



IQWiG-Berichte – Nr. 1027

**Avapritinib
(gastrointestinale
Stromatumoren) –**

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G20-26
Version: 1.0
Stand: 27.01.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Avapritinib (gastrointestinale Stromatumoren) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11
SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

29.10.2020

Interne Auftragsnummer

G20-2626

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jörg Trojan, Universitätsklinikum Frankfurt

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Carolin Weigel
- Sarah Mostardt
- Corinna ten Thoren

Schlagwörter: Avapritinib, Gastrointestinale Stromatumoren, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Avapritinib, Gastrointestinal Stromal Tumors, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	10
3.2.1 Behandlungsdauer	10
3.2.2 Verbrauch	10
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	10
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	10
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	10
3.2.6 Versorgungsanteile	10
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	11
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	12
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	13
5 Literatur	14
Anhang A – Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	11
Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung, basierend auf teilweise gerundeten Zahlen).....	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ESMO	European Society for Medical Oncology (europäische Gesellschaft für medizinische Onkologie)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIST	gastrointestinaler Stromatumor
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PDGFRA	Platelet-derived Growth Factor Receptor alpha (Thrombozyten-Wachstumsfaktorrezeptor-alpha)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GISTs), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktorrezeptor-alpha(PDGFR α)-D842V-Mutation aufweisen. Avapritinib ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

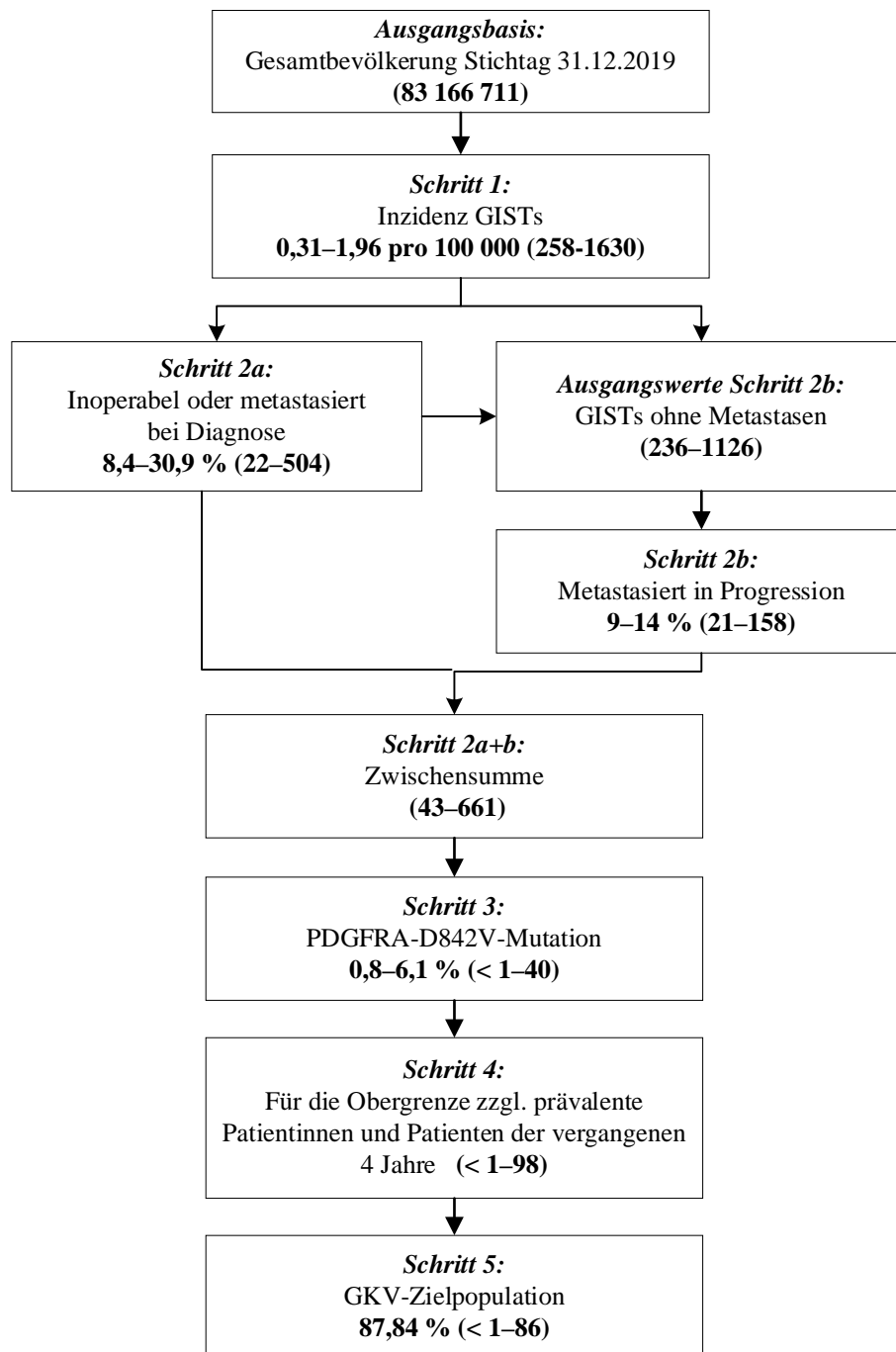
Der pU stellt die Erkrankung der GISTs nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Avapritinib als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten GISTs, die die Thrombozyten-Wachstumsfaktorrezeptor-alpha(PDGFRα)-D842V-Mutation aufweisen, angewendet [2].

