; abgerufen am 15.09.2025]; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02508532>.
33. 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. 2021 [Zuletzt aktualisiert 12.07.2021; abgerufen am 15.09.2025]; Abrufbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02508532>.
34. World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. NL-OMON50464: A Phase 1 Study of BLU-285 in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) and other Relapsed and Refractory Solid Tumors. 2024 [Zuletzt aktualisiert 23.04.2024; abgerufen am 15.09.2025]; Abrufbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON50464>.
35. AMIce. SYNOPSIS: A Phase 1 Study of BLU-285 in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) and other Relapsed and Refractory Solid Tumors (NAVIATOR). 2025.
36. ClinicalTrials.gov. NCT04254939: A Study of CS3007 in Subjects With Gastrointestinal Stromal Tumor. 2023 [Zuletzt aktualisiert 27.04.2023; abgerufen am 15.09.2025]; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04254939>.
37. World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. NCT04254939: A Study of CS3007 in Subjects With Gastrointestinal Stromal Tumor. 2023 [Zuletzt aktualisiert 08.05.2023; abgerufen am 15.09.2025]; Abrufbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04254939>.
38. ClinicalTrials.gov. NCT04825574: Study for Patients Previously Treated in Avapritinib Clinical Trials. 2024 [Zuletzt aktualisiert 26.11.2024; abgerufen am 15.09.2025]; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04825574?cond=GIST&intr=Avapritinib&page=1&rank=8>.
39. EU Clinical Trials Register. 2020-005751-21: Open-Label Extension Study to Evaluate the Safety of Long-Term Treatment with Avapritinib for Patients Previously Involved in an Avapritinib Study. 2021 [Zuletzt aktualisiert 16.04.2021; abgerufen am 15.09.2025]; Abrufbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005751-21>.
40. World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. NCT04825574: Study for Patients Previously Treated in Avapritinib Clinical Trials. 2023 [Zuletzt aktualisiert 21.08.2023; abgerufen am 15.09.2025]; Abrufbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04825574>.

41. World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. EUCTR2020-005751-21-FR: Clinical Trial Extension Study with Avapritinib for Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors. 2024 [Zuletzt aktualisiert 21.05.2024; abgerufen am 15.09.2025]; Abrufbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005751-21-FR>.
42. 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 Avapritinib. Datum der Veröffentlichung: 01. Februar 2021. 2021.
43. 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.
44. Jones RL, Serrano C, von Mehren M, George S, Heinrich MC, Kang YK, et al. Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumours: Long-term efficacy and safety data from the NAVIGATOR phase I trial. Eur J Cancer. 2021;145:132-42. Epub 2021/01/20.
45. Li J, Zhang X, Deng Y, Wu X, Zheng Z, Zhou Y, et al. Efficacy and Safety of Avapritinib in Treating Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors: A Phase I/II, Open-Label, Multicenter Study. Oncologist. 2023;28(2):187-e14.
46. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Statistische Nachberechnungen zum Volldossier (GIST) zu der Studie NAVIGATOR. 2025.
47. CStone Pharmaceuticals and Blueprint Medicines Corporation. Interim-Studienbericht CS3007-101: A Phase I/II Study of Avapritinib in Subjects with Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST). 2022.
48. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Avapritinib (AYVAKYT®). Modul 4 A. 2022.
49. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 24.9.2020 über die Erteilung einer bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden "AYVAKYT - Avapritinib" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2020.
50. 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):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.09.2025	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Avapritinib.mp.	45
2	(BLU285 or BLU-285 or BLU 285).mp.	8
3	(KIT Exon 17 and (KIT adj10 (Selectiv* or Inhibit*))).mp.	6
4	(Ayvakit or Ayvakyt).mp.	0
5	(70C366 or 70-C366 or 70 C366 or C366 or C-366 or C 366).mp.	13
6	(CS3007 or CS-3007 or CS 3007 or SC3007 or SC-3007 or SC 3007).mp.	0
7	(BLU112317 or BLU-112317 or BLU 112317).mp.	4
8	(X720776 or X-720776 or X 720776).mp.	4
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	60
10	remove duplicates from 9	15

Datenbankname	Medline (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.09.2025	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Sprache	Englisch/Deutsch	
Suchfilter	Filter für RCT nach Cochrane 2023 (18)	
	Filter für RCT nach Wong 2006 (17).	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Avapritinib.mp.	228
2	(BLU285 or BLU-285 or BLU 285).mp.	23
3	(KIT Exon 17 and (KIT adj10 (Selectiv* or Inhibit*))).mp.	10
4	(Ayvakit or Ayvakyt).mp.	10
5	(70C366 or 70-C366 or 70 C366 or C366 or C-366 or C 366).mp.	56
6	(CS3007 or CS-3007 or CS 3007 or SC3007 or SC-3007 or SC 3007).mp.	2
7	(BLU112317 or BLU-112317 or BLU 112317).mp.	0
8	(X720776 or X-720776 or X 720776).mp.	0
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	296

10	limit 9 to (english or german)	282
	remove duplicates from 10	282
11	exp randomized controlled trial/	648104
12	controlled clinical trial.pt.	95740
13	randomi#ed.ab.	844882
14	placebo.ab.	261996
15	clinical trials as topic.sh.	205770
16	randomly.ab.	468866
17	trial.ti.	345920
18	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	1767119
19	exp animals/ not humans.sh.	5375110
20	18 not 19	1632718
21	randomized controlled trial.pt.	646059
22	randomi#ed.mp.	1209637
23	placebo*.mp.	285190
24	21 or 22 or 23	1290256
25	10 and 20	22
26	10 and 24	14
27	25 or 26	26
28	10 not 27	256

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.09.2025	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Sprache	Englisch/Deutsch	
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong 2006 (17)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp avapritinib/	761
2	Avapritinib.mp.	788
3	(BLU285 or BLU-285 or BLU 285).mp.	96
4	(KIT Exon 17 and (KIT adj10 (Selectiv* or Inhibit*))).mp.	32
5	(Ayvakit or Ayvakyt).mp.	39
6	(70C366 or 70-C366 or 70 C366 or C366 or C-366 or C 366).mp.	68
7	(CS3007 or CS-3007 or CS 3007 or SC3007 or SC-3007 or SC 3007).mp.	7
8	(BLU112317 or BLU-112317 or BLU 112317).mp.	0

9	(X720776 or X-720776 or X 720776).mp.	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	889
11	10 not Medline.cr.	857
12	limit 11 to (english or german)	841
	remove duplicates from 12	624
13	random*.tw.	2489303
14	placebo*.mp.	638951
15	double-blind*.tw.	325354
16	13 or 14 or 15	2796419
17	12 and 16	83
18	12 not 17	541

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	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.09.2025	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Avapritinib.mp.	45
2	(BLU285 or BLU-285 or BLU 285).mp.	8
3	(KIT Exon 17 and (KIT adj10 (Selectiv* or Inhibit*))).mp.	6
4	(Ayvakit or Ayvakyt).mp.	0
5	(70C366 or 70-C366 or 70 C366 or C366 or C-366 or C 366).mp.	13
6	(CS3007 or CS-3007 or CS 3007 or SC3007 or SC-3007 or SC 3007).mp.	0
7	(BLU112317 or BLU-112317 or BLU 112317).mp.	4
8	(X720776 or X-720776 or X 720776).mp.	4
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	60
10	remove duplicates from 9	15

Datenbankname	Medline (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.09.2025	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Sprache	Englisch/Deutsch	
Suchfilter	Filter für RCT nach Cochrane 2023 (18)	
	Filter für RCT nach Wong 2006 (17).	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Avapritinib.mp.	228
2	(BLU285 or BLU-285 or BLU 285).mp.	23
3	(KIT Exon 17 and (KIT adj10 (Selectiv* or Inhibit*))).mp.	10
4	(Ayvakit or Ayvakyt).mp.	10
5	(70C366 or 70-C366 or 70 C366 or C366 or C-366 or C 366).mp.	56
6	(CS3007 or CS-3007 or CS 3007 or SC3007 or SC-3007 or SC 3007).mp.	2
7	(BLU112317 or BLU-112317 or BLU 112317).mp.	0
8	(X720776 or X-720776 or X 720776).mp.	0
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	296
10	limit 9 to (english or german)	282
	remove duplicates from 10	282
11	exp randomized controlled trial/	648104
12	controlled clinical trial.pt.	95740
13	randomi#ed.ab.	844882
14	placebo.ab.	261996
15	clinical trials as topic.sh.	205770
16	randomly.ab.	468866
17	trial.ti.	345920
18	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	1767119
19	exp animals/ not humans.sh.	5375110
20	18 not 19	1632718
21	randomized controlled trial.pt.	646059
22	randomi#ed.mp.	1209637
23	placebo*.mp.	285190
24	21 or 22 or 23	1290256
25	10 and 20	22
26	10 and 24	14
27	25 or 26	26

28	10 not 27	256
----	-----------	------------

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.09.2025	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Sprache	Englisch/Deutsch	
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong 2006 (17)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp avapritinib/	761
2	Avapritinib.mp.	788
3	(BLU285 or BLU-285 or BLU 285).mp.	96
4	(KIT Exon 17 and (KIT adj10 (Selectiv* or Inhibit*))).mp.	32
5	(Ayvakit or Ayvakyt).mp.	39
6	(70C366 or 70-C366 or 70 C366 or C366 or C-366 or C 366).mp.	68
7	(CS3007 or CS-3007 or CS 3007 or SC3007 or SC-3007 or SC 3007).mp.	7
8	(BLU112317 or BLU-112317 or BLU 112317).mp.	0
9	(X720776 or X-720776 or X 720776).mp.	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	889
11	10 not Medline.cr.	857
12	limit 11 to (english or german)	841
	remove duplicates from 12	624
13	random*.tw.	2489303
14	placebo*.mp.	638951
15	double-blind*.tw.	325354
16	13 or 14 or 15	2796419
17	12 and 16	83
18	12 not 17	541

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:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	15.09.2025
Suchstrategie	AVAPRITINIB OR BLU-285 OR (KIT EXON 17) OR AYVAKIT OR 70C366 OR (C 366) OR CS3007 OR (CS 3007) OR (SC 3007) OR BLU112317 OR X720776 [Other Terms]
Treffer	82

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15.09.2025
Suchstrategie	AVAPRITINIB OR BLU-285 OR (KIT EXON 17) OR AYVAKIT OR 70C366 OR (C 366) OR CS3007 OR (CS 3007) OR (SC 3007) OR BLU112317 OR X720776 [SearchTerm]
Treffer	99

Studienregister	<i>Clinical Trials Information System (CTIS)</i>
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/?lang=en
Datum der Suche	15.09.2025
Suchstrategie	AVAPRITINIB, BLU-285, (KIT EXON 17), AYVAKIT, 70C366, (C 366), CS3007, (CS 3007), (SC 3007), BLU112317, X720776 [<i>SearchTerm</i>]
Treffer	4

Studienregister	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</i>
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	15.09.2025
Suchstrategie	AVAPRITINIB OR BLU-285 OR (KIT EXON 17) OR AYVAKIT OR 70C366 OR (C 366) OR CS3007 OR (CS 3007) OR (SC 3007) OR BLU112317 OR X720776 [<i>SearchTerm</i>]
Treffer	45

Studienregister	Arzneimittelinformationssystem (AMIce)
Internetadresse	BfArM - Arzneimittelinformationssystem AMIce
Datum der Suche	17.09.2025
Suchstrategie:	Avapritinib OR BLU285 OR BLU-285 OR BLU 285 OR KIT Exon 17 OR Ayvakit OR Ayvakt OR 70C366 OR 70-C366 OR 70 C366 OR C366 OR C-366 OR C 366 OR CS3007 OR CS-3007 OR CS 3007 OR SC3007 OR SC-3007 OR SC 3007 OR BLU112317 OR BLU-112317 OR BLU 112317 OR X720776 OR X-720776 OR X 720776 [<i>Arzneimittelname; Stoffname</i>]
Treffer	5

Studienregister	<i>Clinical Data</i> Suchportal der EMA
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	17.09.2025
Suchstrategie:	Avapritinib OR BLU285 OR BLU-285 OR BLU 285 OR KIT Exon 17 OR Ayvakit OR Ayvakyt OR 70C366 OR 70-C366 OR 70 C366 OR C366 OR C-366 OR C 366 OR CS3007 OR CS-3007 OR CS 3007 OR SC3007 OR SC-3007 OR SC 3007 OR BLU112317 OR BLU-112317 OR BLU 112317 OR X720776 OR X-720776 OR X 720776 [Product name; Active substance name/INN]
Treffer [Product name]	196
Treffer [Active substance name/INN]	232

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	<i>clinicaltrials.gov</i>
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	15.09.2025
Suchstrategie	AVAPRITINIB OR BLU-285 OR (KIT EXON 17) OR AYVAKIT OR 70C366 OR (C 366) OR CS3007 OR (CS 3007) OR (SC 3007) OR BLU112317 OR X720776 [<i>Other Terms</i>]
Treffer	82

Studienregister	<i>EU Clinical Trials Register</i>
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15.09.2025
Suchstrategie	AVAPRITINIB OR BLU-285 OR (KIT EXON 17) OR AYVAKIT OR 70C366 OR (C 366) OR CS3007 OR (CS 3007) OR (SC 3007) OR BLU112317 OR X720776 [<i>SearchTerm</i>]
Treffer	99

Studienregister	<i>Clinical Trials Information System</i>
Internetadresse	Search clinical trials and reports - EMA
Datum der Suche	15.09.2025
Suchstrategie	AVAPRITINIB, BLU-285, (KIT EXON 17), AYVAKIT, 70C366, (C 366), CS3007, (CS 3007), (SC 3007), BLU112317, X720776 [<i>SearchTerm</i>]
Treffer	4

Studienregister	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</i>
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	15.09.2025
Suchstrategie	AVAPRITINIB OR BLU-285 OR (KIT EXON 17) OR AYVAKIT OR 70C366 OR (C 366) OR CS3007 OR (CS 3007) OR (SC 3007) OR BLU112317 OR X720776 [<i>SearchTerm</i>]
Treffer	45

Studienregister	Arzneimittelinformationssystem (AMIce)
Internetadresse	BfArM - Arzneimittelinformationssystem AMIce
Datum der Suche	17.09.2025
Suchstrategie:	Avapritinib OR BLU285 OR BLU-285 OR BLU 285 OR KIT Exon 17 OR Ayvakit OR Ayvakyt OR 70C366 OR 70-C366 OR 70 C366 OR C366 OR C-366 OR C 366 OR CS3007 OR CS-3007 OR CS 3007 OR SC3007 OR SC-3007 OR SC 3007 OR BLU112317 OR BLU-112317 OR BLU 112317 OR X720776 OR X-720776 OR X 720776 [<i>Arzneimittelname; Stoffname</i>]
Treffer	5

Studienregister	<i>Clinical Data Suchportal der EMA</i>
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	17.09.2025
Suchstrategie:	Avapritinib OR BLU285 OR BLU-285 OR BLU 285 OR KIT Exon 17 OR Ayvakit OR Ayvakyt OR 70C366 OR 70-C366 OR 70 C366 OR C366 OR C-366 OR C 366 OR CS3007 OR CS-3007 OR CS 3007 OR SC3007 OR SC-3007 OR SC 3007 OR BLU112317 OR BLU-112317 OR BLU 112317 OR X720776 OR X-720776 OR X 720776 [<i>Product name; Active substance name/INN</i>]
Treffer [Product name]	196
Treffer (Active substance name/INN)	232

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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1	Serrano C, Bauer S, Gomez-Peregrina D, Kang Y-K, Jones RL, Rutkowski P, et al. Circulating tumor DNA analysis of the phase III VOYAGER trial: KIT mutational landscape and outcomes in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor treated with avapritinib or regorafenib. <i>Annals of Oncology</i> . 2023; 34 (7)	Vergleichstherapie
2	Bauer S., George S., Kang Y., Jones R., Mir O., Tap W, et al. VOYAGER: an open-label, randomised, phase 3 study of avapritinib vs regorafenib in patients with locally advanced metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumour. <i>Annals of Oncology</i> . 2019; 30 (Supplement 4)	Publikationstyp
3	Evans, Erica K, Gardino, Alexandra K, Kim, Joseph L, Hodous, Brian L, Shutes, Adam, Davis, Alison, Zhu, Xing Julia, Schmidt-Kittler, Oleg, Wilson, Doug, Wilson, Kevin, DiPietro, Lucian, Zhang, Yulian, Brooijmans, Natasja, LaBranche, Timothy P, Wozniak, Agnieszka, Gebreyohannes, Yemarshe K, Schoffski, Patrick, Heinrich, Michael C, DeAngelo, Daniel J, Miller, Stephen, Wolf, Beni, Kohl, Nancy, Guzi, Timothy, Lydon, Nicholas, Boral, Andy, Lengauer, Christoph.: A precision therapy against cancers driven by KIT/PDGFRA mutations. <i>Science translational medicine</i> . 2017	Studientyp

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	Heinrich MC, Zhang X, Jones RL, George S, Serran, C, Deng Y, et al. Clinical Benefit of Avapritinib in KIT-Mutant Gastrointestinal Stromal Tumors: A Post Hoc Analysis of the Phase I NAVIGATOR and Phase I/II CS3007-001 Studies. Clinical Cancer Research. 2024; 30 (4)	Studientyp
2	Joseph CP, Abaricia SN, Angelis MA, Polson K, Jones RL, Kang Y-K, et al. Optimal Avapritinib Treatment Strategies for Patients with Metastatic or Unresectable Gastrointestinal Stromal Tumors. The Oncologist. 2021; 26 (4)	Population
3	George S, Jones RL, Bauer S, Kang Y-K, Schoffski P, Eskens F, et al. Avapritinib in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors Following at Least Three Prior Lines of Therapy. The Oncologist. 2021; 26 (4)	Population
4	Bauer S., George S., Kang Y., Jones R., Mir O., Tap W, et al. VOYAGER: an open-label, randomised, phase 3 study of avapritinib vs regorafenib in patients with locally advanced metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumour. Annals of Oncology. 2019; 30 (Supplement 4)	Publikationstyp
5	Evans, Erica K, Gardino, Alexandra K, Kim, Joseph L, Hodous, Brian L, Shutes, Adam, Davis, Alison, Zhu, Xing Julia, Schmidt-Kittler, Oleg, Wilson, Doug, Wilson, Kevin, DiPietro, Lucian, Zhang, Yulian, Brooijmans, Natasja, LaBranche, Timothy P, Wozniak, Agnieszka, Gebreyohannes, Yemarshet K, Schoffski, Patrick, Heinrich, Michael C, DeAngelo, Daniel J, Miller, Stephen, Wolf, Beni, Kohl, Nancy, Guzi, Timothy, Lydon, Nicholas, Boral, Andy, Lengauer, Christoph.: A precision therapy against cancers driven by KIT/PDGFR mutations. Science translational medicine. 2017	Studientyp
6	Li J., Zhang X., Deng Y., Wu X., Zheng Z., Cai S., Zhang Y., Zhang J., Tao K., Cui Y., Cao H., Shen K., Yu J., Zhou Y., Ren W., Qu C., Zhao W., Hu J., Wang W., Yang J., Shen L..Efficacy and Safety of Avapritinib in Treating Unresectable or Metastatic GIST: A Phase I/II, Open-Label, Multicenter Study. Oncologist: 2023. 28(2), 187	Duplikat

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 Registereinträge 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	Ausschlussgrund
<i>Clinical Trials.GOV</i>			
1	NCT06087263	Anderson Cancer Center MD. 2025 Jul 28. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy of Regorafenib in Specific GIST Mutation Subsets (KIT Exon 17, 18, or 14 Mutation and SDHB Deficient GIST) in the Post-imatinib Second-line Setting. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06087263	Intervention
2	NCT04771520	Anderson Cancer Center MD. 2025 Aug 20. ClinicalTrials.gov: Avapritinib for the Treatment of CKIT or PDGFRA Mutation-Positive Locally Advanced or Metastatic Malignant Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04771520	Studientyp
3	NCT05712200	Anthos Therapeutics I. 2025 Sep 15. ClinicalTrials.gov: Study to evaluate the efficacy and Safety of abelacimab in High-risk Patients With Atrial Fibrillation Who Have Been Deemed Unsuitable for Oral antiCoagulation (LILAC-TIMI 76). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05712200	Population
4	NCT02268435	Asan Medical Center. 2015 Aug 4. ClinicalTrials.gov: Dovitinib in Combination With Imatinib in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02268435	Intervention
5	NCT01440959	Asan Medical Center. 2020 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Dovitinib for Imatinib/Sumatinib-failed Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): TKI258. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01440959	Intervention
6	NCT03609424	Asan Medical Center. 2023 Jan 3. ClinicalTrials.gov: PDR001 Plus Imatinib for Metastatic or Unresectable GIST. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03609424	Intervention
7	NCT06321055	Bayer. 2025 May 20. ClinicalTrials.gov: An Observational Study to Learn More About Treatment With Regorafenib in People With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors in the United States. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06321055	Intervention

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss- grund
8	NCT01896102	bluebird b. 2022 Apr 25. ClinicalTrials.gov: A Study of the Efficacy and Safety of Hematopoietic Stem Cells Transduced With Lenti-D Lentiviral Vector for the Treatment of Cerebral Adrenoleukodystrophy (CALD). https://clinicaltrials.gov/study/NCT01896102	Population
9	NCT03852498	bluebird b. 2024 May 24. ClinicalTrials.gov: A Clinical Study to Assess the Efficacy and Safety of Gene Therapy for the Treatment of Cerebral Adrenoleukodystrophy (CALD). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03852498	Population
10	NCT03862885	Blueprint Medicines Corporation. 2020 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Early Access Program (EAP) for Avapritinib in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic GIST. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03862885	Studientyp
11	NCT04695431	Blueprint Medicines Corporation. 2022 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Retrospective Study Assessing the Effect of Avapritinib Versus Best Available Therapy in Patients With AdvSM. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04695431	Population
12	NCT02508532	Blueprint Medicines Corporation. 2022 Jun 21. ClinicalTrials.gov: (NAVIGATOR) Study of BLU-285 in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) and Other Relapsed and Refractory Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02508532	Studientyp
13	NCT03465722	Blueprint Medicines Corporation. 2022 Oct 6. ClinicalTrials.gov: (VOYAGER) Study of Avapritinib vs Regorafenib in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic GIST. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03465722	Vergleichstherapie
14	NCT02561988	Blueprint Medicines Corporation. 2023 Mar 17. ClinicalTrials.gov: (EXPLORER) Study of BLU-285 in Patients With Advanced Systemic Mastocytosis (AdvSM) and Relapsed or Refractory Myeloid Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02561988	Population
15	NCT03731260	Blueprint Medicines Corporation. 2024 Aug 7. 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/study/NCT03731260	Population
16	NCT04773782	Blueprint Medicines Corporation. 2024 Sep 23. ClinicalTrials.gov: A Study of Avapritinib in Pediatric Patients With Solid Tumors Dependent on KIT or PDGFRA Signaling. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04773782	Population
17	NCT04714086	Blueprint Medicines Corporation. 2024 Oct 24. ClinicalTrials.gov: Expanded Access Program for Avapritinib. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04714086	Studientyp
18	NCT04825574	Blueprint Medicines Corporation. 2024 Nov 26. ClinicalTrials.gov: Study for Patients Previously Treated in Avapritinib Clinical Trials. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04825574	Studientyp

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
19	NCT04908176	Blueprint Medicines Corporation. 2024 Dec 13. ClinicalTrials.gov: A Drug-drug Interaction Study of Avapritinib and Midazolam. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04908176	Intervention
20	NCT06748001	Blueprint Medicines Corporation. 2025 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Avapritinib Rollover Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06748001	Population
21	NCT03580655	Blueprint Medicines Corporation. 2025 Apr 30. 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/study/NCT03580655	Population
22	NCT06327685	Center and Research Institute HLMC. 2025 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Avapritinib With Decitabine in Patients With SM-AHN. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06327685	Population
23	NCT04927260	Centre LB. 2023 Dec 26. ClinicalTrials.gov: French Long Term Registry With Longitudinal Follow up of PDGFRA D842V-GIST Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04927260	Studientyp
24	NCT04116541	Centre LB. 2024 Dec 12. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Activity of Anti-cancer Treatments Targeting Tumor Molecular Alterations/characteristics in Advanced / Metastatic Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04116541	Studientyp
25	NCT02606097	Chang Gung MH. 2019 Mar 21. ClinicalTrials.gov: Regorafenib in GIST With Secondary C-KIT Exon 17 Mutation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02606097	Intervention
26	NCT06221683	Children's Hospital of Soochow University. 2024 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Clinical Study of Induction Therapy Options Based on Molecular Subtyping and MRD in Children and Adolescents With AML. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06221683	Population
27	NCT06316960	Children's Hospital of Soochow University. 2024 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Avapritinib in Relapsed or Refractory Pediatric CBF-AML With KIT Mutation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06316960	Population
28	NCT04254939	CStone P. 2023 Apr 27. ClinicalTrials.gov: A Study of CS3007 in Subjects With Gastrointestinal Stromal Tumor. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04254939	Studientyp
29	NCT05381753	CStone P. 2024 Nov 13. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Avapritinib in Chinese Patients With Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) in the Real World. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05381753	Studientyp
30	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/study/NCT04106024	Intervention

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
31	NCT06742281	CyanVac LLC. 2025 May 16. ClinicalTrials.gov: A Phase 2b, Randomized, Double-blind, Active-controlled Study of Single Dose CVXGA Intranasal COVID-19 Vaccine in Adults. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06742281	Population
32	NCT05734105	Deciphera Pharmaceuticals LLC. 2025 Sep 15. ClinicalTrials.gov: A Study of Ripretinib vs Sunitinib in Patients With Advanced GIST With Specific KIT Exon Mutations Who Were Previously Treated With Imatinib. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05734105	Intervention
33	NCT02927873	GlaxoSmithKline. 2021 Oct 28. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Safety, Reactogenicity and Immunogenicity of GSK Biologicals' RSV Investigational Vaccine Based on Viral Proteins Encoded by Chimpanzee-derived Adenovector (ChAd155-RSV) (GSK3389245A) in RSV-seropositive Infants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02927873	Population
34	NCT05229068	GlaxoSmithKline. 2022 Apr 7. ClinicalTrials.gov: A Study of Safety, Reactogenicity and Immune Response of the Repeat Vaccination Against RSV When Given to Female Participants of 18-49 Years of Age During Their Subsequent Uncomplicated Pregnancy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05229068	Population
35	NCT04605159	GlaxoSmithKline. 2025 Feb 20. ClinicalTrials.gov: A Phase III, Double-blind Study to Assess Safety and Efficacy of an RSV Maternal Unadjuvanted Vaccine, in Pregnant Women and Infants Born to Vaccinated Mothers. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04605159	Population
36	NCT05579418	Hamad Medical Corporation. 2022 Oct 13. ClinicalTrials.gov: The Safety and Long-Term Clinical Benefit of PCSK9i in STEMI Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05579418	Population
37	NCT02956395	Hospital Clinic of Barcelona. 2020 Jun 16. ClinicalTrials.gov: Implementation of Community-based Collaborative Management of Complex Chronic Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02956395	Population
38	NCT01602939	Hospital Virgen de la Salud. 2016 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Cladribine Plus Pegylated Interferon Alfa-2a in Systemic Mastocytosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01602939	Population
39	NCT05403541	Immunovant SG. 2024 Aug 7. ClinicalTrials.gov: Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Batoclimab as Induction and Maintenance Therapy in Adult Participants With Generalized Myasthenia Gravis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05403541	Population
40	NCT07032662	Immunovant SG. 2025 Jun 24. ClinicalTrials.gov: IMVT-1402 in Adult Participants With Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP). https://clinicaltrials.gov/study/NCT07032662	Population
41	NCT06783790	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2025 Jan 20. ClinicalTrials.gov: Avapritinib Combined With Azacitidine and Venetoclax in the Treatment of Relapsed AML After Allo-HSCT. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06783790	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss- grund
42	NCT07131059	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2025 Aug 20. ClinicalTrials.gov: MRD-positive AML Clinical Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT07131059	Population
43	NCT01662193	Isfahan University of Medical Sciences. 2012 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Effects of Vitamin D and Calcium Supplementation on Inflammatory Biomarkers and Adipocytokines in Diabetic Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01662193	Population
44	NCT04956692	Merck Sharp & Dohme LLC. 2024 Dec 3. ClinicalTrials.gov: Study of Pembrolizumab (MK-3475) Subcutaneous (SC) Versus Pembrolizumab Intravenous (IV) Administered With Platinum Doublet Chemotherapy in Participants With Metastatic Squamous or Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-A86). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04956692	Population
45	NCT03924869	Merck Sharp & Dohme LLC. 2025 Jun 10. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Unresected Stage I or II Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-867/KEYNOTE-867). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03924869	Population
46	NCT04624204	Merck Sharp & Dohme LLC. 2025 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Placebo-controlled, Study of Concurrent Chemoradiation Therapy With Pembrolizumab Followed by Pembrolizumab and Olaparib in Newly Diagnosed Treatment-Naïve Limited-Stage Small Cell Lung Cancer (LS-SCLC) (MK 7339-013/KEYLYNK-013). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04624204	Population
47	NCT06356311	Merck Sharp & Dohme LLC. 2025 Jul 28. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Sacituzumab Tirumotecan (MK-2870) in Advanced/Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma (MK-2870-015). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06356311	Population
48	NCT04738487	Merck Sharp & Dohme LLC. 2025 Aug 26. ClinicalTrials.gov: Coformulation of Pembrolizumab/Vibostolimab (MK-7684A) Versus Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy for Programmed Cell Death 1 Ligand 1 (PD-L1) Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-7684A-003, KEYVIBE-003). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04738487	Population
49	NCT06667700	Merck Sharp & Dohme LLC. 2025 Sep 10. ClinicalTrials.gov: A Clinical Study of Molnupiravir to Prevent Severe Illness From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in People Who Are High Risk (MK-4482-023). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06667700	Population
50	NCT05952856	Merck Sharp & Dohme LLC. 2025 Sep 10. ClinicalTrials.gov: A Study of Enlicotide Decanoate (MK-0616 Oral PCSK9 Inhibitor) in Adults With Hypercholesterolemia (MK-0616-013) CORALreef Lipids. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05952856	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss- grund
51	NCT06052059	Merck Sharp & Dohme LLC. 2025 Sep 10. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Tulisokibart (MK-7240) in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (MK-7240-001). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06052059	Population
52	NCT06008756	Merck Sharp & Dohme LLC. 2025 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Enlicitide Decanoate (MK-0616 Oral PCSK9 Inhibitor) Cardiovascular Outcomes Study (MK-0616-015) CORALreef Outcomes. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06008756	Population
53	NCT03486873	Merck Sharp & Dohme LLC. 2025 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Long-term Safety and Efficacy Extension Study for Participants With Advanced Tumors Who Are Currently on Treatment or in Follow-up in a Pembrolizumab (MK-3475) Study (MK-3475-587/KEYNOTE-587). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03486873	Intervention
54	NCT06492291	Merck Sharp & Dohme LLC. 2025 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Open-label Extension Study of Enlicitide Decanoate (MK-0616/Enlicitide Oral PCSK9 Inhibitor) in Adults With Hypercholesterolemia (MK-0616-019) CORALreef Extension. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06492291	Population
55	NCT06077760	Merck Sharp & Dohme LLC. 2025 Sep 11. ClinicalTrials.gov: A Study of Intismeran Autogene (V940) Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo Plus Pembrolizumab in Participants With Non-small Cell Lung Cancer (V940-002). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06077760	Population
56	NCT04927065	ModernaTX I. 2025 Feb 28. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Immunogenicity and Safety of mRNA Vaccine Boosters for SARS-CoV-2 (COVID-19) Variants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04927065	Population
57	NCT00039494	National Cancer Institute (. 2013 Aug 2. ClinicalTrials.gov: Erlotinib and Temozolomide With Radiation Therapy in Treating Patients With Glioblastoma Multiforme or Other Brain Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00039494	Population
58	NCT02791087	National Heart Centre. 2019 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Investigation of the Role of Hemodynamics in Re-stenosis of CABG Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02791087	Population
59	NCT04518410	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2024 Aug 2. ClinicalTrials.gov: ACTIV-2: A Study for Outpatients With COVID-19. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04518410	Population
60	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/study/NCT01227746	Intervention
61	NCT03978312	Nottingham University Hospitals NHS Trust. 2023 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Nutrition Health Literacy of Cancer Patients and Their Support Networks. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03978312	Studientyp

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss- grund
62	NCT00340834	Novartis. 2017 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis With Optional Extension Phase. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00340834	Population
63	NCT01855945	Novartis V. 2016 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Safety and Immunogenicity of Three Dosage Levels of Swine Influenza Vaccine in Children Ages 3 to <9 Years, Adolescents 9 to <18 Years, Adults 18 to <65 Years and Elderly 65 Years and Older. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01855945	Population
64	NCT01928472	Novartis V. 2019 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Dose-finding Study of Four Dosage Levels of an H7N9 Influenza Vaccine in Adults Between Ages of 18 Years and 65 Years. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01928472	Population
65	NCT06772233	Peking University. 2025 Jul 31. ClinicalTrials.gov: A Study of Regorafenib Combined With Envafolelimab for Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors With Kit Gene Exon 17 Mutation That Failed Standard Treatment. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06772233	Intervention
66	NCT03056599	Presage B. 2021 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Precise Local Injection of Anti-cancer Drugs Using Presage's CIVO Device in Soft Tissue Sarcoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03056599	Population
67	NCT01543113	Rennes University Hospital. 2023 May 24. ClinicalTrials.gov: cKIT, BRAF/NRAS Mutations in Advanced Melanoma : Clinical Outcome in Response to Tyrosine-kinase Inhibitors - KitMel Project. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01543113	Population
68	NCT06765915	Ruijin H. 2025 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Avapritinib Maintenance for AML With KIT Mutations. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06765915	Population
69	NCT04825223	Sanofi P. 2024 Aug 27. ClinicalTrials.gov: Study of a Novel Multicomponent Meningococcal Group B Vaccine When Given Alone or With Other Licensed Vaccines in Adults, Adolescents, Toddlers and Infants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04825223	Population
70	NCT05821738	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2023 May 9. ClinicalTrials.gov: Avapritinib in CBF-AML With KIT Mutations. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05821738	Population
71	NCT07028073	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2025 Jun 19. ClinicalTrials.gov: A New Treatment of Newly Diagnosed KIT Mutation CBF-Acute Myeloid Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT07028073	Population
72	NCT03734445	Universidad Autonoma del Estado de Mexico. 2019 Oct 1. ClinicalTrials.gov: Effect of Vitamin C, D and Zinc Supplementation on the Immune and Inflammatory Process in Type 2 Diabetic Subjects. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03734445	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss- grund
73	NCT04471961	University Hospital M. 2025 Jan 20. ClinicalTrials.gov: Analyse of Tumour and Constitutional DNA for the Study of the Determinism in Child Neoplasia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04471961	Population
74	NCT05268302	University of Maryland B. 2025 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Dengue 4 Human Infection Model (Dengue CVD 11000). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05268302	Population
75	NCT05366816	University of Miami. 2025 Sep 9. ClinicalTrials.gov: ctDNA-Guided Sunitinib And Regorafenib Therapy for GIST. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05366816	Intervention
76	NCT00483366	University of Nebraska. 2024 Sep 23. ClinicalTrials.gov: Imatinib Mesylate, Gemcitabine, and Capecitabine in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00483366	Intervention
77	NCT04922320	VA Office of Research and Development. 2025 Aug 7. ClinicalTrials.gov: Effect of Patient Priorities Care Implementation in Older Veterans With Multiple Chronic Conditions. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04922320	Population
78	NCT05524467	Vifor (International) Inc.. 2024 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Cross-sectional Study to Assess Prevalence and Burden of CKD-associated Pruritus in Haemodialysis Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05524467	Population
79	NCT03018574	Xijing H. 2018 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Candidate Gene Screening for Attention Deficit/Hyperactive Disorder (ADHD). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03018574	Population
80	NCT05464875	Xinhua Zhang MD. 2025 Feb 26. ClinicalTrials.gov: A Multicenter Study of Avapritinib Efficacy and Safety of Metastatic or Unresectable Gastrointestinal Stromal Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05464875	Studientyp
81	NCT05461664	Xinhua Zhang MD. 2025 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Avapritinib in the Treatment of Unresectable or Recurrent Metastatic GIST Non-exon18 Mutations of PDGFRA. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05461664	Studientyp
82	NCT03447340	Yale University. 2023 Oct 6. ClinicalTrials.gov: Nepal Pioneer Worksite Intervention Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03447340	Population
EU Clinical Trials Register			
83	2013-004278-88	.Hoffmann-La Roche Ltd. 2014 Jun 19. ClinicalTrialsRegister.eu: PHASE III, DOUBLE BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF ETROLIZUMAB DURING INDUCTION AND MayNTENANCE IN PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE ACTIVE ULCERATIVE COLIT.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004278-88	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
84	2018-001416-30	.Hoffmann-La Roche Ltd. 2018 Dec 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BALOXAVIR MARBOXIL IN COMBINATION WITH STANDARD-OF-CARE NEURAMINIDASE INHIBITOR IN.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001416-30	Population
85	2009-013088-20	Allergan Ltd. 2009 Sep 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Safety and Efficacy of a Single Treatment of BOTOX® (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex Fol.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013088-20	Population
86	2009-014696-52	AMAG Pharma USA Inc.. 2009 Dec 31. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 3B, MULTI-CENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF HYDROXYPROGESTERONE CAPROATE INJECTION, 250 MG/ML, VERSUS VEHICLE FOR THE PREVENTION OF PRETERM BIRTH IN WOMEN WITH A PREVIOUS SINGLETON .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014696-52	Population
87	2020-004214-35	Assistance Publique H ⁺ Apitaux de Paris. 2021 Mar 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Amélioration des taux de Naissance après ICSI, par le cpFT. Etude multicentrique prospective randomisée. « FERTICSI » https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004214-35	Population
88	2019-003706-27	AstraZeneca AB. 2020 Feb 14. ClinicalTrialsRegister.eu: SERENA-2: A Randomised, Open-Label, Parallel-Group, Multicentre Phase 2 Study Comparing the Efficacy and Safety of Oral AZD9833 versus Fulvestrant in Women with Advanced ER-Positive HER2-Negative B.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003706-27	Population
89	2020-004356-16	AstraZeneca AB. 2020 Nov 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study in Adults to Determine the Safety and Efficacy of AZD7442, a Combination Product of Two Monoclonal Antibodies (AZD8895 a.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004356-16	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss- grund
90	2020-004719-28	AstraZeneca AB. 2020 Nov 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study in Adults to Determine the Safety and Efficacy of AZD7442, a Combination Product of Two Monoclonal Antibodies (AZD8895 a.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004719-28	Population
91	2021-006056-13	AstraZeneca AB. 2022 Jul 26. ClinicalTrialsRegister.eu: Open-Label, Uncontrolled, Single dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of AZD7442 in Pediatric Participants Aged \geq 29 weeks Gestational Age to < 18 years. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006056-13	Population
92	2025-000141-10	Bavarian NA. 2025 Jun 2. ClinicalTrialsRegister.eu: EBSI-CV-317-006: A Phase 3 Global, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Safety and Immunogenicity Study of CHIKV VLP Vaccine in Children 2 to <12 Years of Age. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2025-000141-10	Population
93	2014-005477-37	Baxalta IG. 2016 Jan 26. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 3, prospective, randomized, multi-center clinical study comparing the safety and efficacy of BAX 855 following PK-guided prophylaxis targeting two different FVIII trough levels in subjects wi.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005477-37	Population
94	2015-005535-40	Baxter Healthcare Corporation. 2016 Jul 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomised Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fibrin Sealant, Vapour Heated, Solvent/Detergent Treated (FS VH S/D 500 s-apr) Compared to DuraSeal Dural Sealant as an Adjunct .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005535-40	Population
95	2020-005751-21	Blueprint Medicine. 2021 Apr 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Open-Label Extension Study to Evaluate the Safety of Long-Term Treatment with Avapritinib for Patients Previously Involved in an Avapritinib Study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005751-21	Studientyp
96	2017-003497-14	Blueprint Medicines Corporation. 2018 Apr 23. ClinicalTrialsRegister.eu: 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). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003497-14	Vergleichs- therapie

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss- grund
97	2017-004836-13	Blueprint Medicines Corporation. 2018 Dec 29. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Avapritinib (BLU-285), A Selective KIT Mutation-targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients with Advanced Systemic Ma.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004836-13	Population
98	2018-000588-99	Blueprint Medicines Corporation. 2019 Mar 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A 3-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Avapritinib (BLU-285), a Selective KIT Mutation-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, in Indole.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000588-99	Population
99	2022-001535-87	Blueprint Medicines Corporation. 2023 Feb 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2, open-label, 2-arm study evaluating BLU-263 as monotherapy and in combination with azacitidine, in patients with KIT altered hematologic malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001535-87	Population
100	2020-005234-15	Blueprint Medicines Corporation. . ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2, Single-arm Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of Avapritinib in Pediatric Patients with Solid Tumors Dependent on KIT or PDGFRA Signaling. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005234-15	Population
101	2018-001054-96	Bone Therapeutics SA. 2020 Mar 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase IIb, Placebo-Controlled, Randomized, Double-blind, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of Allogeneic Osteoblastic Cells (ALLOB) Single Implantation in Tibial Fracture. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001054-96	Population
102	2014-003626-40	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2016 Jul 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003626-40	Population
103	2017-001725-40	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2017 Oct 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1b/2 Study of BMS-813160 in Combination with Chemotherapy or Nivolumab in Patients with Advanced Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001725-40	Intervention

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
104	2012-001700-37	Celladon Corporation. 2012 Oct 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2b, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational, Multicenter, Randomized Study Evaluating the Safety and Efficacy of Intracoronary Administration of MYDICAL TM (AAV1/SERCA2a) in Subjects .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001700-37	Population
105	2009-016197-33	Celltrion I. 2010 Feb 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Double-blind, Randomised, Parallel Group, Phase III Study to Demonstrate Equivalent Efficacy and Comparable Safety of CT-P6 and Herceptin, Both in Combination with Paclitaxel, in Patients with Me.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016197-33	Population
106	2022-002336-31	CELLTRION I. 2022 Oct 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Active-Controlled, Double-Blind, Phase 3 Study to Compare Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of CT-P17 with Humira in Patients with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002336-31	Population
107	2010-023688-16	CESAR Central European Society for Anticancer Drug Research-EWIV. 2011 Jan 27. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Randomized, Parallel Group Study of Patients Treated with Paclitaxel with Standard Dosing versus Pharmacokinetic Guided Dose Adjustment in Patients with Advanced NSCLC. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023688-16	Population
108	2009-014980-38	CHU dLg. 2010 Jul 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Co-transplantation of mesenchymal stem cells and HLA-mismatched allogeneic hematopoietic cells after reduced-intensity conditioning: a phase II randomized double-blind study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014980-38	Population
109	2019-004839-23	Curis I. 2023 Feb 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2a, Open-Label Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Orally Administered CA-4948(IRAK4i) as a Monotherapy in patients with Acute Myelogenous Leukemia or Myelodysplastic Syndrome a.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004839-23	Population
110	2013-002244-86	Dompé s.p.a. 2013 Jul 11. ClinicalTrialsRegister.eu: Effect of reparixin on long-term outcomes after pancreatic islet transplantation in type 1 diabetes mellitus patients. A non-interventional, monocentre study to extend up to 3 years the follow-up .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002244-86	Population
111	2020-002966-15	Dompe f. 2021 Feb 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 400 mg twice a day oral ladarixin in patients with new-onset type 1 diabetes and pres.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002966-15	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss- grund
112	2005-004630-41	Eli Lilly and Company. 2006 Apr 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Clinical Study to Investigate the Prevention of Relapse in Lymphoma Using Daily Enzastaurin. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004630-41	Population
113	2004-002714-11	European Organisation for research and treatment of Cancer. 2005 Jun 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Primary chemotherapy with temozolomide vs. radiotherapy in patients with low grade gliomas after stratification for genetic 1p loss: a phase III study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002714-11	Population
114	2018-002553-30	European Organisation for research and treatment of Cancer. 2018 Nov 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II study of Adjuvant PALbociclib as an Alternative to CHemotherapy in Elderly patientS with high-risk ER+/HER2- early breast cance (APPALACHES). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002553-30	Population
115	2020-005429-10	European Organisation for Research and Treatment of Cancer EORTC. 2022 Mar 28. ClinicalTrialsRegister.eu: Romiplostim for thrombocytopenia induced by lomustine at first progression of MGMT promoter-methylated glioblastoma: a randomized phase II open label multicenter study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005429-10	Population
116	2015-002323-25	Finnish Breast Cancer Group. 2015 Jun 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized phase III study comparing trastuzumab, pertuzumab plus docetaxel (TPD) followed by 3 cycles of chemotherapy to the current standard regimen as the treatments of early HER2-positive bre.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002323-25	Population
117	2015-001048-12	GEIS (Grupo Español de Investigación en Sarcomas). 2015 Oct 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	Intervention
118	2020-001355-40	GlaxoSmithKline B. 2021 Feb 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled multi-country study to demonstrate efficacy of a single dose of unadjuvanted RSV Maternal vaccine, administered IM to pregnant women 18 to .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001355-40	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
119	2021-003586-35	GlaxoSmithKline Biologicals SA. 2022 Jan 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/II, observer-blind, randomised, placebo controlled, multi-country study to evaluate reactogenicity, safety, immune response, and efficacy of an HSV-targeted immunotherapy in healthy parti.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003586-35	Population
120	2021-006215-29	GlaxoSmithKline Biologicals SA. 2022 Mar 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/II, observer-blind, randomised, placebo-controlled study to assess safety, immunogenicity and efficacy of GSK S. aureus candidate vaccine when administered to healthy adults (dose-escalat.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006215-29	Population
121	2017-001150-33	GlaxoSmithKline Research & Development Limited. 2018 May 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase IV, 12-week, randomised, double-blind, triple dummy study to compare single inhaler triple therapy, fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI) with multiple inhaler therapy (b.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001150-33	Population
122	2017-001149-28	GlaxoSmithKline Research & Development Limited. 2018 Aug 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase IV, 12-week, randomised, double-blind, triple dummy study to compare single inhaler triple therapy, fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI) with multiple inhaler therapy (b.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001149-28	Population
123	2004-004193-91	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2005 Mar 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A 12-Week, Parallel-Group, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter, Dose Ranging Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of GW823093 (2.5mg, 7.5mg, 15mg, 30mg and .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004193-91	Population
124	2019-003369-16	GW Research Ltd.. 2020 Jun 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-blind, Parallel-group Trial to Investigate the Safety and Efficacy of GWP42003-P Versus Placebo as Adjunctive Therapy in Participants with Schizophrenia Experiencing Inadequate.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003369-16	Population
125	2014-002544-40	Hôpitaux Univ. 2014 Oct 29. ClinicalTrialsRegister.eu: THE TREATMENT OF HYPERTENSION ASSOCIATED WITH SEVERE PREECLAMPSIA. A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OF URAPIDIL VERSUS NICARDIPINE. The URANIC trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002544-40	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
126	2012-002009-23	Hexal AG. 2016 Jan 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, double-blind, parallel-group Phase III study to demonstrate equivalent efficacy and to compare safety and immunogenicity of GP2015 and Enbrel® (EU-authorized) in patients with moderat.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002009-23	Population
127	2013-005619-28	Hospices Civils dL. 2014 Jul 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Influence of lipid emulsions for parenteral nutrition on the fonctional state of cutaneous barrier. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005619-28	Population
128	2012-000797-35	Hospital Virgen de la Salud TS. 2013 May 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
129	2020-000158-88	Hutchison MediPharma Limited. 2020 Jul 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Global, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Fruquintinib Plus Best Supportive Care to Placebo Plus Best Supportive Care in Patients wit.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000158-88	Population
130	2010-023184-18	Inserm. 2012 Jan 25. ClinicalTrialsRegister.eu: PRE clinical mutation CARriers from families with Dilated cardiomyopathy and ACE inhibitors (PRECARDIA-INHERITANCE study) Preventive effect of ACE inhibitor (perindopril) on the onset or progres.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023184-18	Population
131	2019-002481-13	Institut de Recherches Internationales Servier (. 2020 Oct 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of AG-881 in Subjects With Residual or Recurrent Grade 2 Glioma With an IDH1 or IDH2 Mutation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002481-13	Population
132	2022-002571-11	Institut MM. 2022 Nov 25. ClinicalTrialsRegister.eu: EvaluationN of High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) Hemi-ablation and short-term AndrogeN deprivation therapy Combination to Enhance prostate control for intermediate risk localized prostate can.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002571-11	Population
133	2017-000760-15	Iovance Biotherapeutics I. 2017 Nov 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN 144) for Treatment of Patients with Metastatic Melanoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000760-15	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss- grund
134	2018-001608-12	Iovance Biotherapeutics I. 2019 Jun 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Multicenter Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-144 or LN-145) in Patients with Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001608-12	Population
135	2020-000657-27	Janssen Vaccines & Prevention. 2020 Jul 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Observer-blind, First-in-Human Phase 1/2a Study to Evaluate the Safety, Reactogenicity and Immunogenicity of Three Different Doses of VAC52416 (ExPEC10V) in Adults Aged 60 to 85 Years.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000657-27	Population
136	2020-001483-28	Janssen Vaccines & Prevention. 2020 Jul 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 1/2a Study to Evaluate the Safety, Reactogenicity, and Immunogenicity of Ad26COVS1 in Adults Aged 18 to 55 Years Inclusive and Adults Aged 65 Ye.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001483-28	Population
137	2020-005720-11	Janssen Vaccines & Prevention. 2021 Apr 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Observer-blind, Phase 2 Study to Evaluate the Safety, Reactogenicity, and Immunogenicity of Different Dose Levels of Ad26.COV2.S Administered as a One- or Two-dose Regimen in Healthy .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005720-11	Population
138	2008-004802-14	Klinikum Grosshadern Medical Center UoM. 2011 Nov 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized two-armed open study on the adjuvant therapy in patients with R0/R1 resected pancreatic carcinoma with Gemcitabine plus Capecitabine (Arm GC) vs. Gemcitabine plus Cisplatin with region.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004802-14	Population
139	2017-004409-42	Lupin Limited (Biotechnology Division). 2020 Nov 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A Global, Phase III, Double Blind, Randomized Controlled Study to Compare the Efficacy, Safety & Immunogenicity of LUBT010 with Lucentis® in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004409-42	Population
140	2005-005127-34	Merck & Co.Inc.. 2006 Mar 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Antiretroviral Activity of MK-0518 in Combination With an Optimized Background Therapy (OBT), Versus Opt.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005127-34	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
141	2018-004843-22	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2020 Feb 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Etoposide/Platinum (Cisplatin or Carboplatin) Followed by Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in the First-line Treatment of Part.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004843-22	Population
142	2016-004408-76	Merck Sharp & Dohme LLC. 2017 Aug 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, Randomized, Double-blind, Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy (XP or FP) versus Placebo plus Chemotherapy (XP or FP) as Neoadjuvant/Adjuvant Treatment for Subje.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004408-76	Population
143	2018-000224-34	Merck Sharp & Dohme LLC. 2018 Sep 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000224-34	Population
144	2021-001009-56	Merck Sharp & Dohme LLC. 2021 Oct 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Open-label, Phase 2 Basket Study of MK-7684A, a Coformation of Vibostolimab (MK-7684) with Pembrolizumab (MK-3475), With or Without Other Anticancer Therapies in Participants with Se.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001009-56	Intervention
145	2018-001207-37	Miquel P. 2019 Apr 26. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase IV-III Clinical Trial, randomized, controlled, open and multicentric, with parallel groups, to evaluate the efficacy of Cloxacillin and fosfomycin combination versus Cloxacillin monotherapy i.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001207-37	Population
146	2016-001204-39	Moberg Pharma AB p. 2016 Sep 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A multi-centre, randomized, two-armed, parallel group and evaluator-blinded study of efficacy and safety of topical MOB015B in the treatment of mild to moderate distal subungual onychomycosis (DSO). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001204-39	Population
147	2021-000281-15	ModernaTX I. 2023 Sep 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2/3, Three-Part, Open-Label, Dose-Escalation, Age De-escalation and Randomized, Observer-Blind, Placebo-Controlled Expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Reactogenicity, and .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000281-15	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss- grund
148	2014-001270-33	Národný onkologický ústav. 2015 Jul 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A treatment strategy of the Use of 1st line Chemotherapy in Patients with Poor-Prognosis Disseminated Non-Seminomatous Germ Cell Tumors based on tumor marker decline: A Phase II Trial of paclitaxel.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001270-33	Population
149	2014-003527-22	Novartis Farmacéutica, SA. 2015 Apr 30. ClinicalTrialsRegister.eu: An open label, multi-center, Phase IV roll-over protocol for patients who have completed a prior global Novartis or Incyte sponsored ruxolitinib (INC424) study and are judged by the investigator to.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003527-22	Population
150	2020-003284-25	Novartis Pharma AG. 2021 Feb 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 interventional, multicenter, randomized open-label study to determine the effective and tolerable dose of KAF156 and Lumefantrine Solid Dispersion Formulation in combination, given once d.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003284-25	Population
151	2009-015514-21	Novartis Pharma Services. 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®« versus dacarbazine (DTIC) in the treatm.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015514-21	Population
152	2012-002298-69	Novartis Pharma Services. 2013 Jan 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multi-Center, Randomized, Double Blind, Placebo and Active-Controlled study with exploratory dose-ranging, to investigate the efficacy and safety of 16 weeks treatment with subcutaneous QGE031 in.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002298-69	Population
153	2011-005173-23	Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH. 2012 Mar 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, Multicenter, Observer-blind, Safety and Immunogenicity Study of Rabies Vaccine and Japanese Encephalitis Vaccine Administered Concomitantly and/or Separately According to 1 of 2 Differ.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005173-23	Population
154	2021-006052-14	PFIZER INC. 2022 May 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, 2-arm, phase 3 study of elranatamab (PF-06863135) versus lenalidomide in patients with newly diagnosed multiple myeloma who are minimal residual disease-positive after undergoing auto.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006052-14	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss- grund
155	2017-002742-68	Pfizer Inc.. 2018 Apr 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Prospective, Randomized, Multicenter, Open-Label, Central Assessor-Blinded, Parallel Group, Comparative Study to Determine the Efficacy, Safety and Tolerability of Aztreonam-Avibactam (AT.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002742-68	Population
156	2009-016601-42	PIERRE FABRE MEDI. 2010 Feb 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II multicentric study in adults with acute myelogenous leukaemia (AML) in first complete remission (CR1) using IV BuCy2 in a once daily Bu regimen targeting a narrow therapeutic window prio.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016601-42	Population
157	2014-004513-90	Radboud UMC. 2015 Mar 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Optimizing abiraterone (Zytiga®) therapy by exploring the relation between an early biomarker - drug exposure - as a predictor for drug response in patients with mCRPC (OPTIMUM - STUDY). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004513-90	Population
158	2019-003298-24	Regeneron Pharmaceuticals I. 2020 Jun 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2 Study of REGN4018 (A MUC16xCD3 Bispecific Antibody) Administered Alone or in Combination with Cemiplimab in Patients with Recurrent Ovarian Cancer or Other Recurrent MUC16+ Cancers. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003298-24	Population
159	2016-003678-42	RIVM. 2017 Sep 1. ClinicalTrialsRegister.eu: Immunological effects of an acellular pertussis booster vaccination in children, young adults and elderly with different immunisation background. An international study in Finland, the Netherlands.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003678-42	Population
160	2008-001847-20	Roche Ltd FH. 2008 Oct 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Estudio aleatorizado, controlado con placebo, para evaluar la seguridad y eficacia de añadir tocilizumab (TCZ) a metotrexato (MTX) frente al cambio a TCZ (controlado con placebo), con la posibilidad... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001847-20	Population
161	2011-002168-26	Roche Mg. 2012 Jan 5. ClinicalTrialsRegister.eu: OPEN LABEL STUDY OF ERLOTINIB (TARCEVA®) 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