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU weist zunächst darauf hin, dass GISTs nicht in den Standardauswertungen der nationalen Krebsregister enthalten sind und daher nach seiner Angabe keine entsprechenden Daten zur Inzidenz und Prävalenz für Deutschland vorliegen. Die Herleitung der GKV-Zielpopulation basiert daher auf den Ergebnissen einer Literaturrecherche (Freihandsuche) in der Datenbank MEDLINE (PubMed), die durch den pU um Literaturangaben aus der Nutzenbewertung von Regorafenib im Anwendungsgebiet GISTs ergänzt wurden.

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Das Vorgehen des pU wird zusammenfassend in Abbildung 1 dargestellt und im Anschluss näher erläutert.



Angabe der absoluten Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung, basierend auf teilweise gerundeten Zahlen)

Ausgangsbasis

Der pU zieht als Ausgangsbasis eine Gesamtbevölkerung in Deutschland von 83 166 711 Einwohnern heran (Stand 31.12.2019) [3].

Schritt 1: Inzidenz GISTs

Im 1. Schritt bestimmt der pU die Inzidenzrate von GISTs anhand der Ergebnisse seiner zusammengestellten Literatur. Daraus leitet er eine Spanne von 0,31 bis 1,96 GIST-Fällen pro 100 000 Einwohner ab. Der pU gibt an, dass es sich bei beiden Werten um rohe Inzidenzraten handelt. Der untere Wert der Spanne stammt aus einer Publikation von Brabec et al (2009) [4] mit Registerdaten aus der Tschechischen Republik und der Slowakei. 278 Patientinnen und Patienten mit GISTs aus den Jahren 2000 bis 2008 wurden in der Studie berücksichtigt. Der obere Wert der Spanne basiert auf Daten des Tessiner Krebsregisters aus den Jahren 1999 bis 2005 und wurde von Mazzola et al. (2008) [5] publiziert.

Ressing et al. (2018) [6] ist nach Aussage des pU die einzige Publikation, die auf Krebsregisterdaten aus Deutschland beruht. Dort wird eine altersstandardisierte Inzidenzrate für GISTs von 1,12 pro 100 000 Frauen und 1,55 pro 100 000 Männer für das Datenjahr 2013 berichtet.

Der pU wendet die Spanne von 0,31 bis 1,96 GIST-Fällen pro 100 000 Einwohner auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland von 83 166 711 Einwohnern [3] an und ermittelt eine Anzahl von 258 bis 1630 neu an GISTs erkrankte Patientinnen und Patienten für das Jahr 2019.

Diese Spanne gleicht der pU mit Angaben zu Neuerkrankungen von GISTs der deutschen Krebsgesellschaft [7], dem deutschen Krebsforschungszentrum [8], der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [9] sowie der Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) [10] ab. Aus diesen Angaben lässt sich eine Spanne von ca. 800 bis 1500 GIST-Neuerkrankungen pro Jahr entnehmen.

Schritt 2a: Inoperable oder metastasierte GISTs bei Diagnose

Im nächsten Schritt leitet der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten GISTs zum Zeitpunkt der Diagnosestellung her.

Für metastasierte GISTs entnimmt der pU den unteren Wert der Spanne (8,4 %) aus einer Publikation von Monges et al. (2010) [11] mit Daten von 136 pathologischen Instituten aus Frankreich aus dem Jahr 2005 und den oberen Wert der Spanne (30,9 %) aus der Publikation von Brabec et al. (2009) [4] (siehe auch Schritt 1). Die Anteilswerte der Spanne wurden auf die Unter- und Obergrenze der Angaben aus Schritt 1 bezogen, der pU ermittelt so eine Anzahl von 22 bis 504 neu an metastasierten GISTs erkrankte Patientinnen und Patienten für das Jahr 2019.