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
162	2022-000695-19	Samsung Bioepis Co. L. 2022 Jul 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase IV, Randomised, Double-blind, Parallel-group, Multiple-dose, Active Comparator, Multicentre Clinical Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Immunogenicity of SB5 Vers.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000695-19	Population
163	2022-000099-20	Sanofi P. 2022 Jul 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase IIIb randomized open-label study of nirsevimab (versus no intervention) in preventing hospitalizations due to respiratory syncytial virus in infants (HARMONIE). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000099-20	Population
164	2020-003370-41	Sanofi Pasteur Inc.. 2021 Aug 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Immunogenicity and Safety of SARS-CoV-2 Recombinant Protein Vaccines with AS03 Adjuvant in Adults 18 Years of Age and Older as a Primary Series and Immunogenicity and Safety of a Booster Dose of SA.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003370-41	Population
165	2021-003070-31	Sanofi Pasteur Inc.. 2022 Jan 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Safety and Immunogenicity of an Investigational Multicomponent Meningococcal Group B Vaccine in Adults, Adolescents, Toddlers, and Infants. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003070-31	Population
166	2008-005594-35	Sart-Tilman CHU. 2009 Oct 28. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized double-blind study of mesenchymal stem cells (MSC) in patients undergoing matched unrelated allogeneic bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation- A European multicentre s.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005594-35	Population
167	2015-002973-39	Seqirus UK Limited. 2015 Sep 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, Randomized, Observer Blind, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Immunogenicity of Repeated Exposure to Either the Same or Alternate Type of Vaccine, Adjuvanted or Non-adjuvant.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002973-39	Population
168	2015-000728-27	Seqirus UK Limited. 2015 Sep 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, Randomized, Observer-Blind, Controlled, Multicenter Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Immunogenicity of an MF59-Adjuvanted Quadrivalent Influenza Vaccine Compared to .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000728-27	Population
169	2019-003029-83	Service de Neurologie CLg. 2020 Dec 3. ClinicalTrialsRegister.eu: Assessment of changes in regional brain synaptic density in patients with Obstructive Sleep Apnea (OSA) measured by positron emission tomography and 18F-UCB-H. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003029-83	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
170	2019-002973-77	Service de Neurologie CLg. 2020 Dec 3. ClinicalTrialsRegister.eu: Multimodal quantification of cortical microstructure and synaptic density in MS patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002973-77	Population
171	2009-011541-24	Teva Pharmaceutical Industries Ltd. 2009 Oct 9. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Multi-Center, Follow-Up Study Designed to Evaluate the Long-Term Effects of Rasagiline in Parkinson's Disease Subjects who Participated in the ADAGIO Study . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011541-24	Population
172	2013-002073-22	The Christie NHS Foundation. 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
173	2021-002210-13	The department of cardiac tavsOUH. 2022 Jan 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Post-Operative Atrial Fibrillation after Surgical Aortic Valve Replacement and the influence of HMG-CoA reductase inhibitors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002210-13	Population
174	2021-000824-36	Unicyte AG. 2021 Dec 9. ClinicalTrialsRegister.eu: An open-label, controlled, multi-site, Phase I clinical trial to assess the ureagenesis capacity in newborns and infants up to the age of 12 months with neonatal and infantile onset of urea cycle d.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000824-36	Population
175	2022-000933-18	Unicyte AG. . ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Non-controlled, Multi-center, Phase 2 Study to Assess the Efficacy and Safety of Allogeneic Human Liver Stem Cells (HLSCs) in the Treatment of Pediatric Patients with Early-onset Ure.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000933-18	Population
176	2021-000613-16	Charité – Universitätsmedizin Berlin. 2021 Nov 26. ClinicalTrialsRegister.eu: CCR1 antagonist treatment in patients hospitalized with COVID-19 A multi-centric, randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical phase II trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000613-16	Population
177	2016-001718-31	University of Oxford C. 2016 Aug 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/IIa clinical trial to assess the safety, immunogenicity and efficacy of the blood-stage Plasmodium falciparum malaria vaccine candidate RH5.1/AS01. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001718-31	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
178	2021-004257-24	Uniwersytet M. 2022 Sep 5. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicentre Evaluation of Clinical Applications of Innovative PET/MRI with a 68Ga-PSMA-11 Radiotracer when Planning a Personalised Therapy in Prostate Cancer Patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004257-24	Population
179	2018-004652-38	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2020 Jan 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004652-38	Population
180	2017-004065-27	vTv THERAPEUTICS LLC. 2018 Mar 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Open Label Extension Study For Continued Safety And Efficacy Evaluation Of Azeliragon In Patients With Mild Alzheimer's Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004065-27	Population
181	2005-004230-40	Wyeth Pharmaceuticals Inc.. 2006 Feb 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2 Study of SKI-606 in Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004230-40	Population
<i>Clinical Trials Information System (CTIS)</i>			
182	2024-512585-34-00	Blueprint Medicines Corp.. 2025 May 16. Clinical Trials Information System (CTIS): A 3-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Avapritinib (BLU 285), a Selective KIT Mutation-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, in Indolent and Smoldering Systemic Mastocytosis with Symptoms Inadequately Controlled with Standard Therapy. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-512585-34-00?lang=en	Population
183	2023-508617-16-00	Blueprint Medicines Corp.. 2025 Jun 22. Clinical Trials Information System (CTIS): A Phase 1/2, Single-arm Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of Avapritinib in Pediatric Patients with Solid Tumors Dependent on KIT or PDGFRA Signaling. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508617-16-00?lang=en	Population
184	2024-514969-18-00	Blueprint Medicines Corp.. 2024 Oct 11. Clinical Trials Information System (CTIS): An Open-label, Multicenter, Rollover Study in Patients Who Participated in an Avapritinib Clinical Study. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-514969-18-00?lang=en	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
185	2023-510567-35-00	Centre LB. 2025 Aug 21. Clinical Trials Information System (CTIS): MegaMOST - A multicenter, open-label, biology driven, Phase II study evaluating the activity of anti-cancer treatments targeting tumor molecular alterations/characteristics in advanced / metastatic tumors. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-510567-35-00?lang=en	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
186	NCT04771520	Anderson Cancer Center. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: Avapritinib for the Treatment of KIT or PDGFRA Mutation-Positive Locally Advanced or Metastatic Malignant Solid Tumors. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04771520	Studientyp
187	NCT06087263	Anderson Cancer Center. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy of Regorafenib in Specific GIST Mutation Subsets (KIT Exon 17, 18, or 14 Mutation and SDHB Deficient GIST) in the Post-imatinib Second-line Setting. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06087263	Intervention
188	NL-OMON50464	Blueprint Medicine. 2024 Apr 23. WHO ICTRP: A Phase 1 Study of BLU-285 in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) and other Relapsed and Refractory Solid Tumors. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON50464	Studientyp
189	EUCTR2020-005751-21-FR	Blueprint Medicine. 2024 May 21. WHO ICTRP: Clinical Trial Extension Study with Avapritinib for Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005751-21-FR	Studientyp
190	CTIS2024-514969-18-00	Blueprint Medicines Corp.. 2025 Apr 29. WHO ICTRP: A rollover study of avapritinib (also called BLU-285) in adults Who Participated in a Previous Avapritinib Study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-514969-18-00	Population
191	CTIS2024-512585-34-00	Blueprint Medicines Corp.. 2025 Sep 1. WHO ICTRP: A Study of Avapritinib in Patients with Indolent and Systemic Mastocytosis. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-512585-34-00	Population
192	CTIS2023-508617-16-00	Blueprint Medicines Corp.. 2025 Sep 1. WHO ICTRP: A Study of Avapritinib in Pediatric Patients With Solid Tumors Dependent on KIT or PDGFRA Signaling. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-508617-16-00	Population
193	EUCTR2017-004836-13-GB	Blueprint Medicines Corporation. 2020 Oct 26. WHO ICTRP: A Study of Avapritinib in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004836-13-GB	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss- grund
194	EUCTR2018-000588-99-GB	Blueprint Medicines Corporation. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: A Study of Avapritinib in Patients with Indolent and Smoldering Systemic Mastocytosis. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000588-99-GB	Population
195	NCT03465722	Blueprint Medicines Corporation. 2020 Dec 12. WHO ICTRP: (VOYAGER) Study of Avapritinib vs Regorafenib in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic GIST. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03465722	Vergleichs- therapie
196	NCT03862885	Blueprint Medicines Corporation. 2020 Dec 12. WHO ICTRP: Early Access Program (EAP) for Avapritinib in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic GIST. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03862885	Studientyp
197	NCT02508532	Blueprint Medicines Corporation. 2021 Jul 12. WHO ICTRP: (NAVIGATOR) Study of BLU-285 in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) and Other Relapsed and Refractory Solid Tumors. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02508532	Studientyp
198	NCT04695431	Blueprint Medicines Corporation. 2021 Aug 10. WHO ICTRP: Retrospective Study Assessing the Effect of Avapritinib Versus Best Available Therapy in Patients With AdvSM. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04695431	Population
199	NCT02561988	Blueprint Medicines Corporation. 2023 Mar 27. WHO ICTRP: (EXPLORER) Study of BLU-285 in Patients With Advanced Systemic Mastocytosis (AdvSM) and Relapsed or Refractory Myeloid Malignancies. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02561988	Population
200	NCT04825574	Blueprint Medicines Corporation. 2023 Aug 21. WHO ICTRP: Study for Patients Previously Treated in Avapritinib Clinical Trials. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04825574	Studientyp
201	NCT04714086	Blueprint Medicines Corporation. 2024 Nov 4. WHO ICTRP: Expanded Access Program for Avapritinib. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04714086	Studientyp
202	NCT04908176	Blueprint Medicines Corporation. 2025 Jan 6. WHO ICTRP: A Drug-drug Interaction Study of Avapritinib and Midazolam. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04908176	Intervention
203	NCT06748001	Blueprint Medicines Corporation. 2025 Apr 21. WHO ICTRP: Avapritinib Rollover Study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06748001	Population
204	EUCTR2020-005234-15-AT	Blueprint Medicines Corporation. 2025 May 26. WHO ICTRP: A Study of Avapritinib in Pediatric Patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005234-15-AT	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss- grund
205	NL-OMON48964	Blueprint Medicines Corporation. 2025 Aug 18. WHO ICTRP: 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). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON48964	Vergleichs- therapie
206	NCT03580655	Blueprint Medicines Corporation. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: (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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03580655	Population
207	NL-OMON52372	Blueprint Medicines Corporation. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: A 3-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Avapritinib (BLU-285), a Selective KIT Mutation-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, in Indolent and Smoldering Systemic Mastocytosis with Symptoms Inadequately Controlled with Standard Therapy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52372	Population
208	NCT06327685	Center and Research Institute. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: Avapritinib With Decitabine in Patients With SM-AHN. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06327685	Population
209	EUCTR2019-001494-88-FR	Centre Léon Bérard. 2024 Sep 23. WHO ICTRP: Clinical trial evaluating the value of treatment with therapy specifically targeting the molecular alterations identified in the tumor of patients with advanced or metastatic cancer. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001494-88-FR	Studientyp
210	NCT04927260	Centre LB. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: French Long Term Registry With Longitudinal Follow up of PDGFRA D842V-GIST Patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04927260	Studientyp
211	NCT02606097	Chang Gung MH. 2020 Dec 12. WHO ICTRP: Regorafenib in GIST With Secondary C-KIT Exon 17 Mutation. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02606097	Intervention
212	NCT06221683	Children's Hospital of Soochow University. 2024 Sep 2. WHO ICTRP: Clinical Study of Induction Therapy Options Based on Molecular Subtyping and MRD in Children and Adolescents With AML. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06221683	Population
213	NCT06316960	Children's Hospital of Soochow University. 2024 Sep 2. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Avapritinib in Relapsed or Refractory Pediatric CBF-AML With KIT Mutation. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06316960	Population
214	NCT04254939	CStone P. 2023 May 8. WHO ICTRP: A Study of CS3007 in Subjects With Gastrointestinal Stromal Tumor. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04254939	Studientyp

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss- grund
215	NCT05381753	CStone P. 2024 Dec 2. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Avapritinib in Chinese Patients With Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) in the Real World. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05381753	Studientyp
216	NCT05734105	Deciphera Pharmaceuticals LLC. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: A Study of Ripretinib vs Sunitinib in Patients With Advanced GIST With Specific KIT Exon Mutations Who Were Previously Treated With Imatinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05734105	Intervention
217	ChiCTR2200062170	Fujian Medical University Union Hospital. 2023 Apr 3. WHO ICTRP: A real-world study of Avapritinib in the treatment of D842V-mutated gastrointestinal stromal tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200062170	Studientyp
218	NCT02707601	Gilead S. 2020 Dec 12. WHO ICTRP: Efficacy, Safety, and Tolerability of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Treatment for HIV/HCV Co-infected Participants Who Switch to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) or Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (F/R/TAF) Prior to LDV/SOF HCV Treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02707601	Population
219	NCT01602939	Hospital Virgen de la Salud. 2016 Sep 5. WHO ICTRP: Cladribine Plus Pegylated Interferon Alfa-2a in Systemic Mastocytosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01602939	Population
220	NCT06783790	Institute of Hematology;Blood Diseases Hospital C. 2025 Jan 27. WHO ICTRP: Avapritinib Combined With Azacitidine and Venetoclax in the Treatment of Relapsed AML After Allo-HSCT. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06783790	Population
221	NCT07131059	Institute of Hematology;Blood Diseases Hospital C. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: MRD-positive AML Clinical Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT07131059	Population
222	NCT02791087	National Heart Centre. 2020 Dec 12. WHO ICTRP: Investigation of the Role of Hemodynamics in Re-stenosis of CABG Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02791087	Population
223	NCT06772233	Peking University. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: A Study of Regorafenib Combined With Envafolelimab for Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors With Kit Gene Exon 17 Mutation That Failed Standard Treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06772233	Intervention
224	NCT06765915	Ruijin H. 2025 Jan 13. WHO ICTRP: Avapritinib Maintenance for AML With KIT Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06765915	Population
225	NCT05821738	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2023 May 15. WHO ICTRP: Avapritinib in CBF-AML With KIT Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05821738	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
226	NCT07028073	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: A New Treatment of Newly Diagnosed KIT Mutation CBF-Acute Myeloid Leukemia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT07028073	Population
227	ChiCTR2300067286	The First Affiliated Hospital ZU. 2023 Jul 16. WHO ICTRP: An exploratory clinical study evaluating the safety and effectiveness of avapritinib in refractory/relapsed acute myeloid leukemia (R/R AML) with RUNX1::RUNX1T1 or CBFB::MYH11 with C-KIT mutation. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300067286	Population
228	NCT02969668	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. 2021 May 10. WHO ICTRP: Interferon-free Antiviral Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection Among Opioid-substituted Patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02969668	Population
229	NCT05464875	Xinhua Zhang MD. 2025 Mar 10. WHO ICTRP: A Multicenter Study of Avapritinib Efficacy and Safety of Metastatic or Unresectable Gastrointestinal Stromal Tumors. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05464875	Studientyp
230	NCT05461664	Xinhua Zhang MD. 2025 Mar 10. WHO ICTRP: Avapritinib in the Treatment of Unresectable or Recurrent Metastatic GIST Non-exon18 Mutations of PDGFRA. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05461664	Studientyp
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>Clinical Trials Information System (CTIS): Last update</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i>			

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>Clinical Trials.GOV</i>			
1	NCT06087263	Anderson Cancer Center MD. 2025 Jul 28. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy of Regorafenib in Specific GIST Mutation Subsets (KIT Exon 17, 18, or 14 Mutation and SDHB Deficient GIST) in the Post-imatinib Second-line Setting. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06087263	Intervention
2	NCT04771520	Anderson Cancer Center MD. 2025 Aug 20. ClinicalTrials.gov: Avapritinib for the Treatment of CKIT or PDGFRA Mutation-Positive Locally Advanced or Metastatic Malignant Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04771520	Population
3	NCT05712200	Anthos Therapeutics I. 2025 Sep 15. ClinicalTrials.gov: Study to evaluate the efficacy and Safety of abelacimab in High-risk Patients With Atrial Fibrillation Who Have Been Deemed Unsuitable for Oral anticoagulation (LILAC-TIMI 76). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05712200	Population
4	NCT02268435	Asan Medical Center. 2015 Aug 4. ClinicalTrials.gov: Dovitinib in Combination With Imatinib in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02268435	Intervention
5	NCT01440959	Asan Medical Center. 2020 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Dovitinib for Imatinib/Sumatinib-failed Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): TKI258. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01440959	Intervention
6	NCT03609424	Asan Medical Center. 2023 Jan 3. ClinicalTrials.gov: PDR001 Plus Imatinib for Metastatic or Unresectable GIST. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03609424	Intervention
7	NCT06321055	Bayer. 2025 May 20. ClinicalTrials.gov: An Observational Study to Learn More About Treatment With Regorafenib in People With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors in the United States. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06321055	Intervention
8	NCT01896102	bluebird b. 2022 Apr 25. ClinicalTrials.gov: A Study of the Efficacy and Safety of Hematopoietic Stem Cells Transduced With Lenti-D Lentiviral Vector for the Treatment of Cerebral Adrenoleukodystrophy (CALD). https://clinicaltrials.gov/study/NCT01896102	Population
9	NCT03852498	bluebird b. 2024 May 24. ClinicalTrials.gov: A Clinical Study to Assess the Efficacy and Safety of Gene Therapy for the Treatment of Cerebral Adrenoleukodystrophy (CALD). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03852498	Population
10	NCT03862885	Blueprint Medicines Corporation. 2020 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Early Access Program (EAP) for Avapritinib in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic GIST. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03862885	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
11	NCT04695431	Blueprint Medicines Corporation. 2022 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Retrospective Study Assessing the Effect of Avapritinib Versus Best Available Therapy in Patients With AdvSM. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04695431	Population
12	NCT03465722	Blueprint Medicines Corporation. 2022 Oct 6. ClinicalTrials.gov: (VOYAGER) Study of Avapritinib vs Regorafenib in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic GIST. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03465722	Studientyp
13	NCT02561988	Blueprint Medicines Corporation. 2023 Mar 17. ClinicalTrials.gov: (EXPLORER) Study of BLU-285 in Patients With Advanced Systemic Mastocytosis (AdvSM) and Relapsed or Refractory Myeloid Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02561988	Population
14	NCT03731260	Blueprint Medicines Corporation. 2024 Aug 7. 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/study/NCT03731260	Population
15	NCT04773782	Blueprint Medicines Corporation. 2024 Sep 23. ClinicalTrials.gov: A Study of Avapritinib in Pediatric Patients With Solid Tumors Dependent on KIT or PDGFRA Signaling. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04773782	Population
16	NCT04714086	Blueprint Medicines Corporation. 2024 Oct 24. ClinicalTrials.gov: Expanded Access Program for Avapritinib. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04714086	Population
17	NCT04908176	Blueprint Medicines Corporation. 2024 Dec 13. ClinicalTrials.gov: A Drug-drug Interaction Study of Avapritinib and Midazolam. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04908176	Intervention
18	NCT06748001	Blueprint Medicines Corporation. 2025 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Avapritinib Rollover Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06748001	Population
19	NCT03580655	Blueprint Medicines Corporation. 2025 Apr 30. 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/study/NCT03580655	Population
20	NCT06327685	Center and Research Institute HLMC. 2025 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Avapritinib With Decitabine in Patients With SM-AHN. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06327685	Population
21	NCT04927260	Centre LB. 2023 Dec 26. ClinicalTrials.gov: French Long Term Registry With Longitudinal Follow up of PDGFRA D842V-GIST Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04927260	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
22	NCT04116541	Centre LB. 2024 Dec 12. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Activity of Anti-cancer Treatments Targeting Tumor Molecular Alterations/characteristics in Advanced / Metastatic Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04116541	Studientyp
23	NCT02606097	Chang Gung MH. 2019 Mar 21. ClinicalTrials.gov: Regorafenib in GIST With Secondary C-KIT Exon 17 Mutation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02606097	Intervention
24	NCT06221683	Children's Hospital of Soochow University. 2024 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Clinical Study of Induction Therapy Options Based on Molecular Subtyping and MRD in Children and Adolescents With AML. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06221683	Population
25	NCT06316960	Children's Hospital of Soochow University. 2024 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Avapritinib in Relapsed or Refractory Pediatric CBF-AML With KIT Mutation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06316960	Population
26	NCT05381753	CStone P. 2024 Nov 13. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Avapritinib in Chinese Patients With Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) in the Real World. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05381753	Studientyp
27	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/study/NCT04106024	Intervention
28	NCT06742281	CyanVac LLC. 2025 May 16. ClinicalTrials.gov: A Phase 2b, Randomized, Double-blind, Active-controlled Study of Single Dose CVXGA Intranasal COVID-19 Vaccine in Adults. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06742281	Population
29	NCT05734105	Deciphera Pharmaceuticals LLC. 2025 Sep 15. ClinicalTrials.gov: A Study of Ripretinib vs Sunitinib in Patients With Advanced GIST With Specific KIT Exon Mutations Who Were Previously Treated With Imatinib. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05734105	Intervention
30	NCT02927873	GlaxoSmithKline. 2021 Oct 28. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Safety, Reactogenicity and Immunogenicity of GSK Biologicals' RSV Investigational Vaccine Based on Viral Proteins Encoded by Chimpanzee-derived Adenovector (ChAd155-RSV) (GSK3389245A) in RSV-seropositive Infants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02927873	Population
31	NCT05229068	GlaxoSmithKline. 2022 Apr 7. ClinicalTrials.gov: A Study of Safety, Reactogenicity and Immune Response of the Repeat Vaccination Against RSV When Given to Female Participants of 18-49 Years of Age During Their Subsequent Uncomplicated Pregnancy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05229068	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
32	NCT04605159	GlaxoSmithKline. 2025 Feb 20. ClinicalTrials.gov: A Phase III, Double-blind Study to Assess Safety and Efficacy of an RSV Maternal Unadjuvanted Vaccine, in Pregnant Women and Infants Born to Vaccinated Mothers. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04605159	Population
33	NCT05579418	Hamad Medical Corporation. 2022 Oct 13. ClinicalTrials.gov: The Safety and Long-Term Clinical Benefit of PCSK9i in STEMI Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05579418	Population
34	NCT02956395	Hospital Clinic of Barcelona. 2020 Jun 16. ClinicalTrials.gov: Implementation of Community-based Collaborative Management of Complex Chronic Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02956395	Population
35	NCT01602939	Hospital Virgen de la Salud. 2016 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Cladribine Plus Pegylated Interferon Alfa-2a in Systemic Mastocytosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01602939	Population
36	NCT05403541	Immunovant SG. 2024 Aug 7. ClinicalTrials.gov: Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Batoclimab as Induction and Maintenance Therapy in Adult Participants With Generalized Myasthenia Gravis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05403541	Population
37	NCT07032662	Immunovant SG. 2025 Jun 24. ClinicalTrials.gov: IMVT-1402 in Adult Participants With Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP). https://clinicaltrials.gov/study/NCT07032662	Population
38	NCT06783790	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2025 Jan 20. ClinicalTrials.gov: Avapritinib Combined With Azacitidine and Venetoclax in the Treatment of Relapsed AML After Allo-HSCT. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06783790	Population
39	NCT07131059	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2025 Aug 20. ClinicalTrials.gov: MRD-positive AML Clinical Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT07131059	Population
40	NCT01662193	Isfahan University of Medical Sciences. 2012 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Effects of Vitamin D and Calcium Supplementation on Inflammatory Biomarkers and Adipocytokines in Diabetic Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01662193	Population
41	NCT04956692	Merck Sharp & Dohme LLC. 2024 Dec 3. ClinicalTrials.gov: Study of Pembrolizumab (MK-3475) Subcutaneous (SC) Versus Pembrolizumab Intravenous (IV) Administered With Platinum Doublet Chemotherapy in Participants With Metastatic Squamous or Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-A86). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04956692	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
42	NCT03924869	Merck Sharp & Dohme LLC. 2025 Jun 10. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Unresected Stage I or II Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-867/KEYNOTE-867). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03924869	Population
43	NCT04624204	Merck Sharp & Dohme LLC. 2025 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Placebo-controlled, Study of Concurrent Chemoradiation Therapy With Pembrolizumab Followed by Pembrolizumab and Olaparib in Newly Diagnosed Treatment-Naïve Limited-Stage Small Cell Lung Cancer (LS-SCLC) (MK 7339-013/KEYLYNK-013). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04624204	Population
44	NCT06356311	Merck Sharp & Dohme LLC. 2025 Jul 28. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Sacituzumab Tirumotecan (MK-2870) in Advanced/Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma (MK-2870-015). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06356311	Population
45	NCT04738487	Merck Sharp & Dohme LLC. 2025 Aug 26. ClinicalTrials.gov: Coformulation of Pembrolizumab/Vibostolimab (MK-7684A) Versus Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy for Programmed Cell Death 1 Ligand 1 (PD-L1) Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-7684A-003, KEYVIBE-003). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04738487	Population
46	NCT06667700	Merck Sharp & Dohme LLC. 2025 Sep 10. ClinicalTrials.gov: A Clinical Study of Molnupiravir to Prevent Severe Illness From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in People Who Are High Risk (MK-4482-023). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06667700	Population
47	NCT05952856	Merck Sharp & Dohme LLC. 2025 Sep 10. ClinicalTrials.gov: A Study of Enlicitide Decanoate (MK-0616 Oral PCSK9 Inhibitor) in Adults With Hypercholesterolemia (MK-0616-013) CORALreef Lipids. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05952856	Population
48	NCT06052059	Merck Sharp & Dohme LLC. 2025 Sep 10. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Tulisokibart (MK-7240) in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (MK-7240-001). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06052059	Population
49	NCT06008756	Merck Sharp & Dohme LLC. 2025 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Enlicitide Decanoate (MK-0616 Oral PCSK9 Inhibitor) Cardiovascular Outcomes Study (MK-0616-015) CORALreef Outcomes. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06008756	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
50	NCT03486873	Merck Sharp & Dohme LLC. 2025 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Long-term Safety and Efficacy Extension Study for Participants With Advanced Tumors Who Are Currently on Treatment or in Follow-up in a Pembrolizumab (MK-3475) Study (MK-3475-587/KEYNOTE-587). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03486873	Intervention
51	NCT06492291	Merck Sharp & Dohme LLC. 2025 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Open-label Extension Study of Enlicitide Decanoate (MK-0616/Enlicitide Oral PCSK9 Inhibitor) in Adults With Hypercholesterolemia (MK-0616-019) CORALreef Extension. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06492291	Population
52	NCT06077760	Merck Sharp & Dohme LLC. 2025 Sep 11. ClinicalTrials.gov: A Study of Intismeran Autogene (V940) Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo Plus Pembrolizumab in Participants With Non-small Cell Lung Cancer (V940-002). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06077760	Population
53	NCT04927065	ModernaTX I. 2025 Feb 28. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Immunogenicity and Safety of mRNA Vaccine Boosters for SARS-CoV-2 (COVID-19) Variants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04927065	Population
54	NCT00039494	National Cancer Institute (. 2013 Aug 2. ClinicalTrials.gov: Erlotinib and Temozolomide With Radiation Therapy in Treating Patients With Glioblastoma Multiforme or Other Brain Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00039494	Population
55	NCT02791087	National Heart Centre. 2019 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Investigation of the Role of Hemodynamics in Re-stenosis of CABG Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02791087	Population
56	NCT04518410	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2024 Aug 2. ClinicalTrials.gov: ACTIV-2: A Study for Outpatients With COVID-19. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04518410	Population
57	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/study/NCT01227746	Intervention
58	NCT03978312	Nottingham University Hospitals NHS Trust. 2023 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Nutrition Health Literacy of Cancer Patients and Their Support Networks. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03978312	Studientyp
59	NCT00340834	Novartis. 2017 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis With Optional Extension Phase. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00340834	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
60	NCT01855945	Novartis V. 2016 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Safety and Immunogenicity of Three Dosage Levels of Swine Influenza Vaccine in Children Ages 3 to <9 Years, Adolescents 9 to <18 Years, Adults 18 to <65 Years and Elderly 65 Years and Older. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01855945	Population
61	NCT01928472	Novartis V. 2019 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Dose-finding Study of Four Dosage Levels of an H7N9 Influenza Vaccine in Adults Between Ages of 18 Years and 65 Years. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01928472	Population
62	NCT06772233	Peking University. 2025 Jul 31. ClinicalTrials.gov: A Study of Regorafenib Combined With Envafoleimab for Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors With Kit Gene Exon 17 Mutation That Failed Standard Treatment. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06772233	Intervention
63	NCT03056599	Presage B. 2021 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Precise Local Injection of Anti-cancer Drugs Using Presage's CIVO Device in Soft Tissue Sarcoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03056599	Population
64	NCT01543113	Rennes University Hospital. 2023 May 24. ClinicalTrials.gov: cKIT, BRAF/NRAS Mutations in Advanced Melanoma : Clinical Outcome in Response to Tyrosine-kinase Inhibitors - KitMel Project. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01543113	Population
65	NCT06765915	Ruijin H. 2025 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Avapritinib Mayntenance for AML With KIT Mutations. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06765915	Population
66	NCT04825223	Sanofi P. 2024 Aug 27. ClinicalTrials.gov: Study of a Novel Multicomponent Meningococcal Group B Vaccine When Given Alone or With Other Licensed Vaccines in Adults, Adolescents, Toddlers and Infants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04825223	Population
67	NCT05821738	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2023 May 9. ClinicalTrials.gov: Avapritinib in CBF-AML With KIT Mutations. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05821738	Population
68	NCT07028073	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2025 Jun 19. ClinicalTrials.gov: A New Treatment of Newly Diagnosed KIT Mutation CBF-Acute Myeloid Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT07028073	Population
69	NCT03734445	Universidad Autonoma del Estado de Mexico. 2019 Oct 1. ClinicalTrials.gov: Effect of Vitamin C, D and Zinc Supplementation on the Immune and Inflammatory Process in Type 2 Diabetic Subjects. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03734445	Population
70	NCT04471961	University Hospital M. 2025 Jan 20. ClinicalTrials.gov: Analyse of Tumour and Constitutional DNA for the Study of the Determinism in Child Neoplasia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04471961	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
71	NCT05268302	University of Maryland B. 2025 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Dengue 4 Human Infection Model (Dengue CVD 11000. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05268302	Population
72	NCT05366816	University of Miami. 2025 Sep 9. ClinicalTrials.gov: ctDNA-Guided Sunitinib And Regorafenib Therapy for GIST. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05366816	Intervention
73	NCT00483366	University of Nebraska. 2024 Sep 23. ClinicalTrials.gov: Imatinib Mesylate, Gemcitabine, and Capecitabine in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00483366	Intervention
74	NCT04922320	VA Office of Research and Development. 2025 Aug 7. ClinicalTrials.gov: Effect of Patient Priorities Care Implementation in Older Veterans With Multiple Chronic Conditions. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04922320	Population
75	NCT05524467	Vifor (International) Inc.. 2024 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Cross-sectional Study to Assess Prevalence and Burden of CKD-associated Pruritus in Haemodialysis Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05524467	Population
76	NCT03018574	Xijing H. 2018 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Candidate Gene Screening for Attention Deficit/Hyperactive Disorder (ADHD). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03018574	Population
77	NCT05464875	Xinhua Zhang MD. 2025 Feb 26. ClinicalTrials.gov: A Multicenter Study of Avapritinib Efficacy and Safety of Metastatic or Unresectable Gastrointestinal Stromal Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05464875	Studientyp
78	NCT05461664	Xinhua Zhang MD. 2025 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Avapritinib in the Treatment of Unresectable or Recurrent Metastatic GIST Non-exon18 Mutations of PDGFRA. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05461664	Studientyp
79	NCT03447340	Yale University. 2023 Oct 6. ClinicalTrials.gov: Nepal Pioneer Worksite Intervention Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03447340	Population
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
80	2013-004278-88	.Hoffmann-La Roche Ltd. 2014 Jun 19. ClinicalTrialsRegister.eu: PHASE III, DOUBLE BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF ETROLIZUMAB DURING INDUCTION AND MayNTENANCE IN PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE ACTIVE ULCERATIVE COLIT.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004278-88	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
81	2018-001416-30	.Hoffmann-La Roche Ltd. 2018 Dec 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BALOXAVIR MARBOXIL IN COMBINATION WITH STANDARD-OF-CARE NEURAMINIDASE INHIBITOR IN.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001416-30	Population
82	2009-013088-20	Allergan Ltd. 2009 Sep 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Safety and Efficacy of a Single Treatment of BOTOX [®] (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex Fol.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013088-20	Population
83	2009-014696-52	AMAG Pharma USA Inc.. 2009 Dec 31. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 3B, MULTI-CENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF HYDROXYPROGESTERONE CAPROATE INJECTION, 250 MG/ML, VERSUS VEHICLE FOR THE PREVENTION OF PRETERM BIRTH IN WOMEN WITH A PREVIOUS SINGLETON .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014696-52	Population
84	2020-004214-35	Assistance Publique H ^ô pitaux de Paris. 2021 Mar 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Am ^é lioration des taux de Naissance apr ^{ès} ICSI, par le cpFT. Etude multicentrique prospective randomis ^{ée} . ¹ / ₂ FERTICSI ¹ / ₂ .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004214-35	Population
85	2019-003706-27	AstraZeneca AB. 2020 Feb 14. ClinicalTrialsRegister.eu: SERENA-2: A Randomised, Open-Label, Parallel-Group, Multicentre Phase 2 Study Comparing the Efficacy and Safety of Oral AZD9833 versus Fulvestrant in Women with Advanced ER-Positive HER2-Negative B.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003706-27	Population
86	2020-004356-16	AstraZeneca AB. 2020 Nov 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study in Adults to Determine the Safety and Efficacy of AZD7442, a Combination Product of Two Monoclonal Antibodies (AZD8895 a.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004356-16	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
87	2020-004719-28	AstraZeneca AB. 2020 Nov 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study in Adults to Determine the Safety and Efficacy of AZD7442, a Combination Product of Two Monoclonal Antibodies (AZD8895 a.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004719-28	Population
88	2021-006056-13	AstraZeneca AB. 2022 Jul 26. ClinicalTrialsRegister.eu: Open-Label, Uncontrolled, Single dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of AZD7442 in Pediatric Participants Aged 29 weeks Gestational Age to < 18 years. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006056-13	Population
89	2025-000141-10	Bavarian NA. 2025 Jun 2. ClinicalTrialsRegister.eu: EBSI-CV-317-006: A Phase 3 Global, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Safety and Immunogenicity Study of CHIKV VLP Vaccine in Children 2 to <12 Years of Age. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2025-000141-10	Population
90	2014-005477-37	Baxalta IG. 2016 Jan 26. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 3, prospective, randomized, multi-center clinical study comparing the safety and efficacy of BAX 855 following PK-guided prophylaxis targeting two different FVIII trough levels in subjects wi.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005477-37	Population
91	2015-005535-40	Baxter Healthcare Corporation. 2016 Jul 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomised Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fibrin Sealant, Vapour Heated, Solvent/Detergent Treated (FS VH S/D 500 s-apr) Compared to DuraSeal Dural Sealant as an Adjunct.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005535-40	Population
92	2017-003497-14	Blueprint Medicines Corporation. 2018 Apr 23. ClinicalTrialsRegister.eu: 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). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003497-14	Studientyp
93	2017-004836-13	Blueprint Medicines Corporation. 2018 Dec 29. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Avapritinib (BLU-285), A Selective KIT Mutation-targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients with Advanced Systemic Ma.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004836-13	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
94	2018-000588-99	Blueprint Medicines Corporation. 2019 Mar 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A 3-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Avapritinib (BLU-285), a Selective KIT Mutation-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, in Indole.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000588-99	Population
95	2022-001535-87	Blueprint Medicines Corporation. 2023 Feb 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2, open-label, 2-arm study evaluating BLU-263 as monotherapy and in combination with azacitidine, in patients with KIT altered hematologic malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001535-87	Population
96	2020-005234-15	Blueprint Medicines Corporation. . ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2, Single-arm Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of Avapritinib in Pediatric Patients with Solid Tumors Dependent on KIT or PDGFRA Signaling. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005234-15	Population
97	2018-001054-96	Bone Therapeutics SA. 2020 Mar 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase IIb, Placebo-Controlled, Randomized, Double-blind, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of Allogeneic Osteoblastic Cells (ALLOB) Single Implantation in Tibial Fracture. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001054-96	Population
98	2014-003626-40	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2016 Jul 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003626-40	Population
99	2017-001725-40	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2017 Oct 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1b/2 Study of BMS-813160 in Combination with Chemotherapy or Nivolumab in Patients with Advanced Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001725-40	Intervention
100	2012-001700-37	Celladon Corporation. 2012 Oct 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2b, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational, Multicenter, Randomized Study Evaluating the Safety and Efficacy of Intracoronary Administration of MYDICAR-T« (AAV1/SERCA2a) in Subjects .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001700-37	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
101	2009-016197-33	Celltrion I. 2010 Feb 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Double-blind, Randomised, Parallel Group, Phase III Study to Demonstrate Equivalent Efficacy and Comparable Safety of CT-P6 and Herceptin, Both in Combination with Paclitaxel, in Patients with Me.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016197-33	Population
102	2022-002336-31	CELLTRION I. 2022 Oct 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Active-Controlled, Double-Blind, Phase 3 Study to Compare Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of CT-P17 with Humira in Patients with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002336-31	Population
103	2010-023688-16	CESAR Central European Society for Anticancer Drug Research-EWIV. 2011 Jan 27. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Randomized, Parallel Group Study of Patients Treated with Paclitaxel with Standard Dosing versus Pharmacokinetic Guided Dose Adjustment in Patients with Advanced NSCLC. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023688-16	Population
104	2009-014980-38	CHU dLg. 2010 Jul 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Co-transplantation of mesenchymal stem cells and HLA-mismatched allogeneic hematopoietic cells after reduced-intensity conditioning: a phase II randomized double-blind study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014980-38	Population
105	2019-004839-23	Curis I. 2023 Feb 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2a, Open-Label Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Orally Administered CA-4948(IRAK4i) as a Monotherapy in patients with Acute Myelogenous Leukemia or Myelodysplastic Syndrome a.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004839-23	Population
106	2013-002244-86	Domp [®] s.p.a.. 2013 Jul 11. ClinicalTrialsRegister.eu: Effect of reparixin on long-term outcomes after pancreatic islet transplantation in type 1 diabetes mellitus patients. A non-interventional, monocentre study to extend up to 3 years the follow-up .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002244-86	Population
107	2020-002966-15	Dompe f. 2021 Feb 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 400 mg twice a day oral ladarixin in patients with new-onset type 1 diabetes and pres.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002966-15	Population
108	2005-004630-41	Eli Lilly and Company. 2006 Apr 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Clinical Study to Investigate the Prevention of Relapse in Lymphoma Using Daily Enzastaurin. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004630-41	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
109	2004-002714-11	European Organisation for research and treatment of Cancer. 2005 Jun 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Primary chemotherapy with temozolomide vs. radiotherapy in patients with low grade gliomas after stratification for genetic 1p loss: a phase III study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002714-11	Population
110	2018-002553-30	European Organisation for research and treatment of Cancer. 2018 Nov 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II study of Adjuvant PALbociclib as an Alternative to CHemotherapy in Elderly patientS with high-risk ER+/HER2- early breast cance (APPALACHES). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002553-30	Population
111	2020-005429-10	European Organisation for Research and Treatment of Cancer EORTC. 2022 Mar 28. ClinicalTrialsRegister.eu: Romiplostim for thrombocytopenia induced by lomustine at first progression of MGMT promoter-methylated glioblastoma: a randomized phase II open label multicenter study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005429-10	Population
112	2015-002323-25	Finnish Breast Cancer Group. 2015 Jun 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized phase III study comparing trastuzumab, pertuzumab plus docetaxel (TPD) followed by 3 cycles of chemotherapy to the current standard regimen as the treatments of early HER2-positive bre.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002323-25	Population
113	2015-001048-12	GEIS (Grupo Español de Investigación en Sarcomas). 2015 Oct 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	Intervention
114	2020-001355-40	GlaxoSmithKline B. 2021 Feb 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled multi-country study to demonstrate efficacy of a single dose of unadjuvanted RSV Maternal vaccine, administered IM to pregnant women 18 to .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001355-40	Population
115	2021-003586-35	GlaxoSmithKline Biologicals SA. 2022 Jan 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/II, observer-blind, randomised, placebo controlled, multi-country study to evaluate reactogenicity, safety, immune response, and efficacy of an HSV-targeted immunotherapy in healthy parti.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003586-35	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
116	2021-006215-29	GlaxoSmithKline Biologicals SA. 2022 Mar 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/II, observer-blind, randomised, placebo-controlled study to assess safety, immunogenicity and efficacy of GSK S. aureus candidate vaccine when administered to healthy adults (dose-escalat.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006215-29	Population
117	2017-001150-33	GlaxoSmithKline Research & Development Limited. 2018 May 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase IV, 12-week, randomised, double-blind, triple dummy study to compare single inhaler triple therapy, fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI) with multiple inhaler therapy (b.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001150-33	Population
118	2017-001149-28	GlaxoSmithKline Research & Development Limited. 2018 Aug 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase IV, 12-week, randomised, double-blind, triple dummy study to compare single inhaler triple therapy, fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI) with multiple inhaler therapy (b.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001149-28	Population
119	2004-004193-91	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2005 Mar 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A 12-Week, Parallel-Group, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter, Dose Ranging Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of GW823093 (2.5mg, 7.5mg, 15mg, 30mg and .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004193-91	Population
120	2019-003369-16	GW Research Ltd.. 2020 Jun 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-blind, Parallel-group Trial to Investigate the Safety and Efficacy of GWP42003-P Versus Placebo as Adjunctive Therapy in Participants with Schizophrenia Experiencing Inadequate.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003369-16	Population
121	2014-002544-40	H ̈pitaux Univ. 2014 Oct 29. ClinicalTrialsRegister.eu: THE TREATMENT OF HYPERTENSION ASSOCIATED WITH SEVERE PREECLAMPSIA. A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OF URAPIDIL VERSUS NICARDIPINE. The URANIC trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002544-40	Population
122	2012-002009-23	Hexal AG. 2016 Jan 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, double-blind, parallel-group Phase III study to demonstrate equivalent efficacy and to compare safety and immunogenicity of GP2015 and Enbrel™ (EU-authorized) in patients with moderat.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002009-23	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
123	2013-005619-28	Hospices Civils dL. 2014 Jul 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Influence of lipid emulsions for parenteral nutrition on the functional state of cutaneous barrier. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005619-28	Population
124	2012-000797-35	Hospital Virgen de la Salud TS. 2013 May 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
125	2020-000158-88	Hutchison MediPharma Limited. 2020 Jul 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Global, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Fruquintinib Plus Best Supportive Care to Placebo Plus Best Supportive Care in Patients with.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000158-88	Population
126	2010-023184-18	Inserm. 2012 Jan 25. ClinicalTrialsRegister.eu: PRE clinical mutation CARRIERS from families with Dilated cardiomyopathy and ACE inhibitors (PRECARDIA-INHERITANCE study) Preventive effect of ACE inhibitor (perindopril) on the onset or progression.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023184-18	Population
127	2019-002481-13	Institut de Recherches Internationales Servier (. 2020 Oct 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of AG-881 in Subjects With Residual or Recurrent Grade 2 Glioma With an IDH1 or IDH2 Mutation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002481-13	Population
128	2022-002571-11	Institut MM. 2022 Nov 25. ClinicalTrialsRegister.eu: Evaluation of High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) Hemi-ablation and short-term Androgen deprivation therapy Combination to Enhance prostate control for intermediate risk localized prostate cancer.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002571-11	Population
129	2017-000760-15	Iovance Biotherapeutics I. 2017 Nov 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN 144) for Treatment of Patients with Metastatic Melanoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000760-15	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
130	2018-001608-12	Iovance Biotherapeutics I. 2019 Jun 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Multicenter Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-144 or LN-145) in Patients with Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001608-12	Population
131	2020-000657-27	Janssen Vaccines & Prevention. 2020 Jul 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Observer-blind, First-in-Human Phase 1/2a Study to Evaluate the Safety, Reactogenicity and Immunogenicity of Three Different Doses of VAC52416 (ExPEC10V) in Adults Aged 60 to 85 Years.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000657-27	Population
132	2020-001483-28	Janssen Vaccines & Prevention. 2020 Jul 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 1/2a Study to Evaluate the Safety, Reactogenicity, and Immunogenicity of Ad26COVS1 in Adults Aged 18 to 55 Years Inclusive and Adults Aged 65 Ye.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001483-28	Population
133	2020-005720-11	Janssen Vaccines & Prevention. 2021 Apr 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Observer-blind, Phase 2 Study to Evaluate the Safety, Reactogenicity, and Immunogenicity of Different Dose Levels of Ad26.COVS2.S Administered as a One- or Two-dose Regimen in Healthy .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005720-11	Population
134	2008-004802-14	Klinikum Grosshadern Medical Center UoM. 2011 Nov 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized two-armed open study on the adjuvant therapy in patients with R0/R1 resected pancreatic carcinoma with Gemcitabine plus Capecitabine (Arm GC) vs. Gemcitabine plus Cisplatin with region.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004802-14	Population
135	2017-004409-42	Lupin Limited (Biotechnology Division). 2020 Nov 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A Global, Phase III, Double Blind, Randomized Controlled Study to Compare the Efficacy, Safety & Immunogenicity of LUBT010 with Lucentis™ in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004409-42	Population
136	2005-005127-34	Merck & Co.Inc.. 2006 Mar 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Antiretroviral Activity of MK-0518 in Combination With an Optimized Background Therapy (OBT), Versus Opt.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005127-34	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
137	2018-004843-22	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2020 Feb 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Etoposide/Platinum (Cisplatin or Carboplatin) Followed by Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in the First-line Treatment of Part.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004843-22	Population
138	2016-004408-76	Merck Sharp & Dohme LLC. 2017 Aug 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, Randomized, Double-blind, Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy (XP or FP) versus Placebo plus Chemotherapy (XP or FP) as Neoadjuvant/Adjuvant Treatment for Subje.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004408-76	Population
139	2018-000224-34	Merck Sharp & Dohme LLC. 2018 Sep 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000224-34	Population
140	2021-001009-56	Merck Sharp & Dohme LLC. 2021 Oct 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Open-label, Phase 2 Basket Study of MK-7684A, a Coformation of Vibostolimab (MK-7684) with Pembrolizumab (MK-3475), With or Without Other Anticancer Therapies in Participants with Se.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001009-56	Intervention
141	2018-001207-37	Miquel P. 2019 Apr 26. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase IV-III Clinical Trial, randomized, controlled, open and multicentric, with parallel groups, to evaluate the efficacy of Cloxacillin and fosfomycin combination versus Cloxacillin monotherapy i.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001207-37	Population
142	2016-001204-39	Moberg Pharma AB p. 2016 Sep 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A multi-centre, randomized, two-armed, parallel group and evaluator-blinded study of efficacy and safety of topical MOB015B in the treatment of mild to moderate distal subungual onychomycosis (DSO). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001204-39	Population
143	2021-000281-15	ModernaTX I. 2023 Sep 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2/3, Three-Part, Open-Label, Dose-Escalation, Age De-escalation and Randomized, Observer-Blind, Placebo-Controlled Expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Reactogenicity, and .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000281-15	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
144	2014-001270-33	NCT01901401. 2015 Jul 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A treatment strategy of the Use of 1st line Chemotherapy in Patients with Poor-Prognosis Disseminated Non-Seminomatous Germ Cell Tumors based on tumor marker decline: A Phase II Trial of paclitaxel.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001270-33	Population
145	2014-003527-22	Novartis Farmac S.p.A. 2015 Apr 30. ClinicalTrialsRegister.eu: An open label, multi-center, Phase IV roll-over protocol for patients who have completed a prior global Novartis or Incyte sponsored ruxolitinib (INC424) study and are judged by the investigator to.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003527-22	Population
146	2020-003284-25	Novartis Pharma AG. 2021 Feb 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 interventional, multicenter, randomized open-label study to determine the effective and tolerable dose of KAF156 and Lumefantrine Solid Dispersion Formulation in combination, given once d.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003284-25	Population
147	2009-015514-21	Novartis Pharma Services. 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 versus dacarbazine (DTIC) in the treatm.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015514-21	Population
148	2012-002298-69	Novartis Pharma Services. 2013 Jan 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multi-Center, Randomized, Double Blind, Placebo and Active-Controlled study with exploratory dose-ranging, to investigate the efficacy and safety of 16 weeks treatment with subcutaneous QGE031 in.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002298-69	Population
149	2011-005173-23	Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH. 2012 Mar 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, Multicenter, Observer-blind, Safety and Immunogenicity Study of Rabies Vaccine and Japanese Encephalitis Vaccine Administered Concomitantly and/or Separately According to 1 of 2 Differ.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005173-23	Population
150	2021-006052-14	PFIZER INC. 2022 May 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, 2-arm, phase 3 study of elranatamab (PF-06863135) versus lenalidomide in patients with newly diagnosed multiple myeloma who are minimal residual disease-positive after undergoing auto.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006052-14	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
151	2017-002742-68	Pfizer Inc.. 2018 Apr 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Prospective, Randomized, Multicenter, Open-Label, Central Assessor-Blinded, Parallel Group, Comparative Study to Determine the Efficacy, Safety and Tolerability of Aztreonam-Avibactam (AT.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002742-68	Population
152	2009-016601-42	PIERRE FABRE MEDI. 2010 Feb 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II multicentric study in adults with acute myelogenous leukaemia (AML) in first complete remission (CR1) using IV BuCy2 in a once daily Bu regimen targeting a narrow therapeutic window prio.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016601-42	Population
153	2014-004513-90	Radboud UMC. 2015 Mar 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Optimizing abiraterone (Zytiga TM) therapy by exploring the relation between an early biomarker - drug exposure - as a predictor for drug response in patients with mCRPC (OPTIMUM - STUDY). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004513-90	Population
154	2019-003298-24	Regeneron Pharmaceuticals I. 2020 Jun 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2 Study of REGN4018 (A MUC16xCD3 Bispecific Antibody) Administered Alone or in Combination with Cemiplimab in Patients with Recurrent Ovarian Cancer or Other Recurrent MUC16+ Cancers. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003298-24	Population
155	2016-003678-42	RIVM. 2017 Sep 1. ClinicalTrialsRegister.eu: Immunological effects of an acellular pertussis booster vaccination in children, young adults and elderly with different immunisation background. An international study in Finland, the Netherlands.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003678-42	Population
156	2008-001847-20	Roche Ltd FH. 2008 Oct 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Estudio aleatorizado, controlado con placebo, para evaluar la seguridad y eficacia de a [redacted] adir tocilizumab (TCZ) a metotrexato (MTX) frente al cambio a TCZ (controlado con placebo), con la posibilidad.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001847-20	Population
157	2011-002168-26	Roche Mg. 2012 Jan 5. ClinicalTrialsRegister.eu: OPEN LABEL STUDY OF ERLOTINIB (TARCEVA TM) 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
158	2022-000695-19	Samsung Bioepis Co. L. 2022 Jul 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase IV, Randomised, Double-blind, Parallel-group, Multiple-dose, Active Comparator, Multicentre Clinical Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Immunogenicity of SB5 Vers.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000695-19	Population
159	2022-000099-20	Sanofi P. 2022 Jul 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase IIb randomized open-label study of nirsevimab (versus no intervention) in preventing hospitalizations due to respiratory syncytial virus in infants (HARMONIE). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000099-20	Population
160	2020-003370-41	Sanofi Pasteur Inc.. 2021 Aug 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Immunogenicity and Safety of SARS-CoV-2 Recombinant Protein Vaccines with AS03 Adjuvant in Adults 18 Years of Age and Older as a Primary Series and Immunogenicity and Safety of a Booster Dose of SA.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003370-41	Population
161	2021-003070-31	Sanofi Pasteur Inc.. 2022 Jan 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Safety and Immunogenicity of an Investigational Multicomponent Meningococcal Group B Vaccine in Adults, Adolescents, Toddlers, and Infants. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003070-31	Population
162	2008-005594-35	Sart-Tilman CHU. 2009 Oct 28. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized double-blind study of mesenchymal stem cells (MSC) in patients undergoing matched unrelated allogeneic bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation- A European multicentre s.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005594-35	Population
163	2015-002973-39	Seqirus UK Limited. 2015 Sep 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, Randomized, Observer Blind, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Immunogenicity of Repeated Exposure to Either the Same or Alternate Type of Vaccine, Adjuvanted or Non-adjuvant.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002973-39	Population
164	2015-000728-27	Seqirus UK Limited. 2015 Sep 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, Randomized, Observer-Blind, Controlled, Multicenter Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Immunogenicity of an MF59-Adjuvanted Quadrivalent Influenza Vaccine Compared to .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000728-27	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
165	2019-003029-83	Service de Neurologie CLg. 2020 Dec 3. ClinicalTrialsRegister.eu: Assessment of changes in regional brain synaptic density in patients with Obstructive Sleep Apnea (OSA) measured by positron emission tomography and 18F-UCB-H. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003029-83	Population
166	2019-002973-77	Service de Neurologie CLg. 2020 Dec 3. ClinicalTrialsRegister.eu: Multimodal quantification of cortical microstructure and synaptic density in MS patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002973-77	Population
167	2009-011541-24	Teva Pharmaceutical Industries Ltd. 2009 Oct 9. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Multi-Center, Follow-Up Study Designed to Evaluate the Long-Term Effects of Rasagiline in Parkinson's Disease Subjects who Participated in the ADAGIO Study . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011541-24	Population
168	2013-002073-22	The Christie NHS Foundation. 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
169	2021-002210-13	The department of cardiac tavsOUH. 2022 Jan 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Post-Operative Atrial Fibrillation after Surgical Aortic Valve Replacement and the influence of HMG-CoA reductase inhibitors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002210-13	Population
170	2021-000824-36	Unicyte AG. 2021 Dec 9. ClinicalTrialsRegister.eu: An open-label, controlled, multi-site, Phase I clinical trial to assess the ureagenesis capacity in newborns and infants up to the age of 12 months with neonatal and infantile onset of urea cycle d.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000824-36	Population
171	2022-000933-18	Unicyte AG. . ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Non-controlled, Multi-center, Phase 2 Study to Assess the Efficacy and Safety of Allogeneic Human Liver Stem Cells (HLSCs) in the Treatment of Pediatric Patients with Early-onset Ure.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000933-18	Population
172	2021-000613-16	Universit ̈ftsmedizin B. 2021 Nov 26. ClinicalTrialsRegister.eu: CCR1 antagonist treatment in patients hospitalized with COVID-19 A multi-centric, randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical phase II trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000613-16	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
173	2016-001718-31	University of Oxford C. 2016 Aug 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/IIa clinical trial to assess the safety, immunogenicity and efficacy of the blood-stage Plasmodium falciparum malaria vaccine candidate RH5.1/AS01. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001718-31	Population
174	2021-004257-24	Uniwersytet M. 2022 Sep 5. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicentre Evaluation of Clinical Applications of Innovative PET/MRI with a 68Ga-PSMA-11 Radiotracer when Planning a Personalised Therapy in Prostate Cancer Patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004257-24	Population
175	2018-004652-38	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2020 Jan 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004652-38	Population
176	2017-004065-27	vTv THERAPEUTICS LLC. 2018 Mar 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Open Label Extension Study For Continued Safety And Efficacy Evaluation Of Azeliragon In Patients With Mild Alzheimer's Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004065-27	Population
177	2005-004230-40	Wyeth Pharmaceuticals Inc.. 2006 Feb 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2 Study of SKI-606 in Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004230-40	Population
Clinical Trials Information System (CTIS)			
178	2024-512585-34-00	Blueprint Medicines Corp.. 2025 May 16. Clinical Trials Information System (CTIS): A 3-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Avapritinib (BLU 285), a Selective KIT Mutation-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, in Indolent and Smoldering Systemic Mastocytosis with Symptoms Inadequately Controlled with Standard Therapy. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-512585-34-00?lang=en	Population
179	2023-508617-16-00	Blueprint Medicines Corp.. 2025 Jun 22. Clinical Trials Information System (CTIS): A Phase 1/2, Single-arm Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of Avapritinib in Pediatric Patients with Solid Tumors Dependent on KIT or PDGFRA Signaling. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508617-16-00?lang=en	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
180	2024-514969-18-00	Blueprint Medicines Corp..2024 Oct 11. Clinical Trials Information System (CTIS): An Open-label, Multicenter, Rollover Study in Patients Who Participated in an Avapritinib Clinical Study. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-514969-18-00?lang=en	Population
181	2023-510567-35-00	Centre LB. 2025 Aug 21. Clinical Trials Information System (CTIS): MegaMOST - A multicenter, open-label, biology driven, Phase II study evaluating the activity of anti-cancer treatments targeting tumor molecular alterations/characteristics in advanced / metastatic tumors. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-510567-35-00?lang=en	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
182	NCT04771520	Anderson Cancer Center. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: Avapritinib for the Treatment of CKIT or PDGFRA Mutation-Positive Locally Advanced or Metastatic Malignant Solid Tumors. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04771520	Population
183	NCT06087263	Anderson Cancer Center. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy of Regorafenib in Specific GIST Mutation Subsets (KIT Exon 17, 18, or 14 Mutation and SDHB Deficient GIST) in the Post-imatinib Second-line Setting. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06087263	Intervention
184	CTIS2024-514969-18-00	Blueprint Medicines Corp.. 2025 Apr 29. WHO ICTRP: A rollover study of avapritinib (also called BLU-285) in adults Who Participated in a Previous Avapritinib Study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-514969-18-00	Population
185	CTIS2024-512585-34-00	Blueprint Medicines Corp.. 2025 Sep 1. WHO ICTRP: A Study of Avapritinib in Patients with Indolent and Systemic Mastocytosis. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-512585-34-00	Population
186	CTIS2023-508617-16-00	Blueprint Medicines Corp.. 2025 Sep 1. WHO ICTRP: A Study of Avapritinib in Pediatric Patients With Solid Tumors Dependent on KIT or PDGFRA Signaling. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-508617-16-00	Population
187	EUCTR2017-004836-13-GB	Blueprint Medicines Corporation. 2020 Oct 26. WHO ICTRP: A Study of Avapritinib in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004836-13-GB	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
188	EUCTR2018-000588-99-GB	Blueprint Medicines Corporation. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: A Study of Avapritinib in Patients with Indolent and Smoldering Systemic Mastocytosis. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000588-99-GB	Population
189	NCT03465722	Blueprint Medicines Corporation. 2020 Dec 12. WHO ICTRP: (VOYAGER) Study of Avapritinib vs Regorafenib in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic GIST. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03465722	Studientyp
190	NCT03862885	Blueprint Medicines Corporation. 2020 Dec 12. WHO ICTRP: Early Access Program (EAP) for Avapritinib in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic GIST. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03862885	Studientyp
191	NCT04695431	Blueprint Medicines Corporation. 2021 Aug 10. WHO ICTRP: Retrospective Study Assessing the Effect of Avapritinib Versus Best Available Therapy in Patients With AdvSM. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04695431	Population
192	NCT02561988	Blueprint Medicines Corporation. 2023 Mar 27. WHO ICTRP: (EXPLORER) Study of BLU-285 in Patients With Advanced Systemic Mastocytosis (AdvSM) and Relapsed or Refractory Myeloid Malignancies. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02561988	Population
193	NCT04714086	Blueprint Medicines Corporation. 2024 Nov 4. WHO ICTRP: Expanded Access Program for Avapritinib. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04714086	Population
194	NCT04908176	Blueprint Medicines Corporation. 2025 Jan 6. WHO ICTRP: A Drug-drug Interaction Study of Avapritinib and Midazolam. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04908176	Intervention
195	NCT06748001	Blueprint Medicines Corporation. 2025 Apr 21. WHO ICTRP: Avapritinib Rollover Study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06748001	Population
196	EUCTR2020-005234-15-AT	Blueprint Medicines Corporation. 2025 May 26. WHO ICTRP: A Study of Avapritinib in Pediatric Patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005234-15-AT	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
197	NL-OMON48964	Blueprint Medicines Corporation. 2025 Aug 18. WHO ICTRP: 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). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON48964	Studientyp
198	NCT03580655	Blueprint Medicines Corporation. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: (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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03580655	Population
199	NL-OMON52372	Blueprint Medicines Corporation. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: A 3-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Avapritinib (BLU-285), a Selective KIT Mutation-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, in Indolent and Smoldering Systemic Mastocytosis with Symptoms Inadequately Controlled with Standard Therapy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52372	Population
200	NCT06327685	Center and Research Institute. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: Avapritinib With Decitabine in Patients With SM-AHN. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06327685	Population
201	EUCTR2019-001494-88-FR	Centre L [†] on B [†] . 2024 Sep 23. WHO ICTRP: Clinical trial evaluating the value of treatment with therapy specifically targeting the molecular alterations identified in the tumor of patients with advanced or metastatic cancer. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001494-88-FR	Studientyp
202	NCT04927260	Centre LB. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: French Long Term Registry With Longitudinal Follow up of PDGFRA D842V-GIST Patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04927260	Studientyp
203	NCT02606097	Chang Gung MH. 2020 Dec 12. WHO ICTRP: Regorafenib in GIST With Secondary C-KIT Exon 17 Mutation. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02606097	Intervention
204	NCT06221683	Children's Hospital of Soochow University. 2024 Sep 2. WHO ICTRP: Clinical Study of Induction Therapy Options Based on Molecular Subtyping and MRD in Children and Adolescents With AML. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06221683	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
205	NCT06316960	Children's Hospital of Soochow University. 2024 Sep 2. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Avapritinib in Relapsed or Refractory Pediatric CBF-AML With KIT Mutation. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06316960	Population
206	NCT05381753	CStone P. 2024 Dec 2. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Avapritinib in Chinese Patients With Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) in the Real World. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05381753	Studientyp
207	NCT05734105	Deciphera Pharmaceuticals LLC. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: A Study of Ripretinib vs Sunitinib in Patients With Advanced GIST With Specific KIT Exon Mutations Who Were Previously Treated With Imatinib. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05734105	Intervention
208	ChiCTR2200062170	Fujian Medical University Union Hospital. 2023 Apr 3. WHO ICTRP: A real-world study of Avapritinib in the treatment of D842V-mutated gastrointestinal stromal tumors. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200062170	Intervention
209	NCT02707601	Gilead S. 2020 Dec 12. WHO ICTRP: Efficacy, Safety, and Tolerability of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Treatment for HIV/HCV Co-infected Participants Who Switch to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) or Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (F/R/TAF) Prior to LDV/SOF HCV Treatment. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02707601	Population
210	NCT01602939	Hospital Virgen de la Salud. 2016 Sep 5. WHO ICTRP: Cladribine Plus Pegylated Interferon Alfa-2a in Systemic Mastocytosis. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01602939	Population
211	NCT06783790	Institute of Hematology;Blood Diseases Hospital C. 2025 Jan 27. WHO ICTRP: Avapritinib Combined With Azacitidine and Venetoclax in the Treatment of Relapsed AML After Allo-HSCT. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06783790	Population
212	NCT07131059	Institute of Hematology;Blood Diseases Hospital C. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: MRD-positive AML Clinical Study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT07131059	Population
213	NCT02791087	National Heart Centre. 2020 Dec 12. WHO ICTRP: Investigation of the Role of Hemodynamics in Re-stenosis of CABG Patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02791087	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
214	NCT06772233	Peking University. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: A Study of Regorafenib Combined With Envafolelimab for Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors With Kit Gene Exon 17 Mutation That Failed Standard Treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06772233	Intervention
215	NCT06765915	Ruijin H. 2025 Jan 13. WHO ICTRP: Avapritinib Maintenance for AML With KIT Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06765915	Population
216	NCT05821738	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2023 May 15. WHO ICTRP: Avapritinib in CBF-AML With KIT Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05821738	Population
217	NCT07028073	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: A New Treatment of Newly Diagnosed KIT Mutation CBF-Acute Myeloid Leukemia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT07028073	Population
218	ChiCTR2300067286	The First Affiliated Hospital ZU. 2023 Jul 16. WHO ICTRP: An exploratory clinical study evaluating the safety and effectiveness of avapritinib in refractory/relapsed acute myeloid leukemia (R/R AML) with RUNX1::RUNX1T1 or CBFβ::MYH11 with C-KIT mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300067286	Population
219	NCT02969668	Universitätsklinikum H. 2021 May 10. WHO ICTRP: Interferon-free Antiviral Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection Among Opioid-substituted Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02969668	Population
220	NCT05464875	Xinhua Zhang MD. 2025 Mar 10. WHO ICTRP: A Multicenter Study of Avapritinib Efficacy and Safety of Metastatic or Unresectable Gastrointestinal Stromal Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05464875	Studientyp
221	NCT05461664	Xinhua Zhang MD. 2025 Mar 10. WHO ICTRP: Avapritinib in the Treatment of Unresectable or Recurrent Metastatic GIST Non-exon18 Mutations of PDGFRA. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05461664	Studientyp
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>Clinical Trials Information System (CTIS): Last update</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i>			