Den Anteil für inoperable GISTs in Höhe von 21,8 % leitet der pU aus einer Publikation von Mucciarini et al. (2007) [12] ab, in der Daten des italienischen Krebsregisters der Provinz

Modena und des pathologischen Instituts der Universität Modena der Region Emilia-Romagna berichtet werden.

Der pU geht davon aus, dass Inoperabilität in einem Großteil der Fälle durch Metastasen bedingt ist. Da zudem der Anteil der Betroffenen mit inoperablen GISTs mit der Spanne der Betroffenen mit metastasierten GISTs abgedeckt ist, rechnet der pU mit 22 bis 504 Patientinnen und Patienten weiter.

Schritt 2b: Metastasierte GISTs in Progression

In Schritt 2b bestimmt der pU die Zahl der Patientinnen und Patienten, die während einer Progression Metastasen entwickeln. Dazu zieht er zunächst von den in Schritt 1 ermittelten 258 bis 1630 neu an GISTs erkrankte Patientinnen und Patienten diejenigen ab, die bereits bei Diagnose Metastasen aufwiesen (22 bis 504, siehe Schritt 2a). Es verbleiben 236 bis 1126 Patientinnen und Patienten als Ausgangswerte für Schritt 2b.

Aus der Literatur leitet der pU eine Spanne von 9 % bis 14 % für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Metastasierung im Rahmen einer Progression ab. Den unteren Wert der Spanne entnimmt er einer Publikation von Bertolini et al. (2008) [13], in der GIST-Fälle eines italienischen Krankenhauses aus dem Zeitraum 1973 bis 2004 analysiert wurden. Dazu wurden die im Zuge einer Operation entfernten Tumoren histopathologisch reexaminert. In 114 der Fälle konnte ein Follow-up mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 59 Monaten durchgeführt werden, bei 11 Patientinnen und Patienten wurden Fernmetastasen diagnostiziert.

Der obere Wert der Spanne stammt aus einer Publikation von Tryggvason et al. (2005) [14]. Hier wurden die GIST-Fälle der Jahre 1990 bis 2003 aus Island pathologisch aufbereitet und analysiert. Die Autorinnen und Autoren geben an, dass 14 % der Tumoren metastasierten.

Der pU wendet die Spanne auf die Ausgangswerte für diesen Schritt an und weist 21 bis 158 Patientinnen und Patienten mit metastasierten GISTs in Progression aus, die er anschließend mit dem Ergebnis aus Schritt 2a zu einer Zwischensumme von 43 bis 661 Patientinnen und Patienten für den gesamten Schritt 2 addiert.

Schritt 3: Inoperable oder metastasierte GISTs mit PDGFRA-D842V-Mutation

Im nächsten Schritt grenzt der pU die Population auf den Anteil mit PDGFRA-D842V-Mutation ein. Er weist darauf hin, dass dieser Anteil bei fortgeschrittenen Erkrankungen niedriger liegt im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit lokalisierten Tumoren. Daher beschränkt sich der pU auf Publikationen, die nach seiner Angabe Anteilsangaben zu Betroffenen mit PDGFRA-D842V-Mutation bei inoperablen oder metastasierten GISTs enthalten. Für diese Anteilswerte gibt er eine Spanne von 0,8 % bis 6,1 % an.

Den unteren Wert der Spanne entnimmt er einer Publikation von Debiec-Rychter et al. (2006) [15] in der das klinische Ansprechen auf den Wirkstoff Imatinib im Zusammenhang mit dem Mutationsstatus von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem GIST untersucht wurde.

Die Daten waren im Rahmen einer klinischen Phase-III-Studie erhoben worden. 0,8 % der untersuchten GISTs wiesen eine PDGFRA-D842V-Mutation auf.

Der obere Wert der Spanne stammt nach Angabe des pU aus der Publikation von Wozniak et al. (2012) [16]. Hier wurden GISTs von 427 Patientinnen und Patienten aus den Jahren 1999 bis 2009 aus dem polnischen GIST-Register histopathologisch untersucht. Nach Angabe des pU wiesen 6,1 % der Tumoren eine PDGFRA-D842V-Mutation auf.

Unter Anwendung der Spanne gibt der pU für diesen Schritt eine Anzahl von < 1 bis 40 inzidente Patientinnen und Patienten an.

Schritt 4: prävalente Patientinnen und Patienten der vergangenen 4 Jahre

Um ausgehend von der Inzidenz die Zahl der prävalenten Patientinnen und Patienten zu ermitteln, weist der pU in diesem Schritt Angaben zum Überleben in der relevanten Population aus.