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 4-104 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 4-104 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Methodik der eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen

Da es sich bei der pivotalen NAVIGATOR-Studie um eine einarmige Studie handelt, wird die Studie nachfolgend mittels des TREND-Statements charakterisiert.

Tabelle 4-104 (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 GIST und anderen rezidierten und refraktären soliden Tumoren.</p> <p>Zusammenfassung: Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit des Tyrosinkinase-Inhibitors 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. Mehr als 85 % der GIST weisen eine Mutation im viralen Onkogen-Homolog (KIT, ca 75 %) oder dem homologen „Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha“ (PDGFRA, ca 10 %) auf, welche für das Tumorwachstum verantwortlich ist. Die PDGFRA-D842V-Mutation ist bei Patienten mit inoperabler oder metastasierter GIST laut Literatur bei 5 bis 6 % aller GIST beschrieben und entspricht dem Anwendungsgebiet von Avapritinib, weshalb der Fokus im Folgenden auf dieser Mutation liegt.</p> <p>Bisher ist neben Avapritinib kein Arzneimittel für die Behandlung von Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST und dem Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation zugelassen. Patienten mit einer PDGFRA-D842V-Mutation sprechen nicht auf eine Therapie mit den übrigen verfügbaren TKIs an, da diese nicht an den mutierten Tyrosinkinase-Rezeptor in der aktiven Konformation binden können.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Avapritinib (auch als BLU-285 bekannt) ist ein potenter, selektiver, Inhibitor der PDGFRA-D842V-Mutante. 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. Seit Beginn der NAVIGATOR-Studie wurde Avapritinib im Januar 2020 in den USA für erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die eine PDGFRA Exon 18 Mutation, inklusive der D842V-Mutation, aufweisen, zugelassen und im September 2020 in der EU für erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA D842V-Mutation aufweisen, für das Inverkehrbringen unter besonderen Bedingungen genehmigt.</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 rezidierten oder refraktären soliden Tumoren untersucht. Die Studie wurde als Phase-I-Studie initiiert, bei der der Wirkstoff erstmalig am Menschen erprobt wurde. Die Studie umfasste eine Dosisescalationsphase (Teil 1), um die MTD und die RP2D zu bestimmen sowie eine Erweiterungsphase (Teil 2), um die Sicherheit, Verträglichkeit und klinische Wirksamkeit von Avapritinib bezüglich der MTD/RP2D weiter zu beurteilen. Auf Basis der ersten, ermutigenden Wirksamkeitsdaten wurde Avapritinib im Januar 2020 in den USA und im September 2020 von der EMA für erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA D842V-Mutation, aufweisen, zugelassen. Die Studie ist seit dem 03. Juni 2021 beendet. Der finale Datenschnitt fand am 25. Januar 2021 statt.</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 erfüllten, konnten an der NAVIGATOR-Studie teilnehmen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Patient ist ≥ 18 Jahre alt. 2. Für <u>Teil 1 (Dosisescalationsphase)</u> muss der Patient eine histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines inoperablen GIST oder eines anderen fortgeschrittenen soliden Tumors besitzen. Patienten mit inoperablem GIST müssen eine Erkrankung gehabt haben, die nach Imatinib und mindestens einer der folgenden Therapien fortgeschritten war: Sunitinib, Regorafenib, Sorafenib, Dasatinib, Pazopanib oder einem experimentellen Kinase-Inhibitor, oder eine Erkrankung mit einer D842V-Mutation im PDGFRA-Gen. <p>Patienten mit einem anderen fortgeschrittenen soliden Tumor mussten eine rezidierte oder refraktäre Erkrankung ohne verfügbare wirksame Therapie aufweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei einer Tagesdosis von < 100 mg konnten die Patienten entweder die Diagnose eines GIST oder eines rezidierten oder refraktären soliden Tumors haben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Bei einer Tagesdosis von ≥ 100 mg mussten mindestens zwei Patienten in einer Kohorte (vier Patienten bei einer erweiterten Kohorte) die Diagnose GIST- haben. <p>3. <u>Erweiterungsphase (Teil 2):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Gruppe 1: Die Patienten mussten eine bestätigte Diagnose eines inoperablen GIST und nach der Behandlung mit Imatinib und mindestens einem der folgenden Arzneimittel einen Krankheitsprogress aufweisen: Sunitinib, Regorafenib, Sorafenib, Dasatinib, Pazopanib oder ein anderer experimenteller Kinase-Inhibitor und der Patient durfte keine D842V-Mutation im PDGFRA-Gen aufweisen. Gruppe 2: Die Patienten mussten 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 vor der Behandlung mit Avapritinib identifiziert worden sein (PDGFRA D842V [QIAGEN-Assay oder lokale Untersuchung]). Gruppe 3: Die Patienten mussten eine bestätigte Diagnose eines inoperablen GIST mit Fortschreiten der Erkrankung haben und/oder die Patienten mussten eine Intoleranz gegenüber Imatinib gezeigt haben und keine zusätzliche Kinase-Inhibitor-Therapie erhalten haben. Die Patienten durften keine bekannte D842V-Mutation im PDGFRA (Nicht-D842V 2L) aufweisen. Gruppe 1, 2 und 3: Patienten mit GIST mussten mindestens eine messbare Läsion gemäß mRECIST 1.1-Kriterien aufweisen. Gruppe 1 und 2: Eine Tumorprobe (archiviertes Gewebe oder eine neue Tumorbiopsie) musste zur Mutationstestung eingereicht worden sein. <p>4. Der Patient hat einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) von 0 – 2.</p> <p>5. Der Patient oder der gesetzliche Vertreter hat, sofern dies von den örtlichen Aufsichtsbehörden gestattet wurde, die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie.</p> <p>Hinweis: Im Dossier werden gemäß 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 erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> Der Patient hatte innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis des Studienarzneimittels eine der folgenden Erscheinungen: <ol style="list-style-type: none"> Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) > 3-fach über der Obergrenze des Normalwerts (Upper Limit of Normal, ULN), wenn keine Lebermetastasen vorlagen; > 5-fach über ULN, wenn Lebermetastasen vorlagen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>b.) Gesamtbilirubin ist > 1,5-fach über ULN; > 3-fach über ULN mit direktem Bilirubin > 1,5-fach über ULN beim Vorhandensein eines Gilbert-Syndroms</p> <p>c.) eine geschätzte (Cockcroft-Gault-Formel) oder eine gemessene Kreatinin-Clearance < 40 ml/min</p> <p>d.) Thrombozytenzahl < $90 \times 10^9/l$</p> <p>e.) absolute Anzahl an neutrophilen Granulozyten < $1,0 \times 10^9/l$</p> <p>f.) ein Hämoglobin-Wert < 9 g/dl. Transfusionen und Erythropoetin konnten verwendet werden um einen Hämoglobinwert von mindestens 9 g/dl zu erreichen, mussten jedoch mindestens zwei Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments verabreicht worden sein.</p> <p>2. Der Patient hatte ein Krebsmedikament weniger als fünf Halbwertszeiten oder 14 Tage (je nachdem welcher Zeitraum kürzer war) vor der ersten Dosis des Studienmedikaments erhalten.</p> <p>3. Der Patient hatte innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments neutrophile Wachstumsfaktoren erhalten.</p> <p>4. Gruppe 3: Patienten bei denen bekannt war, dass bei ihnen ein KIT-Wildtyp vorliegt.</p> <p>5. Der Patient benötigte eine Begleitmedikation mit einem, starken Inhibitor oder Induktor von CYP3A4.</p> <p>6. Der Patient hatte 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 wurden nicht als größere chirurgische Eingriffe angesehen).</p> <p>7. Der Patient hatte in der Vergangenheit eine andere primäre Malignität, die innerhalb eines Jahres vor der ersten Dosis des Studienmedikaments diagnostiziert worden war oder eine Therapie erforderte. (Ausgenommen von der Einjahresbegrenzung waren: vollständig resezierter Basalzell- und Plattenepithelkarzinom der Haut, kurativ behandelter lokalisierter Prostatakarzinom und vollständig reseziertes Carcinoma in situ an jeder Stelle).</p> <p>8. Der Patient hatte ein QT-Intervall korrigiert mit der Friderica-Formel (QTcF) auf > 450 Millisekunden.</p> <p>9. Der Patient hatte eine Vorgeschichte einer Anfallserkrankung (z. B. Epilepsie) oder die Notwendigkeit einer Medikation gegen Anfälle.</p> <p>10. Der Patient hatte eine Vorgeschichte eines zerebrovaskulären Unfalls oder transienter ischämischer Anfälle innerhalb eines Jahres vor der ersten Dosis des Studienmedikaments.</p> <p>11. Der Patient hatte ein bekanntes Risiko für intrakranielle Blutungen, wie z. B. ein Gehirnaneurysma oder eine Vorgeschichte mit Subdural- oder Subarachnoidalblutung.</p> <p>12. Der Patient hatte eine primäre Hirntumorerkrankung oder Metastasen im Gehirn.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>13. Der Patient litt 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 kontrollierten Hypertonie.</p> <p>14. Der Patient hatte eine bekannte Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus oder eine aktive Virushepatitis; Virustests waren nicht erforderlich.</p> <p>15. Der Patient war nicht bereit oder nicht in der Lage, geplante Besuche, Arzneimittelverabreichungspläne, Labortests oder andere Studienverfahren und Studienbeschränkungen einzuhalten,</p> <p>16. Frauen, die nicht bereit waren - 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 innerhalb von sieben Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments durch einen Schwangerschaftstest mit humanem Beta-Choriongonadotropin (β-hCG) im Serum bestätigt worden war. Frauen mit β-hCG-Werten, die innerhalb des Bereichs für eine Schwangerschaft lagen, aber nicht schwanger waren (falsch-positive Ergebnisse), konnten mit schriftlicher Zustimmung des Sponsors nach Ausschluss der Schwangerschaft eingeschlossen werden. Nicht gebärfähige Frauen (postmenopausal, Hysterektomie, bilaterale Salpingektomie oder bilaterale Oophorektomie) benötigten keinen Serum-β-hCG-Schwangerschaftstest.</p> <p>18. Frauen, die stillen.</p> <p>19. Der Patient litt unter einer vorherigen oder anhaltenden klinisch signifikanten Krankheit, einem medizinischen Zustand, einer Operationsgeschichte, einem körperlichen Befund oder einer Laboranomalie, die nach Ansicht des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten, die Resorption, die Verteilung, den Metabolismus oder die Ausscheidung des Studienmedikamentes hätte verändern oder die Beurteilung der Studienergebnisse hätte beeinträchtigen können.</p> <p>Studienorte:</p> <p>Die Studie wurde in 18 Studienzentren in den Vereinigten Staaten, Europa und Asien durchgeführt. Folgende Zentren waren vertreten (N = 250 Studienteilnehmer):</p> <p>6. Belgien (1 Zentrum): 16 Studienteilnehmer (6,4 %)</p> <p>7. Frankreich (2 Zentren) 24 Studienteilnehmer (9,6 %)</p> <p>8. Deutschland (1 Zentrum): 18 Studienteilnehmer (7,2 %)</p> <p>9. Niederlande (1 Zentrum): 12 Studienteilnehmer (4,8 %)</p> <p>10. Polen (1 Zentrum): 8 Studienteilnehmer (3,2 %)</p> <p>11. Südkorea (1 Zentrum): 17 Studienteilnehmer (6,8 %)</p> <p>12. Spanien (1 Zentrum): 11 Studienteilnehmer (4,4 %)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>13. Vereinigtes Königreich (1 Zentrum): 28 Studienteilnehmer (11,2 %)</p> <p>14. USA (9 Zentren): 116 Studienteilnehmer (46,4 %)</p> <p>Rekrutierung:</p> <p>Screening: 256 Studienteilnehmer</p> <p>Screening Failure: 19 Studienteilnehmer</p> <p>Patienten, die mit Avapritinib behandelt wurden: 250 Patienten</p> <p>Studienaufbau:</p> <p>Screening:</p> <p>Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung wurden die Patienten während des Screening-Zeitraums innerhalb von 56 Tagen (acht Wochen) vor der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments auf ihre Eignung für die Studie untersucht.</p> <p>Die Studie bestand aus zwei Studienphasen, der Dosiseskaltationsphase und der Expansionsstudie. Teil 1: Dosiseskaltationsphase:</p> <p>In dieser Phase wurde die Sicherheit und Verträglichkeit steigender Dosen von Avapritinib bei Patienten mit inoperablen GIST oder anderen rezidierten oder refraktären soliden Tumoren untersucht. In dieser Phase wurde MTD und die RP2D bestimmt.</p> <p>15. Teil 2: Expansionsstudie</p> <p>In dieser Phase erfolgte eine vollständige Bewertung der Sicherheit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Wirksamkeit von Avapritinib.</p>
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 Dosiseskaltationsphase (Teil 1 der Studie) wurde zudem drei Tage vor Beginn der Behandlung eine Einzeldosis Avapritinib entsprechend ihrer zugeteilten Dosis-Kohorte 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.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation						
		<p>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• 600 mg <p>Die erste Patientenkohorte erhielt das Studienmedikament in einer Anfangsdosis von 30 mg pro Tag. Die Dosiserhöhung im ersten Schritt betrug maximal 100 %. Wenn ≥ 1 behandelter Patient mit der Anfangsdosis ein nicht-hämatologisches UE \geq Grad 2 oder ein hämatologisches UE \geq Grad 3, welche nicht eindeutig auf eine andere Ursache als Avapritinib zurückzuführen waren, erlebte, betrug die erste Dosiserhöhung maximal 50 %. Alle nach Schritt eins erfolgten Dosiserhöhungen betrugen maximal 50 %.</p> <p>Die Dosiserhöhung wurde fortgesetzt, bis die maximale tolerierte Dosis oder die RP2D, unterhalb der MTD bestimmt werden konnte.</p> <p>Anfänglich wurden drei Patienten in jede Kohorte aufgenommen. Weitere drei Patienten konnten aufgenommen werden, falls die Kohorte aufgrund der 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><tr><td>keine DLT</td><td>Erhöhung um ≤ 50 % zur nächsten Dosisstufe (≤ 100 % für den ersten Eskalationsschritt)</td></tr><tr><td>DLT bei einem von drei Patienten</td><td>Erweiterung der Kohorte auf bis zu sechs Patienten</td></tr><tr><td>DLT bei einem von sechs Patienten</td><td>Erhöhung um ≤ 50 % zur nächsten Dosisstufe (≤ 100 % für den ersten Eskalationsschritt)</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)
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)							

		<p>> 1 DLT bei ≤ 6 Patienten (einschließlich der Patienten, die in die Anreicherungs- kohorte aufgenommen wurden)</p>	<p>Dosiserhöhung stoppen Erweiterung der höchsten vorherigen Dosisstufe auf sechs auswertbare Patienten, wenn noch nicht sechs Patienten behandelt wurden. Die höchste vorherige Dosis mit ≤ 1 Patienten mit einer DLT bei sechs Patienten ist die MTD. Möglicherweise Untersuchung von niedrigeren Dosen, um die vorgeschlagene Phase-II-Dosis zu bestimmen.</p>	
		<p>Teil 2 – Erweiterungsphase:</p> <p>In Teil 1 der Studie zur Dosisescalation wurden 46 Patienten in 8 Kohorten mit Dosen zwischen 30 und 600 mg einmal täglich behandelt, und die MTD wurde auf 400 mg einmal täglich festgelegt. In der Erweiterungsphase (Part 2) der Studie wurden zusätzliche Sicherheit, PK und Wirksamkeit bewertet. Initial wurden in Teil 2 der Studie die Patienten mit einer Dosis von 400 mg einmal täglich behandelt. Auf Grundlage vorliegender Sicherheitsdaten, wurde die in Teil 2 verwendete Dosis auf 300 mg einmal täglich reduziert.</p> <p>Die Patienten der Erweiterungsphase erhielten somit folgende Dosierung von Avapritinib:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 300 mg (161 Patienten) • 400 mg (43 Patienten) <p>Wenn der Prüfarzt der Ansicht war, dass es im besten klinischen Interesse des Patienten lag, konnte die Dosis unter bestimmten Umständen auf 400 mg pro Tag erhöht werden. Eine Dosiserhöhung über 400 mg hinaus war nicht zulässig.</p> <p>Es waren maximal drei Dosisreduktionen erlaubt. Unterhalb einer Tagesdosis von 100 mg pro Tag waren keine weiteren Dosisreduktionen zulässig.</p> <p>Behandlungsunterbrechungen waren bei Auftreten von Toxizität der CTCAE Grade 3 oder 4 notwendig. War aufgrund eines Behandlungsbedingten UE eine Unterbrechung der Behandlung von mehr als 2 Wochen notwendig, war die Behandlung mit Avapritinib abubrechen, es sei denn, der Sponsor genehmigte schriftlich die Wiederaufnahme der Behandlung. Eine Dosiserhöhung bei demselben Patienten nach einer Dosisreduktion aufgrund eines UE war nicht erlaubt.</p> <p>Die Patienten sollten mindestens einen Zyklus (28 Tage) Avapritinib erhalten. Anschließend konnten 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 wurden.</p> <p>Follow-up-Phase:</p> <p>Es sollte für jeden Patienten eine End-of-Treatment Visite mindestens 14 Tage (± 7 Tage) nach der letzten Einnahme des Studienmedikaments durchgeführt werden.</p>		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ein Sicherheits-Follow-up wurde 30 Tage (+ 7 Tage) nach der letzten Einnahme des Studienmedikaments oder zu dem Zeitpunkt, zu dem der Patient eine andere antineoplastische Therapie zur Behandlung von GIST oder solide Tumoren begann, durchgeführt. Danach werden die Patienten etwa alle 3 Monate bis zum Tod, zum Widerruf der Einwilligung oder zum Abschluss der Studie durch den Sponsor nachbeobachtet.
5	Spezifisches Studienziel	Mit dieser pivotalen Studie sollte 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 Avapritinib, beurteilt anhand der Art, der Häufigkeit, der Schwere, des Zeitpunkts und des Zusammenhangs mit dem Studienmedikament der Nebenwirkungen, SUE und Änderungen der Vitalparameter, Elektrokardiogramme (EKGs) und Sicherheitslabortests <p><u>Erweiterungsphase (Teil 2):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR) definiert als die Rate eines bestätigten, vollständigen Ansprechens (CR) oder eines partiellen Ansprechens (PR) gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien • gesamtes Sicherheitsprofil von Avapritinib, beurteilt anhand der Art, Häufigkeit, Schwere, des Zeitpunkts und des Zusammenhangs mit dem Studienmedikament jeglicher UE, 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 (DOR), PFS und die Rate des klinischen Nutzens gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien • Ansprechrare, definiert nach den Choi-Kriterien • PFS unter der letzten vorherigen Krebstherapie • KIT, PDGFRA und andere krebsrelevante Mutationen im Tumorgewebe zu Studienbeginn und am Ende der Behandlung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Veränderung zu Baseline in den Werten für KIT, PDGFRA und andere krebsrelevante mutierte Allelfraktionen im peripheren Blut <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> Gesamtüberleben (OS) Korrelation der Baseline-Werte von KIT, PDGFRA und anderen krebsrelevanten Mutationen mit antineoplastischer Aktivität Korrelation von KIT, PDGFRA und anderen krebsrelevanten Allelfraktionen in der circulating tumor DNA (ctDNA) mit antineoplastischer Aktivität Level der Blut- und Tumormarker <p>Zeit bis zum Ansprechen war im Studienprotokoll nicht als explorativer Endpunkt präspezifiziert, wurde aber in den statistischen Analyseplan aufgenommen, weil es bei der Interpretation der Studienergebnisse nützlich war.</p> <p>Sicherheitsbezogene Endpunkte anhand von UE</p>
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<p>Fallzahlbestimmung:</p> <p><u>Dosiseskalationsphase (Teil 1):</u></p> <p>Die Fallzahlbestimmung war von dem beobachteten Sicherheitsprofil abhängig, welches die Anzahl der Studienteilnehmer pro Kohorte bestimmte. Das beobachtete Sicherheitsprofil bestimmte auch die Anzahl der Dosiserhöhungen, die nötig waren, um die MTD und die RP2D zu bestimmen. Es wurde erwartet, dass ungefähr 50 Studienteilnehmer in Teil 1 der Studie aufgenommen würden.</p> <p><u>Erweiterungsstudie (Teil 2):</u></p> <p>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-Vorthherapie dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> Gruppe 1: eine Stichprobengröße von 100 non-D842V 3L⁺-Patienten erlaubt die Nullhypothese 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 %-KI resultieren (untere Grenze $\geq 5\%$), das klinisch relevant ist. Gruppe 2: eine Stichprobengröße von 31 PDGFRA-D842V-Patienten erlaubt die Nullhypothese 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 $\geq 10\%$), dass klinisch relevant ist. Geplant war der Einschluss von 35 PDGFRA-D842V-Patienten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																				
		<ul style="list-style-type: none">Gruppe 3: eine Stichprobengröße von 50 non-D842V 2L Patienten erlaubt die Nullhypothese 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. <p>Ein ORR von $\geq 22\%$ in 50 Patienten wird in ein binominales 95 %-KI resultieren (untere Grenze $\geq 10\%$), das klinisch relevant ist.</p> <table><tr><th></th><th>N</th><th>H₀ ORR</th><th>H₁ ORR</th><th>Beobachtete ORR, um H₀ abzulehnen [95 %-KI]</th></tr><tr><td>Gruppe 1</td><td>100</td><td>$\leq 5\%$</td><td>$\geq 15\%$</td><td>11 % [5,62; 18,83]</td></tr><tr><td>Gruppe 2</td><td>31</td><td>$\leq 10\%$</td><td>$\geq 35\%$</td><td>26 % [11,86; 44,61]</td></tr><tr><td>Gruppe 3</td><td>50</td><td>$\leq 10\%$</td><td>$\geq 25\%$</td><td>20 % [10,03; 33,72]</td></tr></table> <p>Interminanalyse: Für die Studie war keine Interimanalyse geplant.</p> <p>Finale Analyse: Der finale Datenschnitt erfolgte am 25. Januar 2021.</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>		N	H ₀ ORR	H ₁ ORR	Beobachtete ORR, um H ₀ abzulehnen [95 %-KI]	Gruppe 1	100	$\leq 5\%$	$\geq 15\%$	11 % [5,62; 18,83]	Gruppe 2	31	$\leq 10\%$	$\geq 35\%$	26 % [11,86; 44,61]	Gruppe 3	50	$\leq 10\%$	$\geq 25\%$	20 % [10,03; 33,72]
	N	H ₀ ORR	H ₁ ORR	Beobachtete ORR, um H ₀ abzulehnen [95 %-KI]																		
Gruppe 1	100	$\leq 5\%$	$\geq 15\%$	11 % [5,62; 18,83]																		
Gruppe 2	31	$\leq 10\%$	$\geq 35\%$	26 % [11,86; 44,61]																		
Gruppe 3	50	$\leq 10\%$	$\geq 25\%$	20 % [10,03; 33,72]																		
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	<p>Es handelte sich um eine offene, einarmige Studie. Alle Patienten wurden mit der Prüfsubstanz Avapritinib behandelt. Zur Beurteilung der primären Endpunkte wurde eine verblindete unabhängige radiologische Überprüfung durchgeführt. Die Überprüfung der Bilddaten erfolgte im Kernlabor durch entsprechend qualifizierte und geschulte Radiologen. BTR benannte zwei unabhängige Gutachter auf der Grundlage ihrer medizinischen Qualifikationen, Ausbildung und Erfahrung. Jeder Gutachter sollte eine gleichzeitige und unabhängige Beurteilung der Patientenbildzeitpunkte vornehmen und war hinsichtlich der Ergebnisse des anderen Gutachters verblindet. Eine Entscheidung durch einen unabhängigen Dritten war erforderlich, wenn die beiden Gutachter zu unterschiedlichen Einschätzungen gelangten: Der dritte Gutachter führte keine separate Analyse durch, sondern überprüfte die beiden vorhandenen Analysen und wählte diejenige aus, die seiner Einschätzung nach der Tumorlast oder des Ansprechens des Patienten am ehesten entsprach. Der dritte Gutachter war über die Identität der beiden anderen Gutachter nicht informiert und wählte den gesamten Befund aus, den er als den genauesten vollständigen Datensatz aus den beiden vorhandenen Befunden erachtete. Die ausgewählte Antwort aus dieser Entscheidung sollte als akzeptierte Antwort gelten.</p>
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<p>Bezeichnung der kleinsten Einheit: Studienteilnehmer</p>
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<p>Populationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Safety-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben. Sofern nicht anders angegeben, war dies die primäre Population für die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen. Die Patienten wurden auf der Grundlage der Dosis analysiert, die sie am Tag 1 erhalten hatten. • DD-Population: Alle Patienten in der Dosiseskaltationsphase (Teil 1), die mindestens 75 % der verschriebenen Dosen (≥ 21 Dosen) von Avapritinib in Zyklus I (C1) erhalten haben und die Nachbeobachtung bis zum Tag 28 von C1 (C1D28) abgeschlossen haben oder die unabhängig vom Ausmaß der Exposition gegenüber dem Studienmedikament eine dosislimitierende Toxizität erlitten haben. Dies war die Standard-Analysepopulation für den Teil der Dosiseskaltation für alle MTD-bezogenen Analysen. Die Patienten wurden entsprechend der Dosis analysiert, die sie am Tag 1 erhalten hatten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Response-Evaluable-Population (RE-Population): Alle Patienten aus der Safety-Population, die zu Studienbeginn mindestens eine Zielläsion, bewertet durch die zentrale Radiologie gemäß mRECIST 1.1-Kriterien, und die nach Behandlungsbeginn mindestens eine Untersuchung durch die zentrale Radiologie gemäß mRECIST 1.1-Kriterien und keine größeren Protokollabweichungen aufwiesen. Ausgewählte Wirksamkeitsanalysen wurden anhand der RE-Population durchgeführt. Die Patienten wurden entsprechend der ihnen verabreichten Anfangsdosis analysiert. <p>Subpopulationen:</p> <p>Präspezifiziert zur Analyse waren verschiedene Subpopulationen in Abhängigkeit des GIST-Mutationstypus und vorangegangener TKI-Therapie der Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> Qiagen D842V: Patienten mit PDGFRa D842V-Mutation, die durch den Qiagen-Assay bestimmt wurden D842V: Patienten mit PDGFRa D842V-Mutation Exon 18: Patienten mit PDGFRa-Exon-18-Mutation 4L+: alle Patienten unabhängig vom Mutationstyp, die zuvor drei oder mehr TKI-Therapielinien erhalten haben Non-D842V 4L+: Patienten ohne PDGFRa-D842V-Mutation die zuvor drei oder mehr TKI-Therapielinien erhalten haben Non-D842V 3L+: Patienten ohne PDGFRa-D842V-Mutation, die zuvor zwei oder mehr TKI-Therapien erhalten haben Non-D842V 2L: Patienten ohne PDGFRa-D842V-Mutation, die zuvor nur eine TKI-Therapie mit Imatinib erhalten haben. <p><u>Hinweis:</u> Im vorliegenden Modul4C des Dossiers werden laut Anwendungsgebiet von Avapritinib nur Ergebnisse für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen und mit einer zulassungskonformen Anfangsdosis von 300 mg behandelt wurden, dargestellt.</p> <p>Analyse des primären Endpunkts (Teil2):</p> <p><u>ORR</u></p> <p>Definiert als der prozentuale Anteil an Studienteilnehmern mit einem durch die zentrale Radiologie gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien bestätigten besten Ansprechen (CR oder PR für mindestens zwei aufeinanderfolgende Bewertungen ohne dazwischenliegende Progression) wurde anhand der Häufigkeit, des Prozentsatzes und eines zweiseitigen 95 %-KI auf Grundlage der exakten Binomialverteilung (Clopper-Pearson) für die Sicherheitspopulation geschätzt.</p> <p>Zusätzlich wird die beste Gesamtansprechrate in einer hierarchischen Reihenfolge von CR, PR, SD, progressive Erkrankung (PD) und nicht auswertbar (NE) für die präspezifizierten Teilpopulationen tabellarisch dargestellt.</p> <p>Um die Robustheit der primären Analyse zu bewerten, wurden folgende Sensitivitätsanalysen für die präspezifizierten Teilpopulationen durchgeführt:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • ORR nach Anfangsdosierung bei Studienteilnehmer der Safety-Population, die mindestens für acht Monate nachbeobachtet wurden oder die die Studienbehandlung abgebrochen haben. • ORR nach Anfangsdosierung für die RE-Population • ORR bestimmt durch den Prüfarzt bei Studienteilnehmer der Safety-Population <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) wurde über eine logistische Regression bestimmt. Faktoren, die in univariaten Modellen auf dem Niveau von 0,2 signifikant waren, wurden in das finale multivariable Modell eingeschlossen.</p> <p>Analyse der sekundären Endpunkte (Part 2):</p> <p><u>DOR</u></p> <p>Definiert als die Zeit des ersten, durch die zentrale Radiologie gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien bestätigten CR oder PR, bis zum Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod durch jeglichen Grund, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat.</p> <p>Studienteilnehmer ohne ein bestätigtes CR oder PR wurden von dieser Analyse ausgeschlossen. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch ein Ansprechen zeigten, wurden bei der letzten gültigen Bewertung zensiert. Die Zensurregeln der EMA und der FDA werden in Tabelle 4-8 dargestellt. 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.) und am Ende der Behandlung (5, 6).</p> <p>Die DOR wurde unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode analysiert und der Median mit beidseitigem 95 %-KI sowie 25 %- und 75 %-Perzentil dargestellt. Die DOR 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><u>PFS</u></p> <p>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 wurde durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien bestimmt. 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 dargestellt.</p> <p>Das PFS wird unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode beschrieben. Dargestellt wird das mediane progressionsfreie Überleben mit zweiseitigem 95 %-KI sowie 25 %- 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 (50) dargestellt. Die Überlebenskurven berechnet mit der Kaplan-Meier-Methode werden präsentiert.</p> <p>Ein Cox-Proportional-Hazards-Modell wurde verwendet, um das Hazard Ratio (HR) 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 Modell wurde nach dem Mutationstyp (Exon 18 Mutation vs. keine Exon 18 Mutation) stratifiziert. Faktoren, die in univariaten Modellen auf dem Niveau von 0,2 signifikant waren, wurden in das finale multivariable Modell eingeschlossen. Unstratifizierte Analysen wurden basierend auf der Safety-Population durchgeführt.</p> <p><u>Rate des klinischen Nutzens</u></p> <p>Definiert als der Anteil an Studienteilnehmern mit einem bestätigten besten Ansprechen anhand eines CR, PR oder SD, mit einer Dauer von mindestens 4 Zyklen. Die Bewertung erfolgte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien.</p> <p>Die Rate der Krankheitskontrolle wird anhand der Häufigkeit, des prozentualen Anteils und des zweiseitigen 95 %-KI basierend auf der exakten Binomialverteilung beschrieben.</p> <p><u>Ansprechrate basierend auf den Choi-Kriterien</u></p> <p>Das Gesamtansprechen basierend auf den Choi-Kriterien wurde anhand der Häufigkeit, des prozentualen Anteils und des zweiseitigen 95 %-KI basierend auf der exakten Binomialverteilung mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.</p> <p>Zusätzlich wird das Gesamtansprechen basierend auf den Choi-Kriterien tabellarisch anhand der hierarchischen Reihenfolge von CR, PR, SD, PD und NE, dargestellt.</p> <p><u>PFS nach der letzten vorherigen Antikrebsmedikation</u></p> <p>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 PD war oder eine Unterbrechung auf Grund einer PD erfolgte. Für den Fall, dass das Datum der Progression teilweise fehlte, wurde die gleiche</p>
--	--	--

		<p>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 hatten, wurde das PFS zu Tag 1 vor der ersten Avapritinib-Dosis zensiert. <p>Die Kaplan-Meier-Methode wurde verwendet, um die Überlebensverteilungsfunktion zu schätzen. Dargestellt wird das mediane progressionsfreie Überleben mit zweiseitigem 95 %-KI sowie d25 %- 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 (50) dargestellt. Die Überlebenskurven berechnet mit der Kaplan-Meier-Methode werden präsentiert.</p> <p>Statistische Tests wurden zwischen dem PFS unter dem Studienmedikament und dem PFS unter der letzten vorherigen Antikrebsmedikation durchgeführt. Der gepaarte Prentice-Wilcoxon-Test wurde aufgrund einer Korrelation zwischen den beiden Parametern durchgeführt.</p> <p>Analyse der explorativen Endpunkte:</p> <p><u>OS</u></p> <p>Definiert als die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum Todeszeitpunkt.</p> <p>Studienteilnehmer, die vor oder am Stichtag der Datenerhebung verstarben, wurden als Ereignis gewertet. Alle Studienteilnehmer, die vor oder am Stichtag der Datenerhebung nicht verstorben waren, wurden am letzten Tag – an dem sie als lebend bekannt waren – zensiert. Das letzte bekannte Datum, an dem der Studienteilnehmer noch lebte, ist definiert als das letzte nicht imputierte Datum eines Patientenberichts vor oder am Tag des Datenschnitts.</p> <p>Das Gesamtüberleben wird unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode beschrieben. Dargestellt wird das mediane OS mit zweiseitigem 95 %-KI sowie 25 %- 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 (50) dargestellt. Ein unstratifiziertes Cox-Proportional Hazard Modell wurde als Sensitivitätsanalyse verwendet.</p> <p><u>Zeit bis zum Ansprechen (TTR)</u></p> <p>Definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis die Ansprechkriterien für ein CR oder PR, gemäß der mRECIST 1.1 Kriterien, zuerst erfüllt werden. Studienteilnehmer ohne CR oder PR wurden von dieser Analyse ausgeschlossen. Wenn nicht alle</p>
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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 nach der Anfangsdosis dargestellt, und die TTR wird zwischen den Anfangsdosen unter Verwendung des Wilcoxon-Rangsummentest verglichen (wobei die längste Zeit bis zum Ansprechen den höheren Rang hat).</p> <p>Abbildungen zur kumulativen Wahrscheinlichkeit des Ansprechens werden entsprechend der Anfangsdosis dargestellt.</p> <p>Supportiv wurde eine Analyse der TTR, bewertet durch zentrale Radiologie gemäß der Choi-Kriterien, durchgeführt</p> <p><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><u>Mutationsstatus und Antitumoraktivität</u></p> <p>Der KIT und PDGFRA-Mutationsstatus zu Baseline wurde mit Messungen der Anti-Tumor Aktivität einschließlich des Ansprechens und des PFS korreliert.</p> <p>Studienteilnehmer mit einer Tumor PDGFRA-Mutation (bestätigt durch das QIAGEN Assay, Sysmex Assay oder per elektronischer Patientenakte) wurden in die folgenden sich gegenseitig ausschließenden Gruppen eingeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • D842V bestimmt durch QIAGEN oder Sysmex (Referenzniveau) • Non-D842V Exon 18 Mutationen • Andere Non-Exon 18 Mutationen • 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 per elektronischer Patientenakte) wurden durch das Sysmex/PGDX ctDNA Assay in die folgenden sich gegenseitig ausschließenden Gruppen eingeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutationen in der Adenosintriphosphat (ATP)-Bindungsstelle einschließlich V654A, T670I, T670F (Referenzniveau) • Mutationen in der Aktivierungsschleife von Codon 788 bis 829 ohne Mutationen in der ATP-Bindungsstelle wie oben beschrieben • Alle anderen KIT-Mutationen der Exons 8, 9, 11 und 13 außer Mutationen in der ATP-Bindungsstelle und der Aktivierungsschleife

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Andere KIT-Studienteilnehmer, die nicht in eine der oberen Gruppen eingeschlossen wurden <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 PFS 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><u>Unerwünschte Ereignisse (UE)</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 SOC und den PT des MedDRA kodiert (Version 18.1). Die Schwere der UE wurde anhand der National Cancer Institute (NCI) 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 UE 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 UE wurden zusammengefasst. Die folgenden Outputs wurden erstellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zusammenfassung der UE UE nach SOC und PT 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • 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 SOC und 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><u>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)</u></p> <p>Die UESI wurden anhand von zwei Kategorien (kognitive Effekte und intrazerebrale Blutungen) und den 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 UESI zu definieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kognitive Effekte, bestehend aus vier PTs: kognitive Störung, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, 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 führten, unabhängig von der Kausalität, nach PT

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><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.</p> <p>Todesfälle während der Behandlung (von der ersten Dosis bis zur letzten +30 Tage) wurden eindeutig markiert.</p> <p><u>Klinische Laboruntersuchungen</u></p> <p>Laborparameter, die sowohl zu Baseline als auch Post-Baseline erhoben wurden, 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. Als Baseline wurde die letzte Bewertung vor dem Beginn der Einnahme des Studienmedikaments angesehen.</p> <p>Die klinischen Laborwerte wurden, wenn möglich, gemäß der CTCAE Version 4.03 bewertet. Shift Tabellen der Labordaten von Baseline bis zum schlechtesten Wert während der Behandlung werden dargestellt. Für die serologischen Parameter (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 Serologie (inkl. Gerinnung) dargestellt.</p> <p>Für jeden Laborparameter werden Auflistungen bereitgestellt. Alle Ergebnisse außerhalb der 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) werden nach Visite dargestellt.</p> <p><u>Vitalzeichen</u></p> <p>Die Ergebnisse für Größe, Gewicht, BMI, systolischer und diastolischer Blutdruck, Herzfrequenz und Körpertemperatur wurden für die Sicherheitspopulation nach Anfangsdosis und pro Visite zusammengefasst. Die Veränderungen in Blutdruck, Herzfrequenz und Körpertemperatur gegenüber Baseline wurden nach der Anfangsdosis (< 300 mg, 300 mg, 400 mg, 300/400 mg und ,alle Dosierungen‘) und Visite zusammengefasst.</p>

		<p><u>Elektrokardiogramme</u></p> <p>Die Interpretation der EKG's (normal/abnormal aber klinisch nicht signifikant (Not Clinically Significant, NCS), abnormal klinisch signifikant (Clinically Significant, CS) und nicht auswertbar) wurden für tatsächliche Werte und Veränderungen gegenüber Baseline (ausgedrückt als Verbesserung, keine Veränderung und Verschlechterung) nach 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 verändert sich zu normal • Verschlechterung = normal verändert sich zu abnormal NCS / CS, abnormal NCS verändert sich zu abnormal CS • Keine Änderung = normal bleibt bei normal, abnormal NCS bleibt bei abnormal NCS, abnormal CS bleibt bei abnormal CS <p>Wenn für einen Patienten ein Ergebnis fehlte, wurde die Kategorie "unbekannt" genutzt.</p> <p><u>ECOG-PS</u></p> <p>Die Zusammenfassung und die Änderungen gegenüber Baseline des ECOG-PS wurden für die Safety-Population nach Anfangsdosis (< 300 mg, 300 mg, 400 mg, 300/400 mg und alle Dosierungen) und Visite dargestellt.</p> <p>Subgruppenanalysen:</p> <p>Für ORR, DOR, PFS ermittelt über die zentrale Radiologie und OS wurden die folgenden Subgruppenanalysen 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 HR 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) <p>Nach zusätzlichen Auswertungen wurden Diagramme für PDGFRA D842V-Patienten erstellt, die nicht im finalen SAP aufgeführt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenverteilung • Demografische Daten und Ausgangsmerkmale der Erkrankung • Zusammenfassung des Studienmedikation • Zusammenfassung der Dosisanpassungen • Zweidimensionale Zusammenfassung der Dosissteigerung und Dosisreduktion • Vorherige Therapien für die zugrunde liegende Malignität • Wasserfall-Plot der Summe der Durchmesser der Zielläsion gemäß zentraler Radiologie • Kaplan-Meier-Überlebenskurven der DOR durch die zentrale Radiologie gemäß mRECIST 1.1 und FDA-Zensierungsregeln
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																
		<ul style="list-style-type: none">Diagramm der kumulativen Ansprechwahrscheinlichkeit durch die zentrale Radiologie gemäß mRECIST 1.1.																																																
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	<p>Screening: n = 256 Studienteilnehmer n = 19 Studienteilnehmer während des Screenings ausgeschlossen</p> <p>Teil 1 – Dosiseskalationsphase: n = 46 Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none">< 300 mg: n = 30 Studienteilnehmer300 mg: n = 6 Studienteilnehmer400 mg: n = 7 Studienteilnehmer600 mg: n = 3 Studienteilnehmer <p>Teil 2 – Erweiterungsphase: n = 204 Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none">300 mg: n = 167 Studienteilnehmer400 mg: n = 50 Studienteilnehmer <p>Safety-Population n = 250 Studienteilnehmer</p> <table><tr><th></th><th colspan="5">Avapritinib Anfangsdosierung</th></tr><tr><th></th><th>n < 300 mg</th><th>n 300 mg</th><th>n 400 mg</th><th>n 600 mg</th><th>Σ</th></tr><tr><td>Safety-Population</td><td>30</td><td>167</td><td>50</td><td>3</td><td>250</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>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>49</td><td>1</td><td>0</td><td>51</td></tr></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 und die Avapritinib in einer zulassungskonformen Anfangsdosierung von 300 mg erhalten haben, dargestellt.</p> <p>Gründe für den Ausschluss aus der Studie:</p> <p><u>Safety-Population:</u> Alle 250 Studienteilnehmern (100,0 %) sind aus der Studie ausgeschieden. Im Folgenden sind (nach Anfangsdosierung) die Gründe für den Ausschluss aus der Studie dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none">< 300 mg Avapritinib (N = 30)<ul style="list-style-type: none">Krankheitsprogression: 2 Studienteilnehmer (6,7 %)UE: 2 Studienteilnehmer (6,7 %)Tod: 13 Studienteilnehmer (43,3 %)Lost to Follow-up: 3 Studienteilnehmer (10,0 %)Entscheidung des Prüfarztes: 2 Studienteilnehmer (6,7 %)Entscheidung des Sponsors: 8 Studienteilnehmer (26,7 %)		Avapritinib Anfangsdosierung						n < 300 mg	n 300 mg	n 400 mg	n 600 mg	Σ	Safety-Population	30	167	50	3	250	Non-D842V 4L ⁺	10	78	35	2	125	PDGFRA Exon 18	18	32	11	1	62	PDGFRA-D842V	17	28	10	1	56	Non-D842V 3L ⁺	12	89	39	2	142	Non-D842V 2L	1	49	1	0	51
	Avapritinib Anfangsdosierung																																																	
	n < 300 mg	n 300 mg	n 400 mg	n 600 mg	Σ																																													
Safety-Population	30	167	50	3	250																																													
Non-D842V 4L ⁺	10	78	35	2	125																																													
PDGFRA Exon 18	18	32	11	1	62																																													
PDGFRA-D842V	17	28	10	1	56																																													
Non-D842V 3L ⁺	12	89	39	2	142																																													
Non-D842V 2L	1	49	1	0	51																																													

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> 300 mg Avapritinib (N = 167) <ul style="list-style-type: none"> Krankheitsprogression: 6 Studienteilnehmer (3,6 %) UE: 2 Studienteilnehmer (1,2 %) Tod: 81 Studienteilnehmer (48,5 %) Lost to Follow-up: 5 Studienteilnehmer (3,0 %) Widerruf der Einwilligung: 11 Studienteilnehmer (6,6 %) Entscheidung des Prüfarztes: 4 Studienteilnehmer (2,4 %) Beginn einer anderen neoplastischen Therapie: 1 Studienteilnehmer (< 1,0 %) Entscheidung des Sponsors: 57 Studienteilnehmer (34,1 %) 400 mg Avapritinib (N = 50) <ul style="list-style-type: none"> Tod: 30 Studienteilnehmer (60,0 %) Lost to Follow-up: 1 Studienteilnehmer (2,0 %) Widerruf der Einwilligung: 4 Studienteilnehmer (8,0 %) Entscheidung des Prüfarztes: 4 Studienteilnehmer (8,0 %) Entscheidung des Sponsors: 11 Studienteilnehmer (22,0 %) 600 mg Avapritinib (N = 3) <ul style="list-style-type: none"> Entscheidung des Sponsors: 1 Studienteilnehmer (100,0 %) <p><u>Hinweis:</u> Im Dossier werden laut Anwendungsgebiet und Fachinformation von Avapritinib nur Ergebnisse für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen und mit einer zulassungskonformen Anfangsdosis von 300 mg behandelt wurden, dargestellt. Aus diesem Grund erfolgt die Auflistung der Studienabbrüche an dieser Stelle nur für diese Subpopulation.</p> <p><u>Safety-Population (PDGFRA-D842V-Patienten):</u> Insgesamt sind alle 56 Studienteilnehmer (100,0 %) aus der Studie ausgeschieden. Im Folgenden sind die Gründe für den Ausschluss aus der dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> 300 mg Avapritinib (N = 28) <ul style="list-style-type: none"> UE: 1 Studienteilnehmer (3,6 %) Tod: 9 Studienteilnehmer (32,1 %) Lost to Follow-Up: 1 Studienteilnehmer (3,6 %) Entscheidung des Sponsors: 17 Studienteilnehmer (60,7 %)
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	Zeitraum der Studienaufnahme Der erste Patient wurde am 07. Oktober 2015 in die Studie aufgenommen. Der letzte Patient hat die Studie am 03. Juni 2021 abgeschlossen. Der finale Datenschnitt erfolgte am 25. Januar 2021.
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline Charakteristika)	Safety-Population (n = 250): <u>Alter (Jahre):</u> <ul style="list-style-type: none"> Mittelwert (SD): 59,4 (10,97)