Dazu verweist er zunächst auf eine Publikation von Cassier et al. (2012) [17]. In dieser retrospektiven europäischen Studie wurde das Ansprechen auf den Wirkstoff Imatinib untersucht. 32 der eingeschlossenen 58 Patientinnen und Patienten wiesen einen fortgeschrittenen GIST mit PDGFRA-D842V-Mutation auf. In dieser Gruppe betrug das mediane Gesamtüberleben 14,7 Monate bei einer Beobachtungsdauer von 46 Monaten. Diese Angabe verwendet der pU nicht weiter zur Ermittlung der prävalenten Patientinnen und Patienten.

Des Weiteren gibt der pU Überlebensdaten aus einer von ihm durchgeführten retrospektiven Studie aus den USA an [18]. Er weist Überlebensraten für die Jahre 1 bis 5 nach Start einer Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren (eine entsprechende Verordnung begründet für den pU eine Inoperabilität bzw. Metastasierung) bis zum Tod aus. Die Überlebensraten liegen zwischen 0,6061 nach 1 Jahr und 0,1237 nach 5 Jahren [19].

Bezogen auf eine Obergrenze von 40 inzidenten Patientinnen und Patienten und unter zusätzlicher Berücksichtigung der Überlebensraten der letzten 4 Jahre aus seiner Studie ermittelt der pU insgesamt eine Anzahl von 98 prävalenten Patientinnen und Patienten als Obergrenze der Zielpopulation.

Schritt 5: GKV-Zielpopulation

Im letzten Schritt reduziert der pU die Zielpopulation auf den Anteil der GKV-Versicherten (87,84 %) [3,20]. Es verbleiben < 1 bis 86 Patientinnen und Patienten als GKV-Zielpopulation.

Der pU weist auf die Unsicherheit aufgrund der teilweise breiten Spannen der angegebenen Werte in den einzelnen Schritten hin. Ergänzend zu den Angaben aus der beschriebenen Literatur hat der pU eine Expertenbefragung durchgeführt. Nach Angabe des pU schätzen die befragten Experten die jährliche Inzidenz in der Zielpopulation auf ca. 10 bis 20 und die jährliche Prävalenz auf ca. 20 bis 30 Patientinnen und Patienten. Insgesamt geht der pU von einer Überschätzung seiner ausgewiesenen Zielpopulation aus.

Bewertung des Vorgehens des pU

Den Ausgangspunkt für die Bewertung stellen ausschließlich die Informationen aus Modul 3 A des Dossiers sowie öffentlich zugängliche Quellen dar.

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Insbesondere in Schritt 2 und 3 wurden Studien aus unterschiedlichen (meist europäischen) Ländern herangezogen. Hieraus ergeben sich Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.

Im Folgenden wird auf weitere Kritikpunkte zu einzelnen Schritten hingewiesen.

Zu Schritt 1

Die Spanne der Inzidenzangaben von 0,31 bis 1,96 GIST-Fällen pro 100 000 Einwohner basieren auf europäischen Publikationen aus den Jahren 2009 und 2008.

Entgegen der Angabe des pU ist der Publikation von Brabec et al.(2009) [4] zu entnehmen, dass es sich bei der Inzidenz von 0,31 pro 100 000 Einwohner nicht um eine rohe Inzidenzrate, sondern um eine altersstandardisierte Rate handelt, die auf Basis der Weltstandardpopulation berechnet wurde. Ergänzend kann der Publikation auch die Angabe bezogen auf die altersstandardisierte Bevölkerung Europas entnommen werden, die Autorinnen und Autoren geben hierfür eine Inzidenz von 0,44 pro 100 000 Einwohner an. Die Autorinnen und Autoren der Publikation weisen selbst auf die auffällig niedrige Inzidenz hin und führen dies auf Schwächen bei der Erfassung und Klassifizierung der Tumoren zurück.

Ergänzend zu der vom pU aus der Publikation von Mazzola et al. (2008) [5] herangezogenen rohen Inzidenzrate kann der Publikation auch die aussagekräftigere, d. h. in Bezug auf die europäische Bevölkerung altersstandardisierte Rate in Höhe von 1,47 pro 100 000 Einwohner entnommen werden.

Im Abgleich mit aktuellen Daten aus Deutschland mit einer altersstandardisierten Inzidenzrate für GISTs von 1,12 pro 100 000 Frauen und 1,55 pro 100 000 Männer [6] ist davon auszugehen, dass die Inzidenz eher im mittleren Bereich der vom pU angegebenen Spanne liegt.

Zu Schritt 4

Die Angaben des pU zu den aus seinen Studiendaten berechneten Überlebensraten sind nicht publiziert und bergen daher eine gewisse Unsicherheit [19].

Gesamtbewertung

Die angegebene Spanne der GKV-Zielpopulation ist trotz der benannten Kritikpunkte in der Größenordnung plausibel.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Inzidenz und Prävalenz der GISTs in den nächsten 5 Jahren ungefähr konstant bleibt.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU geht für Avapritinib – in Übereinstimmung mit der Fachinformation [2] – von einer kontinuierlichen Behandlung 1-mal täglich aus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen der Fachinformation [2]. Die in der Fachinformation empfohlene Anfangsdosis beträgt 1-mal täglich 300 mg und kann beim Auftreten von Nebenwirkungen in 100-mg-Schritten auf eine Mindestdosis von 100 mg 1-mal täglich gesenkt werden.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Avapritinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.11.2020, der erstmaligen Listung, wieder und beruhen auf dem vorübergehend abgesenkten Mehrwertsteuersatz in Höhe von 16 % [21].

Avapritinib ist preisgleich in den Wirkstärken 100 mg, 200 mg und 300 mg verfügbar [2].

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass entsprechend der Fachinformation [2] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen. Dies ist nachvollziehbar und plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten für Avapritinib betragen nach Angabe des pU 398 319,42 €. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und wurden auf Basis des vorübergehend abgesenkten Mehrwertsteuersatzes in Höhe von 16 % ermittelt [21]. Die Angaben sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Aufgrund mangelnder Therapiealternativen geht der pU davon aus, dass die Mehrheit der betroffenen Patientinnen und Patienten mit Avapritinib behandelt werden.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Avapritinib ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten GISTs, die die Thrombozyten-Wachstumsfaktorrezeptor-alpha(PDGFR α)-D842V-Mutation aufweisen, indiziert.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Avapritinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GISTs), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktorrezeptor-alpha(PDGFR α)-D842V-Mutation aufweisen	< 1–86	Die angegebene Spanne der GKV-Zielpopulation ist trotz Unsicherheit u. a. in Bezug auf die herangezogenen Inzidenz- und Überlebensraten in der Größenordnung plausibel.

a. Angabe des pU
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahres-therapiekosten in €	Kommentar
Avapritinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GISTs), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktorrezeptor-alpha(PDGFRα)-D842V-Mutation aufweisen	398 319,42	0	0	398 319,42	Die Angaben sind plausibel.
<p>a. Angaben des pU, basierend auf einem Mehrwertsteuersatz von 16 %.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Blueprint Medicines. Fachinformation Avapritinib (AYVAKYT) [Stand: September 2020]. 2020.
3. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand: Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf (2015-2019) [online]. 2020 [Zugriff: 01.07.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
4. Brabec P, Sufliarsky J, Linke Z et al. A whole population study of gastrointestinal stromal tumors in the Czech Republic and Slovakia. *Neoplasma* 2009; 56(5): 459-464. https://dx.doi.org/10.4149/neo_2009_05_459.
5. Mazzola P, Spitale A, Banfi S et al. Epidemiology and molecular biology of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a population-based study in the South of Switzerland, 1999-2005. *Histol Histopathol* 2008; 23(11): 1379-1386. <https://dx.doi.org/10.14670/hh-23.1379>.
6. Ressing M, Wardelmann E, Hohenberger P et al. Strengthening health data on a rare and heterogeneous disease: sarcoma incidence and histological subtypes in Germany. *BMC Public Health* 2018; 18(1): 235. <https://dx.doi.org/10.1186/s12889-018-5131-4>.
7. Deutsche Krebsgesellschaft. Basisinformationen zu GIST [online]. 2014 [Zugriff: 17.08.2020]. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/weitere-krebsarten/gist-informationen-fuer-patienten.html>.
8. Deutsches Krebsforschungszentrum. Gastrointestinale Stromatumore (GIST) [online]. 2014 [Zugriff: 17.08.2020]. URL: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/gist.php#inhalt2>.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Gastrointestinale Stromatumore (GIST), Onkopedia Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. 2019 [Zugriff: 29.06.2020]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/gastrointestinale-stromatumoren-gist/@@guideline/html/index.html>.
10. Casali PG, Abecassis N, Bauer S et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29(Supplement_4): iv68-iv78. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy095>.

11. Monges G, Bisot-Locard S, Blay JY et al. The estimated incidence of gastrointestinal stromal tumors in France. Results of PROGIST study conducted among pathologists. *Bull Cancer* 2010; 97(3