		<p><u>Geschlecht:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • weiblich: 96 (38,4 %) • männlich: 154 (61,6 %) <p><u>Ethnizität:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hispanoamerikaner/Latino: 6 (2,4 %) • kein Hispanoamerikaner/Latino: 212 (84,8 %) • ohne Angaben: 17 (6,8 %) • nicht bekannt: 15 (6,0 %) <p><u>Abstammung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Weiß: 181 (72,4 %) • nicht Weiß: 42 (16,8 %) • nicht bekannt: 27 (10,8 %) <p><u>Region:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • USA: 116 (46,4 %) • Europa: 117 (46,8 %) • Asien: 17 (6,8 %) <p><u>Größe (cm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 171,53 (10,212) <p><u>Gewicht (kg):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 77,32 (20,966) <p><u>BMI (kg/m²):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 26,09 (6,145) <p><u>ECOG-PS (n/%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: 100 (40,0 %) • 1: 142 (56,8 %) • 2: 8 (3,2 %) <p>Hinweis: Im Dossier werden laut Anwendungsgebiet von Avapritinib nur Ergebnisse für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen und die Avapritinib in einer zulassungskonformen Anfangsdosis von 300 mg erhalten haben, dargestellt. Aus diesem Grund erfolgt die Beschreibung der Baseline-Charakteristika nur für diese Subpopulation:</p> <p>Safety-Population: PDGFRA-D842V-Patienten mit 300 mg Anfangsdosis (n = 28):</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 61,5 (12,90) <p><u>Geschlecht:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • weiblich: 10 (35,7 %) • männlich: 18 (64,3%) <p><u>Ethnizität:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hispanoamerikaner/Latino: 1 (3,6 %) • kein Hispanoamerikaner/Latino: 26 (92,6 %)
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ohne Angaben: 1 (3,6 %) <u>Abstammung:</u> <ul style="list-style-type: none"> Weiß: 17 (60,7 %) nicht Weiß: 10 (35,7 %) nicht bekannt: 1 (3,6 %) <u>Region:</u> <ul style="list-style-type: none"> USA: 8 (28,6 %) Europa: 15 (53,6 %) Asien: 5 (17,9 %) <u>Größe (cm):</u> <ul style="list-style-type: none"> Mittelwert (SD): 169,40 (8,411) <u>Gewicht (kg):</u> <ul style="list-style-type: none"> Mittelwert (SD): 74,63 (21,635) <u>BMI (kg/m²):</u> <ul style="list-style-type: none"> Mittelwert (SD): 26,38 (6,735) <u>ECOG-PS (n/%):</u> <ul style="list-style-type: none"> 0: 9 (32,1 %) 1: 17 (60,7 %) 2: 2 (7,1 %)
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 (PDGFRA-D842V; 300 mg Anfangsdosierung): 28 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	Um den Anforderungen der VerfO zu entsprechen, wurden zum finalen Datenschnitt statistische Nachberechnungen für die Zielpopulation gemäß Fachinformation von Avapritinib (PDGFRA-D842V; 300 mg Anfangsdosis) angefertigt.
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	<u>Prozentualer Anzahl an Nebenwirkungen in der Safety-Population PDGFRA-D842V-Patienten mit 300 mg Anfangsdosis [n/N (%)]:</u> <ul style="list-style-type: none"> UE: 28/28 (100,0 %) UE CTCAE \geq 3: 27/28 (96,4 %) Behandlungsbedingte UE: 28/28 (100,0 %) Behandlungsbedingte UE CTCAE \geq 3: 24/28 (85,7 %) SUE: 22/28 (78,6 %) SUE CTCAE \geq 3: 18/28 (64,3 %) Behandlungsbedingte SUE: 12/28 (42,9 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit unerwünschten Nebenwirkungen von besonderem Interesse <ul style="list-style-type: none"> ○ kognitive Effekte: 19/28 (67,9 %) ○ intrakranielle Blutungen: 2/28 (7,1 %) • UE, die zum dauerhaften Abbruch der Studie führten: 10/28 (35,7 %) • UE, die zur Unterbrechung der Einnahme des Studienmedikaments führen: 27/28 (96,4 %) • UE, die zur Reduktion der Einnahme des Studienmedikaments: 23/28 (82,1 %) • Todesfälle: 5/28 (17,9 %)
	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 (19)</p> <p>Quelle: Studienprotokoll zur NAVIGATOR-Studie (6), Studienbericht zur NAVIGATOR-Studie (5), Statistischer Analysenplan zur NAVIGATOR-Studie (7), Statistische Nachberechnungen zur NAVIGATOR-Studie (46)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

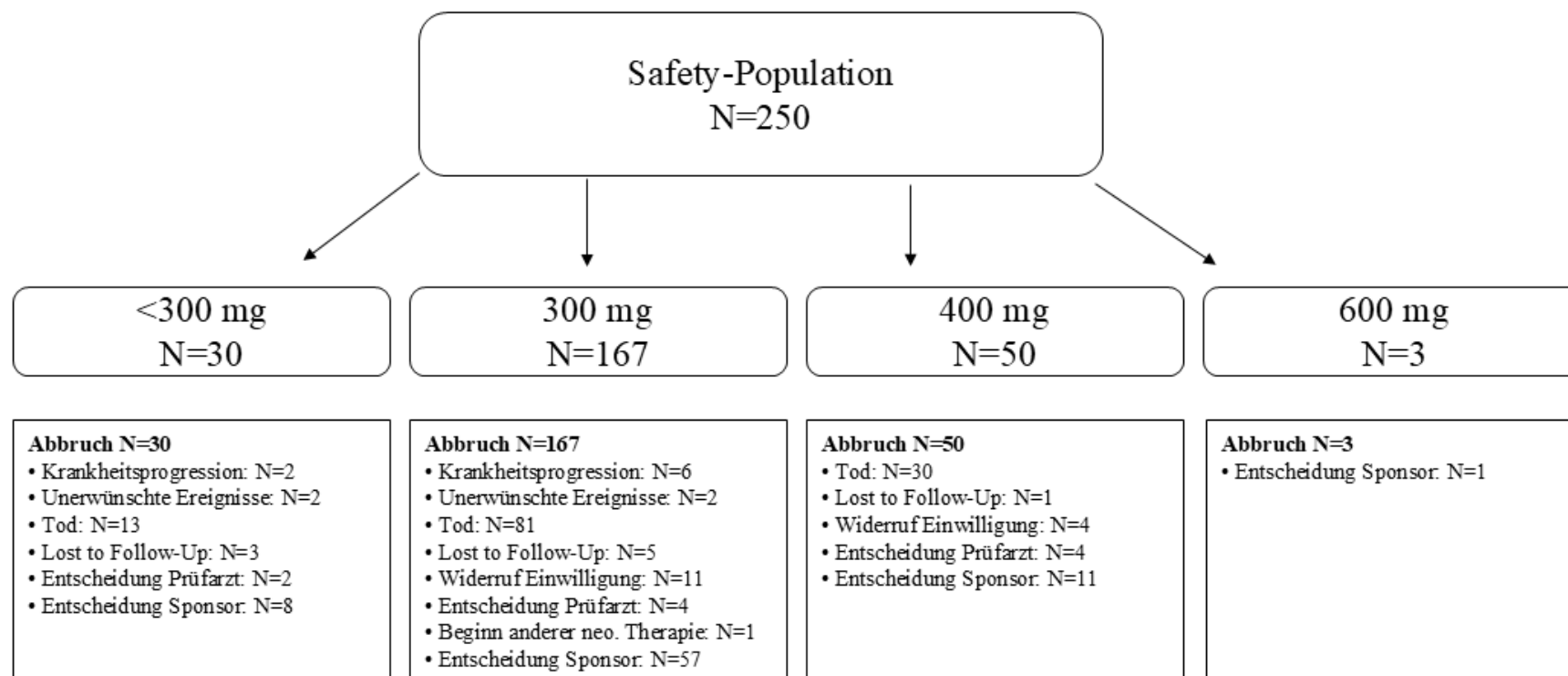


Abbildung 4-13: Patientenfluss der NAVIGATOR-Studie für die Safety-Population

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

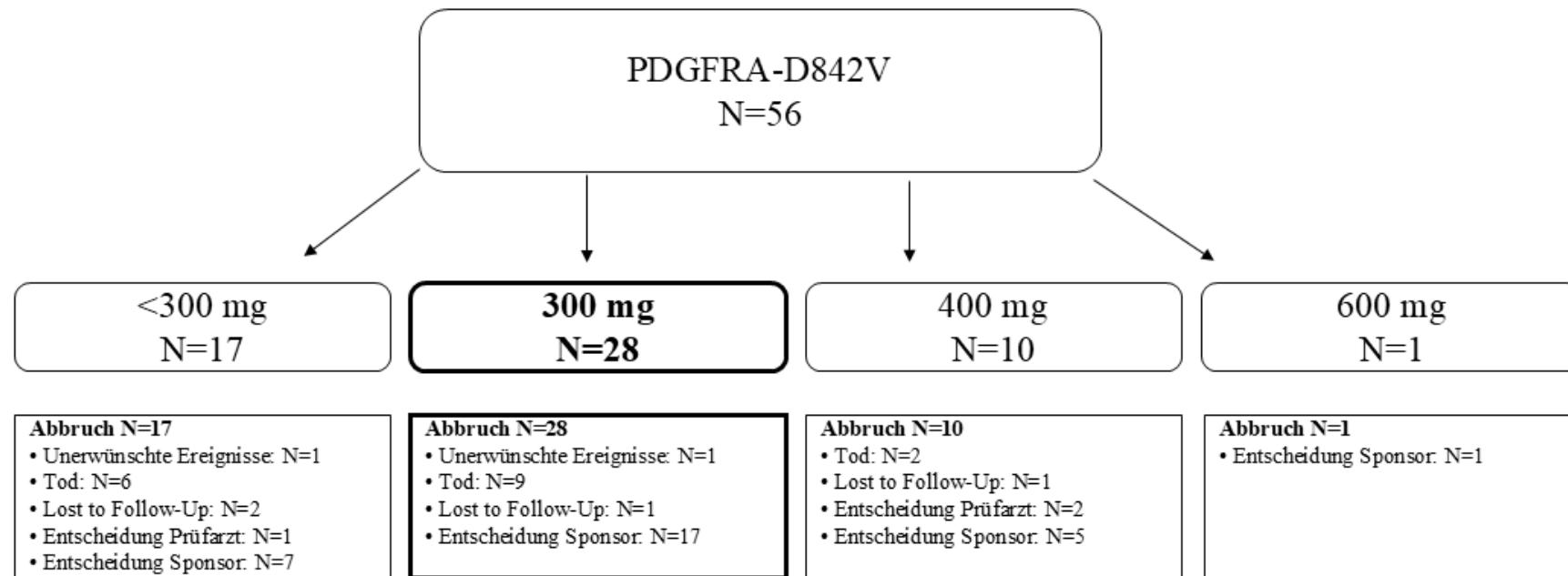


Abbildung 4-14: Patientenfluss der NAVIGATOR-Studie für Patienten mit einer PDGFRA-D842V-Mutation (Safety-Population)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-105 (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 mit Avapritinib bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) in China.</p> <p>Zusammenfassung: Untersuchung der Sicherheit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Avapritinib bei chinesischen Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST.</p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	<p>Wissenschaftlicher Hintergrund</p> <p>GIST umfassen etwa 0,1 bis 3,0 % aller malignen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Mehr als 85 % der GIST weisen eine Mutation im viralen Onkogen-Homolog (KIT, ca 75 %) oder dem homologen „Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha“ (PDGFRA, ca 10 %) auf, welche für das Tumorstadium verantwortlich ist. PDGFRA-Exon 18-Mutationen treten bei 5 – 6 % der Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST auf, hauptsächlich die Resistenz-auslösende D842V-Mutation. Diese Patientenpopulation entspricht dem Anwendungsgebiet von Avapritinib, weshalb der Fokus im Folgenden auf dieser Mutation liegt.</p> <p>Patienten mit einer PDGFRA-D842V-Mutation sprechen nicht auf eine Therapie mit den übrigen verfügbaren TKIs an, da diese signifikant schlechter an den mutierten Tyrosinkinase-Rezeptor in der aktiven Konformation binden können. Die IC₅₀ von Avapritinib liegt bei vorliegender PDGFRA-D842V-Mutation bei 0,24 nM, während die anderer TKIs aus dem Anwendungsgebiet zwischen 118 und 825 nM liegen.</p> <p>Die Studie CS3007-101 bestätigt die Ergebnisse der globalen NAVIGATOR-Studie für die asiatische Population; es wurden keine relevanten Unterschiede in Sicherheit, PK oder Wirksamkeit festgestellt.</p> <p>Ein vorläufiger Studienbericht zur Studie CS3007-101 mit Datenschnitt vom 31. März 2020 wurde der China National Medical Products Administration (NMPA) im Rahmen der Marktzulassung von Avapritinib in China vorgelegt. Die NMPA erteilte am 30. März 2021 die Zulassung für Avapritinib für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST mit Mutation im Exon 18 des PDGFRA (inklusive PDGFRA-D842V-Mutationen).</p> <p>Rationale zum Studiendesign</p> <p>Bei der Studie CS3007-101 (BLU-285-1105) handelt es sich um eine offene Phase-I/II-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Avapritinib bei erwachsenen, chinesischen Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST untersucht.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Studie umfasste eine Dosisescalationsphase (Teil 1), um die RP2D zu bestimmen sowie eine Erweiterungsphase (Teil 2), um die Sicherheit und klinische Wirksamkeit von Avapritinib bezüglich der RP2D weiter zu beurteilen. Unter anderem auf Basis vorläufiger Daten der Studie CS3007-101 wurde Avapritinib am 30. März 2021 von der NMPA die Marktzulassung für China erteilt. Die letzte Visite des letzten Patienten erfolgte am 11. April 2023.
	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 erfüllten, konnten an der Studie CS3007-101 teilnehmen:</p> <ol style="list-style-type: none"> Der Patient ist ≥ 18 Jahre alt. Der Patient oder sein gesetzlicher Vertreter gibt seine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie. Für <u>Teil 1 (Dosisescalationsphase)</u> muss der Patient eine histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines inoperablen oder metastasierten GIST besitzen, die Erkrankung muss nach der Behandlung mit Imatinib und ≥ 1 weiteren TKI fortgeschritten sein, oder der Patient muss die Standardbehandlung nicht vertragen oder es muss eine D842V-Mutation im PDGFRA-Gen vorliegen. <u>Erweiterungsphase (Teil 2):</u> <ul style="list-style-type: none"> Gruppe 1: Chinesische Patienten mit inoperablen GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen. Gruppe 2: Chinesische Patienten mit GIST in 3L und 4L und 4L+, mit inoperablen GIST ohne PDGFRA D842V Mutation, die nach der Standardbehandlung einen Progress aufweisen oder die Standardbehandlung nicht vertragen. Patienten in 3L müssen nach einer Behandlung mit Imatinib und Sunitinib eine Krankheitsprogression aufweisen oder diese nicht vertragen. Patienten in 4L und 4L+ müssen nach einer Behandlung mit Imatinib, Sunitinib und Regorafenib eine Krankheitsprogression aufweisen oder unter Unverträglichkeit leiden. Vor der Aufnahme in die Studie muss bei Patienten in 4L und 4L+ eine dokumentierte radiologische Krankheitsprogression vorliegen. <p>Der D842V-Mutationsstatus des PDGFRA-Gens wird durch einen genetischen Mutationstest unter Verwendung von aufbewahrtum Tumorgewebe oder einer neu entnommenen Tumorbiopsie gemäß den Vorgaben des lokalen oder vom Sponsor benannten Labors bestimmt.</p> Es muss mindestens eine messbare Läsion entsprechend den mRECIST 1.1 Kriterien vorliegen. Für Teil 2: Für die retrospektive Analyse von PDGFRA-Genmutationen im Zentrallabor müssen Tumorgewebeproben (Archivgewebe oder neue Tumorbiopsie) zur Verfügung gestellt werden. Optional für Teil 1. Der Patient hat einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) von 0 – 1.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hinweis: Im Dossier werden gemäß Anwendungsgebiet von Avapritinib für die Wirksamkeit Ergebnisse für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, dargestellt. Die Sicherheitsdaten beziehen sich auf die Studienteilnehmer, die mit einer zulassungskonformen Anfangsdosis von 300 mg Avapritinib behandelt wurden, unabhängig vom Mutationsstatus.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> Der Patient hatte vor der ersten Dosis des Studienarzneimittels eine der folgenden Bedingungen: <ol style="list-style-type: none"> Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) > 3-fach über der Obergrenze des ULN, wenn keine Lebermetastasen vorlagen; > 5-fach über ULN, wenn Lebermetastasen vorlagen Gesamtbilirubin > 1,5-fach über ULN; bei Vorliegen eines Gilbert-Syndroms Gesamtbilirubin > 3-fach über ULN mit direktem Bilirubin > 1,5-fach über ULN eine geschätzte (Cockcroft-Gault-Formel) oder eine gemessene Kreatinin-Clearance < 40 ml/min Thrombozytenzahl < $90 \times 10^9/l$ absolute Anzahl an neutrophilen Granulozyten < $1,0 \times 10^9/l$ ein Hämoglobin-Wert < 9 g/dl. Bluttransfusionen und Erythropoetin konnten verwendet werden um einen Hämoglobinwert von mindestens 9 g/dl zu erreichen, mussten jedoch mindestens zwei Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments verabreicht worden sein. Der Patient hatte innerhalb von weniger als fünf Halbwertszeiten oder 14 Tagen (je nachdem welcher Zeitraum kürzer war) vor der ersten Dosis des Studienmedikaments ein Krebsmedikament erhalten, inklusive traditioneller chinesischer Medizin und patentierter chinesischer Medizin mit anti-Tumor Indikationen. Der Patient hatte innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments neutrophile Wachstumsfaktoren erhalten. Patienten, die innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments starke Inhibitoren oder starke oder moderate Induktoren von Cytochrom P450 (CYP) 3A4 erhalten haben oder die oben genannten Arzneimittel oder Lebensmittel während der Studie weiterhin einnehmen müssen. Der Patient hatte 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 wurden nicht als größere chirurgische Eingriffe angesehen).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 6. Der Patient hatte in der Vergangenheit eine andere primäre Malignität, die innerhalb eines Jahres vor der ersten Dosis des Studienmedikaments diagnostiziert worden war oder zum Zeitpunkt des Screenings eine Therapie erforderte. (Ausgenommen von der Begrenzung waren: vollständig resezierter Basalzell- und Plattenepithelkarzinom der Haut, kurativ behandelter lokalisierter Prostatakarzinom und vollständig reseziertes Carcinoma in situ an jeder Stelle). 7. Der Patient hatte ein QT-Intervall korrigiert mit der QTcF auf > 450 Millisekunden. 8. Der Patient hatte eine Vorgeschichte einer Anfallserkrankung (z. B. Epilepsie) oder die Notwendigkeit einer Medikation gegen Anfälle. 9. Der Patient hatte eine Vorgeschichte eines zerebrovaskulären Unfalls oder transienter ischämischer Anfälle innerhalb eines Jahres vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. 10. Der Patient hatte ein bekanntes Risiko für intrakranielle Blutungen, wie z. B. ein Gehirnaneurysma oder eine Vorgeschichte mit Subdural- oder Subarachnoidalblutung. 11. Der Patient hatte eine primäre Hirntumorerkrankung oder Metastasen im Gehirn. 12. Der Patient litt 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 kontrollierten Hypertonie. 13. Der Patient hatte eine der folgenden viralen Infektionen: <ol style="list-style-type: none"> a.) Patienten, bei denen eine Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) und/oder das erworbene Immundefektsyndrom diagnostiziert wurde. Wenn der HIV-Infektionsstatus des Patienten unbekannt war und er sich nicht bereit erklärte, einen HIV-Test durchzuführen, konnte er nicht in die Studie aufgenommen werden. b.) Patienten mit einer Diagnose von Hepatitis B oder C können nur dann in die Studie aufgenommen werden, wenn eine aktive Hepatitis B oder C, die einer Behandlung bedarf, ausgeschlossen wurde. 14. Der Patient war nicht bereit oder nicht in der Lage, geplante Besuche, Arzneimittelverabreichungspläne, Labortests oder andere Studienverfahren und Studienbeschränkungen einzuhalten, 15. Frauen, die nicht bereit waren - 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 Studienmedikaments eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden. Nicht chirurgisch sterile Männer, die nicht bereit waren, während der Verabreichung des Studienmedikaments und für mindestens 90 Tage nach der letzten Dosis des Prüfpräparats auf Geschlechtsverkehr zu verzichten oder hochwirksame Verhütungsmittel anzuwenden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>16. Schwangere, deren Schwangerschaft innerhalb von sieben Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments durch einen Schwangerschaftstest mit humanem Beta-Choriongonadotropin (β-hCG) im Serum bestätigt worden war. Frauen mit β-hCG-Werten, die innerhalb des Bereichs für eine Schwangerschaft lagen, aber nicht schwanger waren (falsch-positive Ergebnisse), konnten mit schriftlicher Zustimmung des Sponsors nach Ausschluss der Schwangerschaft eingeschlossen werden. Nicht gebärfähige Frauen (postmenopausal, Hysterektomie, bilaterale Salpingektomie oder bilaterale Oophorektomie) benötigten keinen Serum-β-hCG-Schwangerschaftstest.</p> <p>17. Frauen, die stillen.</p> <p>18. Der Patient litt unter einer vorherigen oder anhaltenden klinisch signifikanten Krankheit, einem medizinischen Zustand, einer Operationsgeschichte, einem körperlichen Befund oder einer Laboranomalie, die nach Ansicht des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten beeinträchtigen, die Resorption, die Verteilung, den Metabolismus oder die Ausscheidung des Studienmedikamentes hätte verändern oder die Beurteilung der Studienergebnisse hätte beeinträchtigen können.</p> <p>Studienorte: Die Studie wurde in 14 Studienzentren in Asien durchgeführt.</p> <p>Rekrutierung: Screening: 73 Patienten Screening Failure: 8 Patienten Patienten, die mit Avapritinib behandelt wurden: 65 Patienten</p> <p>Studienaufbau: Screening: Das Screening begann, nachdem ein potenzieller Studienteilnehmer sein schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie erteilt hatte. Der Screening-Zeitraum bezog sich auf die 28 Tage (4 Wochen) vor der ersten Dosis des Studienmedikaments (Teil 1: fünf Tage vor Behandlungsbeginn (D-5); Teil 2: C1D1).</p> <p>Die Studie bestand aus zwei Studienphasen, der Dosisescalationsphase und der Expansionsstudie.</p> <p>Teil 1: Dosisescalationsphase: In dieser Phase wurde die Sicherheit und Verträglichkeit von zwei Anfangsdosierungen von Avapritinib (200 mg und 300 mg) bei Patienten mit inoperablen GIST untersucht. In dieser Phase wurde die RP2D bestimmt.</p> <p>Teil 2: Expansionsstudie: In dieser Phase erfolgte eine vollständige Bewertung der Sicherheit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Wirksamkeit von Avapritinib bei Studienteilnehmer mit inoperablen GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen sowie bei Studienteilnehmer mit inoperablen GIST in 3L und 4L und 4L+, ohne PDGFRA D842V Mutation, die nach der Standardbehandlung einen Progress aufweisen oder die Standardbehandlung nicht vertragen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Avapritinib wurde täglich morgens in kontinuierlichen 28-Tage-Zyklen, ohne Ruhephasen zwischen den Behandlungszyklen, eingenommen.</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.</p> <p>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 hatte, 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 3+3 Dosisescalationsdesign:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 200 mg • 300 mg <p>Es wurde ein modifiziertes 3+3-Dosisescalationsschema angewendet, wobei 3 – 6 Patienten in jeder Dosierungsgruppe behandelt wurden. Die erste Patientenkohorte erhielt das Studienmedikament in einer Anfangsdosis von 200 mg pro Tag. Nachdem mindestens 3 auswertbare Patienten in der 200 mg-Kohorte Zyklus 1 (DLT-Beobachtungszeitraum von 28 Tagen) abschlossen bewertete das SMC die DLT auf der Grundlage der Sicherheitsdaten. Wenn $\geq 1/3$ der Patienten DLTs aufwiesen, sollte das SMC die verfügbaren Sicherheits- und PK-Daten bewertet, um weiter zu entscheiden, ob auf den Abschluss von Zyklus 1 durch die verbleibenden Patienten dieser Kohorte gewartet werden sollte, ob 3 – 6 Patienten in dieser Dosierungsgruppe hinzugefügt werden sollten oder ob die Dosisfindung abgebrochen werden sollte. Traten bei $< 1/3$ der Patienten DLTs auf, sollte das SMC die verfügbaren Sicherheits- und PK-Daten auswerten, um weiter zu bestimmen, ob die Dosis von Avapritinib auf 300 mg QD für die zweite Kohorte erhöht werden sollte. Nach der Erhöhung der Dosis auf 300 mg QD wurden die übrigen Patienten in der 200-mg-QD-Kohorte weiterhin überwacht. Sobald bei $\geq 1/3$ der Patienten in dieser Kohorte DLTs auftraten, sollte das SMC die verfügbaren Sicherheits- und PK-Daten auswerten, um weiter zu entscheiden, ob die Dosis für Patienten in der 300-mg-QD-Kohorte angepasst werden sollte, weitere Patienten in die 200-mg-QD-Kohorte aufgenommen werden sollten oder die Dosisfindung beendet werden sollte. Das SMC bewertete die allgemeine Sicherheit und Verträglichkeit und entschied, ob Teil 2 der Studie begonnen werden konnte.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Wenn nach Ansicht des Prüfarztes 300 mg Avapritinib täglich den besten medizinischen Nutzen für den Patienten darstellten, konnte die Dosis bei Patienten in der 200-mg-Kohorte auf 300 mg einmal täglich erhöht werden, wenn die folgenden Kriterien erfüllt waren und der Patient umfassend informiert wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten erhielten ≥ 4 Zyklen Avapritinib • Es traten keine behandlungsbedingten UEs des Grades ≥ 3 auf (es sei denn, das UE hat sich auf Grad 1 oder darunter zurückgebildet) • Es traten keine UEs des Grades ≥ 2 im kognitiven oder emotionalen Bereich oder intrakranielle Blutungen auf (unabhängig von der Remission) <p>Den Patienten in der Dosisescalationsphase (Teil 1 der Studie) wurde zudem fünf Tage vor Beginn der Behandlung eine Einzeldosis Avapritinib entsprechend ihrer zugeteilten Dosis-Kohorte (200 mg oder 300 mg) verabreicht, um die Pharmakokinetik von Avapritinib zu untersuchen.</p> <p>Teil 2 – Erweiterungsphase:</p> <p>In Teil 1 der Studie zur Dosisescalation wurden jeweils 6 Patienten mit 200 mg oder 300 mg Avapritinib einmal täglich behandelt, und die RP2D wurde auf 300 mg einmal täglich festgelegt.</p> <p>Follow-up-Phase:</p> <p>Es sollte für jeden Patienten eine EOT-Visite innerhalb von 14 Tage (± 7 Tage) nach der letzten Einnahme des Studienmedikaments durchgeführt werden.</p> <p>Ein Sicherheits-Follow-up wurde 30 Tage (+ 7 Tage) nach der letzten Einnahme des Studienmedikaments oder zu dem Zeitpunkt, zu dem der Patient eine andere antineoplastische Therapie beginnt. Danach sollten die Patienten, die die Behandlung mit dem Studienmedikament vor einem Progress der Erkrankung abbrechen, etwa alle 3 Monate bis zum Progress, Lost to Follow-up, Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie, Tod, Widerruf der Einwilligung oder Beendigung der Studie durch den Sponsor nachbeobachtet werden.</p>
5	Spezifisches Studienziel	Mit dieser Studie sollte die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Avapritinib bei chinesischen Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST 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>Dosisescalationsphase (Teil 1):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RP2D von Avapritinib • Inzidenz und Charakteristika von DLTs im ersten Verabreichungszyklus • Sicherheit von Avapritinib, beurteilt anhand der Häufigkeit und der Schwere der UEs und SUEs, inklusive Änderungen der Vitalparameter, Elektrokardiogramme (EKGs) und Laborparametern <p><u>Erweiterungsphase (Teil 2):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrate (ORR) entsprechend der Beurteilung durch die zentrale Radiologie (IRC) gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p><u>Dosiseskalationsphase (Teil 1):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR entsprechend der Beurteilung durch den IRC gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien <p><u>Erweiterungsphase (Teil 2):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit von Avapritinib, beurteilt anhand der Häufigkeit und der Schwere der UEs und SUEs, inklusive Änderungen der Vitalparameter, Elektrokardiogramme (EKGs) und Laborparametern <p><u>Dosiseskalationsphase (Teil 1)/ Erweiterungsphase (Teil 2):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetik-Parameter von Avapritinib: einschließlich maximale Plasma-Wirkstoffkonzentration (C_{max}), Zeit bis zur maximalen Plasma-Wirkstoffkonzentration (T_{max}), 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), Eliminationshalbwertszeit (elimination half-life, $t_{1/2}$), scheinbare Clearance („apparent clearance“, CL/F) und Akkumulationsverhältnis (R) • ORR entsprechend der Beurteilung durch die Prüfarzte gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien • DOR, PFS und CBR entsprechend der Beurteilung durch den IRC und durch die Prüfarzte, gemäß der mRECIST 1.1-Kriterien • 12- und 18-Monate Gesamtüberlebensrate <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS) • ORR entsprechend der Beurteilung durch den IRC gemäß der Choi-Kriterien
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<p>Fallzahlbestimmung:</p> <p><u>Dosiseskalationsphase (Teil 1):</u></p> <p>Die Fallzahlbestimmung war von dem beobachteten Sicherheitsprofil abhängig, welches die Anzahl der Studienteilnehmer pro Kohorte bestimmte. Das beobachtete Sicherheitsprofil bestimmte auch die Anzahl der Dosiserhöhungen, die nötig waren, um die RP2D zu bestimmen. Es wurde erwartet, dass 9 – 12 Studienteilnehmer in Teil 1 der Studie aufgenommen würden.</p> <p><u>Erweiterungsstudie (Teil 2):</u></p> <p>Die Stichprobengrößenberechnung basierte auf der ORR. Es wurde erwartet, dass ungefähr 60 Studienteilnehmer in Teil 2 der Studie aufgenommen würden. Davon ungefähr 25 Studienteilnehmer in Gruppe 1 (PDGFRA-D842V-Mutation) und 35 Studienteilnehmer in Gruppe 2 (3L+), einschließlich mindestens 30 Studienteilnehmer mit 4L+ GIST.</p> <p>Finale Analyse:</p> <p>Die finale Analyse erfolgte, nachdem der letzte Patient die letzte Visite abgeschlossen hatte (11. April 2023).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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. Alle Patienten wurden mit der Prüfsubstanz Avapritinib behandelt. Im Rahmen der Dosisescalationsphase (Teil 1) wurden zwei Patientengruppen eingeschlossen, von denen die erste Gruppe Avapritinib in einer Dosis von 200 mg erhielt und die zweite 300 mg (siehe auch Item 4 der vorliegenden TREND Tabelle). In der Erweiterungsstudie (Teil 2) wurden folgende Patientengruppen unterschieden: <ul style="list-style-type: none"> • Studienteilnehmer mit inoperablen GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen • Studienteilnehmer mit inoperablen GIST in 3L, 4L und 4L+, ohne PDGFRA D842V Mutation, die nach der Standardbehandlung einen Progress aufweisen oder die Standardbehandlung nicht
9	Verblindung	Es handelte sich um eine offene, einarmige Studie. 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. Dies war die primäre Studienpopulation für die Sicherheitsanalysen. • Efficacy-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben und zu Baseline eine messbare Läsion aufwiesen. Dies war die primäre Studienpopulation für die Wirksamkeitsanalysen. • DD-Population: Alle Patienten in der Dosisescalationsphase (Teil 1), die mindestens 75 % der geplanten Dosen von Avapritinib in Zyklus 1 (C1) erhalten haben und die Nachbeobachtung bis zum Tag 28 von C1 (C1D28) abgeschlossen haben oder die aufgrund einer dosislimitierenden Toxizität die Behandlung abgebrochen haben. Dies war die primäre Studienpopulation für die Analyse von DLTs. • PK-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben und mindestens eine PK-Untersuchung nach Baseline hatten. Dies war die primäre Studienpopulation für die PK-Analysen.

		<p>Subpopulationen:</p> <p>Präspezifiziert zur Analyse waren für Teil 2 der Studie 2 Behandlungsgruppen in Abhängigkeit vom PDGFRA-Mutationsstatus und von der Anzahl vorangegangener Therapielinien der Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • D842V: Patienten mit PDGFRA D842V-Mutation • 3L und 4L+: Patienten in 3L, 4L und 4L+, ohne PDGFRA D842V Mutation, die nach der Standardbehandlung einen Progress aufweisen oder die Standardbehandlung nicht <p><u>Hinweis:</u> Im vorliegenden Modul 4C des Dossiers werden für die Wirksamkeit nur dem Anwendungsgebiet von Avapritinib entsprechende Ergebnisse für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen und mit einer zulassungskonformen Anfangsdosis von 300 mg behandelt wurden, dargestellt. Für die Sicherheit liegen ausschließlich Daten für Studienteilnehmer vor, die mit einer Anfangsdosis von 300 mg behandelt wurden, unabhängig vom Mutationsstatus.</p> <p>Analyse des primären Endpunkts (Teil 2):</p> <p><u>ORR</u></p> <p>Definiert als der prozentuale Anteil an Studienteilnehmern mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen. Das Ansprechen wurde durch den IRC anhand der mRECIST 1.1-Kriterien bewertet. Die Gesamtansprechrate wird als Häufigkeit, prozentualer Anteil und mit zweiseitigem 95 %-KI basierend auf der exakten Binomialverteilung (Clopper-Pearson-Methode) für die Efficacy-Population dargestellt.</p> <p>Analyse der sekundären Endpunkte (Teil 2):</p> <p><u>ORR</u></p> <p>Definiert als der prozentuale Anteil an Studienteilnehmern mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen. Das Ansprechen wurde durch die Prüfarzte anhand der mRECIST 1.1-Kriterien bewertet. Die Gesamtansprechrate wird als Häufigkeit, prozentualer Anteil und mit zweiseitigem 95 %-KI basierend auf der exakten Binomialverteilung (Clopper-Pearson-Methode) für die Efficacy-Population dargestellt.</p> <p><u>DOR</u></p> <p>Definiert als die Zeit des ersten dokumentierten vollständigen oder partiellen Ansprechens, bis zum Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder des Todes durch jeglichen Grund, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt. Studienteilnehmer, bei denen nach dem Ansprechen keine Krankheitsprogression eintrat und solche bei denen nach dem Ansprechen keine Tumoruntersuchung mehr durchgeführt wurde, wurden zum Zeitpunkt des Ansprechens zensiert. Der Zeitpunkt der Krankheitsprogression bzw. der Tod der Studienteilnehmer wurde anhand der mRECIST 1.1-Kriterium sowohl durch den IRC als auch durch die Prüfarzte bestimmt. Die Ergebnisse werden für die Efficacy-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.</p>
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dargestellt wird die mediane Dauer des Ansprechens mit beidseitigem 95 %-KI, berechnet mittels Brookmeyer und Crowley Methode und unter Verwendung der log-log Konversion, und 25 %-Perzentil sowie 75 %-Perzentil.</p> <p><u>PFS</u></p> <p>Definiert als die Zeit von der Einnahme der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zum Zeitpunkt einer Progression der Erkrankung oder des Todes, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat. Wenn ein Studienteilnehmer kein Ereignis hatte, wurde das progressionsfreie Überleben zum Zeitpunkt der letzten Tumoruntersuchung zensiert. Der Endpunkt wurde anhand der mRECIST 1.1-Kriterien bewertet durch den IRC und durch die Prüfarzte erhoben. Die Ergebnisse werden für die Efficacy-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 Brookmeyer und Crowley Methode und unter Verwendung der log-log Konversion, sowie das 25 %-Perzentil und 75 %-Perzentil.</p> <p><u>Rate des klinischen Nutzens</u></p> <p>Definiert als der Anteil der Studienteilnehmer mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung, die mindestens vier Zyklen andauert. Das Ansprechen wurde anhand der mRECIST 1.1-Kriterien sowohl vom IRC als auch von den Prüfarzten bewertet. Die Ergebnisse werden für die Efficacy-Population präsentiert. Beschrieben wird die Rate des klinischen Nutzens durch die Häufigkeit, den prozentualen Anteil und das zweiseitige 95 %-KI basierend auf der exakten Binomialverteilung berechnet mittels der Clopper-Pearson-Methode.</p> <p>Analyse der explorativen Endpunkte:</p> <p><u>OS</u></p> <p>Definiert als die Zeit von der Einnahme der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zum Todeszeitpunkt. Alle Studienteilnehmer, die vor oder am Stichtag der Datenerhebung nicht verstorben waren, wurden am letzten bekannten Tag, an dem sie am Leben waren, zensiert. Wenn für einen Patienten keine Daten nach der Baseline vorlagen, wurde er am Tag der ersten Dosis zensiert. Die Ergebnisse werden für die Efficacy-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. Es werden das mediane Gesamtüberleben mit zweiseitigem 95 %-KI, berechnet mittels Brookmeyer und Crowley Methode und unter Verwendung der log-log Konversion, sowie das 25 %-Perzentil und 75 %-Perzentil präsentiert.</p>

		<p>Analyse der sicherheitsbezogenen Endpunkte:</p> <p>Die Sicherheitsanalysen umfassen die Überwachung und Meldung von UEs, einschließlich des Auftretens von DLTs und SAEs, Tests zur Bewertung der Laborsicherheit sowie weitere Untersuchungen im Zusammenhang mit der Sicherheitsbewertung der Studie, wie Vitalparameter, körperliche Untersuchungen, ECOG-Status und EKGs. Die Sicherheitsdaten wurden, wenn nicht anders spezifiziert, entsprechend der Anfangsdosierung (200 mg, 300 mg und 200/300 mg) für die Safety-Population berechnet und dargestellt. Die Analysen der DLTs wurden für die DD-Population entsprechend der Anfangsdosierung (200 mg und 300 mg) beschrieben.</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse (UE)</u></p> <p>In der Studie CS3007-101 sind jegliche UE definiert als UE, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament bis 30 Tage nach der letzten Dosis aufgetreten sind oder jedes UE, das zu Beginn der Studie vorhanden ist, sich aber in der Intensität verschlechtert. UEs umfassen somit neu auftretende Ereignisse, Verschlechterungen oder Veränderungen in der Häufigkeit von Grunderkrankungen sowie abnormale diagnostische Testergebnisse, einschließlich Laboranomalien.</p> <p>SUEs wurden ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung und bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments dokumentiert und berichtet.</p> <p>UESI werden anhand von Kategorien (kognitive Effekte und intrakranielle Blutungen) und PTs zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kognitive Effekte, bestehend aus den vier PTs: kognitive Störung, Erinnerungsvermögen eingeschränkt, Verwirrheitszustand, Enzephalopathie • intrakranielle Blutungen, bestehend aus den drei PTs: intrakranielle Blutung, Hirnblutung, subdurales Hämatom <p>Alle UE wurden anhand der SOC und PT des MedDRA (Version 24.1) kodiert. Traten mehrere UEs bei einem Studienteilnehmer in derselben PT (SOC) auf, wurde das UE nur einmal mit dem maximalen Schweregrad aufgenommen. Die Schwere der UE wurde anhand der CTCAE Version 5.0 eingestuft.</p> <p><u>Laboruntersuchungen</u></p> <p>Klinische Laboruntersuchungen wurden in einem lokalen Labor durchgeführt. Vor Beginn der Studie stellte der Prüfarzt dem Sponsor Kopien aller Laborzertifikate und Normalbereiche für alle Parameter zur Verfügung, für die das Labor die Tests durchführte.</p> <p>Klinische Laboruntersuchungen wurden zu präspezifizierten Zeitpunkten durchgeführt. Darüber hinaus wurden alle in den Tests festgestellten klinisch signifikanten Laboranomalien durch wiederholte Tests weiterverfolgt und nach Ermessen der Prüfarzte weiter bewertet.</p> <p>Kriterien für die Entscheidung, ob abnormale Laborergebnisse als unerwünschte Ereignisse gemeldet werden sollten, sind im Studienprotokoll definiert. Die folgenden Sicherheitslaborparameter wurden von den Prüfarmtäzten bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämatologie: Hämoglobin, differenzierte Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl; durchzuführen vor jeder Einnahme des Studienmedikaments.
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> • Koagulation: international normalisiertes Verhältnis und aktivierte partielle Thromboplastinzeit; durchzuführen vor jeder Einnahme des Studienmedikaments. Wenn bis C3D1 keine Anomalien auftreten, kann der Test ab C4 nur noch bei Bedarf durchgeführt werden. • Serum-Biochemie: Natrium, Kalium, Blut-Harnstoff-Stickstoff oder Harnstoff, Bikarbonat oder Gesamtkohlendioxid (venös), Kreatinin, Kalzium, Chlorid, Magnesium, Phosphor, Albumin, AST, ALT, alkalische Phosphatase, Gesamtbilirubin (direktes Bilirubin wurde getestet, wenn Gesamtbilirubin > ULN); durchzuführen vor jeder Einnahme des Studienmedikaments • Urinanalyse: pH-Wert, spezifisches Gewicht, Bilirubin, okkultes Blut, Glukose, Ketone, Nitrit, Protein, Urobilinogen, Leukozyten, Erythrozyten • Serum-Schwangerschaftstest: β-hCG; nur bei gebärfähigen Frauen • Virologische Tests: HIV-Antikörper, HCV-Antikörper, HBV-Oberflächenantigen (HBsAg); Patienten mit positiven Anti-HCV-Antikörpern mussten zusätzlich einen HCV-RNA-Test durchführen lassen und diesen Test alle 3 Zyklen wiederholen. Patienten mit positivem HBsAg-Test mussten zusätzlich einen HBV-DNA-Test durchführen lassen und diesen Test alle 3 Zyklen wiederholen <p><u>Körperliche Untersuchungen</u></p> <p>Bei der Screening Visite wird eine vollständige körperliche Untersuchung durchgeführt. Nachfolgende körperliche Untersuchungen wurden in Teil 1 der Studie an D-5 und in C1 an D1, D15 und D22 durchgeführt. In C2 wurde an D1 und D15 eine körperliche Untersuchung vorgenommen, ab C3 nur noch jeweils an D1. In Teil 2 fand in C1 zusätzlich eine Untersuchung an D1 statt, während D-5 entfällt. Der Schwerpunkt sollte grundsätzlich auf Anzeichen und Symptomen von GIST, UEs und Veränderungen gegenüber früheren körperlichen Untersuchungen liegen.</p> <p><u>ECOG-PS</u></p> <p>Bei der Screening Visite wird der ECOG-PS erstmalig festgestellt. Nachfolgend wird er ECOG-PS in Teil 1 der Studie an D-5 und in C1 an D8, D15 und D22 erfasst. In C2 wurde er an D1 und D15 festgestellt, ab C3 nur noch jeweils an D1. In Teil 2 fand in C1 zusätzlich eine Erfassung an D1 statt, während D-5 entfiel.</p> <p><u>Vitalparameter</u></p> <p>Vitalparameter beinhalten Körpertemperatur, systolischen/diastolischen Blutdruck und Puls. Erhebungszeitpunkte waren die Screening Visite, C1D8, C1D15, C1D22, C2D1, C2D15 und ab C3 jeweils D1. Nach C13 wurden die Vitalparameter jeden dritten Zyklus bis zum EOT erhoben. In Teil 1 wurden die Vitalparameter zusätzlich an D-5 erhoben. In Teil 2 gab es zusätzliche Erhebungen an C1D1 und C1D2.</p>
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>EKGs</u></p> <p>12-Kanal EKGs wurden jeweils vor Einnahme des Studienmedikaments durchgeführt. In Teil 1 erfolgte das erste EKG an in der Screening Visite. Danach an D-5, C1D15 und in C2-4 an D1. Ab C5 erfolgt alle zwei Zyklen bis EOT ein EKG. In Teil 2 erfolgte das erste EKG an C1D1. Die weiteren Erhebungszeitpunkte waren mit Teil 1 identisch.</p> <p><u>Bildgebung des Gehirns</u></p> <p>Gehirn-CT-Scans oder MRT-Untersuchungen wurden bei der Screening Visite und alle drei Zyklen oder häufiger, wenn klinische Anzeichen auf mögliche Hirnläsionen hinweisen, durchgeführt.</p>
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	<p>Screening:</p> <p>n = 73 Studienteilnehmer</p> <p>n = 8 Studienteilnehmer während des Screenings ausgeschlossen</p> <p>Dosiseskalationsphase (Teil 1):</p> <p>n = 12 Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> • 200 mg: n = 6 Studienteilnehmer • 300 mg: n = 6 Studienteilnehmer <p>Erweiterungsphase (Teil 2):</p> <p>n = 53 Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe 1 (PDGFRA-D842V): 25 Studienteilnehmer • Gruppe 2 (3L+): 28 Studienteilnehmer <p>Safety-Population (Teil 1 und Teil 2)</p> <p>n = 65 Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> • 200 mg: 6 Studienteilnehmer • 300 mg: 59 Studienteilnehmer <p><u>Hinweis:</u> Im vorliegenden Modul4C des Dossiers werden laut Anwendungsgebiet von Avapritinib nur Ergebnisse für Patienten die Avapritinib in einer zulassungskonformen Anfangsdosierung von 300 mg erhalten haben, dargestellt.</p> <p>Efficacy-Population</p> <p>n = 65 Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> • 200 mg: 6 Studienteilnehmer • 300 mg und <ul style="list-style-type: none"> ○ PDGFRA-D842V: 28 Studienteilnehmer ○ 4L+: 23 Studienteilnehmer ○ 3L: 8 Studienteilnehmer <p><u>Hinweis:</u> Im vorliegenden Modul4C des Dossiers werden laut Anwendungsgebiet von Avapritinib nur Ergebnisse für Patienten die Avapritinib in einer zulassungskonformen Anfangsdosierung von 300 mg erhalten haben und die eine PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, dargestellt.</p> <p>Gründe für den Abbruch der Studie:</p> <p>Alle 65 Studienteilnehmern (100,0 %) sind aus der Studie ausgeschieden. Im Folgenden sind die Gründe für den Ausschluss aus der Studie dargestellt:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Teil 1 200 mg Avapritinib (N = 6) <ul style="list-style-type: none"> Tod: 6 Studienteilnehmer Teil 1 300 mg Avapritinib (N = 6) <ul style="list-style-type: none"> Tod: 5 Studienteilnehmer Abbruch der Studie durch den Sponsor: 1 Studienteilnehmer <p>Teil 2 Gruppe 1 (PDGFRA-D842V) (N = 25)</p> <ul style="list-style-type: none"> Tod: 8 Studienteilnehmer Lost to Follow-up: 1 Studienteilnehmer Beendigung der Studie durch den Sponsor: 16 Studienteilnehmer <p>Teil 2 Gruppe 2 (3L+) (N = 28)</p> <ul style="list-style-type: none"> Tod: 21 Studienteilnehmer Lost to Follow-up: 1 Studienteilnehmer Abbruch der Studie durch den Sponsor: 6 Studienteilnehmer
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	<p>Zeitraum der Studienaufnahme</p> <p>Der erste Patient hat am 23. August 2019 die erste Dosis des Studienmedikaments erhalten. Der letzte Patient hat die letzte Visite am 11. April 2023 abgeschlossen.</p>
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (<i>Baseline</i> Charakteristika)	<p>Hinweis: Im vorliegenden Modul4C des Dossier werden laut Anwendungsgebiet von Avapritinib nur Ergebnisse für Patienten die Avapritinib in einer zulassungskonformen Anfangsdosis von 300 mg erhalten haben, dargestellt. Aus diesem Grund erfolgt die Beschreibung der Baseline-Charakteristika nur für diese Subpopulation:</p> <p>Safety-Population: Patienten mit 300 mg Anfangsdosis (n = 59):</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Mittelwert (SD): 59,1 (8,53) <p><u>Altersgruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> < 65 Jahre: 40 (67,8) ≥ 65 Jahre: 19 (32,2) <p><u>Geschlecht:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> weiblich: 21 (35,6 %) männlich: 38 (64,4 %) <p><u>Ethnizität:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> asiatisch: 59 (100,0 %) <p><u>Größe (cm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Mittelwert (SD): 166,1 (7,97) <p><u>Gewicht (kg):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Mittelwert (SD): 65,23 (11,755) <p><u>BMI (kg/m²):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Mittelwert (SD): 23,61 (3,585)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>ECOG-PS (n/%):</u> <ul style="list-style-type: none"> 0: 16 (27,1 %) 1: 43 (72,9 %)
15	Äquivalenz der Gruppen bei <i>Baseline</i> und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei <i>Baseline</i>	Es fand keine Einteilung in unterschiedliche Behandlungsarme statt. Es handelt sich um eine nicht-vergleichende, nicht randomisierte Studie. Alle Patienten erhielten die Prüfsubstanz Avapritinib.
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	Safety-Population (300 mg Anfangsdosierung): 59 Studienteilnehmer Efficacy-Population (300 mg Anfangsdosierung und D842V): 28 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	Es wurden keine zusätzlichen Analysen durchgeführt.
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	<u>Prozentualer Anteil an Nebenwirkungen in der Safety-Population mit 300 mg Anfangsdosis [n/N (%)]:</u> <ul style="list-style-type: none"> UE: 59/59 (100,0 %) UE CTCAE \geq 3: 55/59 (93,2 %) Behandlungsbedingte UE: 58/59 (98,3 %) Behandlungsbedingte UE CTCAE \geq 3: 50/59 (84,7 %) SUE: 31/59 (52,5 %) Behandlungsbedingte SUE: 15/59 (25,4 %) Patienten mit UESI <ul style="list-style-type: none"> kognitive Effekte: 21/59 (35,6 %) intrakranielle Blutungen: 4/59 (6,8 %) UE, die zum dauerhaften Abbruch der Studie führten: 7/59 (11,9 %) UE, die zur Unterbrechung der Einnahme des Studienmedikaments führten: 49/59 (83,1 %) UE, die zu einer Dosisreduktion des Studienmedikaments führten: 4/59 (6,8 %) UE, die zum Tod führten: 10/59 (16,9 %)
	Diskussion	
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Die Interpretation der Ergebnisse wird in im finalen CSR dargestellt (8).
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.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns und fehlender Randomisierung ist das Evidenzlevel gering (Evidenzgrad 4) anzusehen.
a: nach TREND (19) Quelle: Studienbericht zur Studie CS3007-101 (8) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar

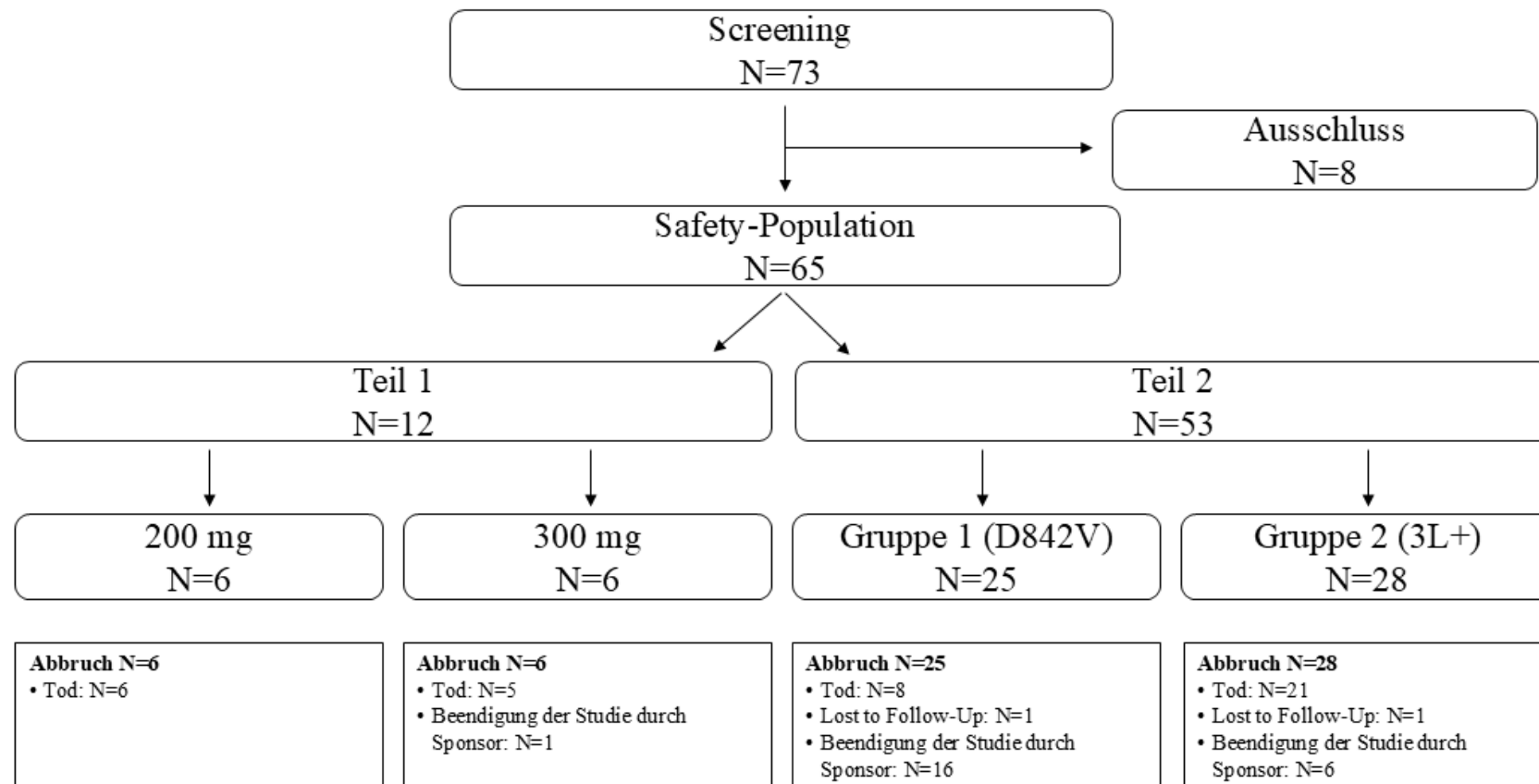


Abbildung 4-15: Patientenfluss der Studie CS3007-101 für die Safety-Population (finaler Studienbericht)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie: NAVIGATOR (BLU-285-1101)**Studie: NAVIGATOR (BLU-285-1101)****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll NAVIGATOR (6)	A
Studienbericht NAVIGATOR (5)	B
SAP NAVIGATOR (7)	C
ClinicalTrials.gov: NCT02508532 (32)	D
WHO ICTRP: NCT02508532 (33)	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 ☐ 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)****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 (Gesamtansprechrate, 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:

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie: CS3007-101 (BLU-285-1105)**Studie: CS3007-101 (BLU-285-1105)****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Finaler Studienbericht CS3007-101 (8)	A
Interim-Studienbericht CS3007-101 (47)	B

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

 Es handelt sich bei der Studie CS3007-101 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

 Es handelt sich bei der Studie CS3007-101 um eine offene, einarmige Phase-I/II-Studie ohne Randomisierung oder Stratifizierung.

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

Es handelt sich bei der Studie CS3007-101 um eine offene, einarmige Phase-I/II-Studie ohne Randomisierung oder Stratifizierung.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich bei der Studie CS3007-101 um eine offene, einarmige Phase-I/II-Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich bei der Studie CS3007-101 um eine offene, einarmige Phase-I/II-Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) 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 auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

**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

Es handelt sich bei der Studie CS3007-101 um eine offene, einarmige Phase-I/II-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 Efficacy-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 ☐ 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

Es handelt sich bei der Studie CS3007-101 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

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

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:

Endpunkt: Ansprechen (Gesamtansprechrate, Dauer des Ansprechens, Rate des klinischen Nutzens)**5. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Es handelt sich bei der Studie CS3007-101 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

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

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:

Endpunkt: Sicherheit**5. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich bei der Studie CS3007-101 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

Die Analyse des Endpunktes basiert auf der Safety-Population.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

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:
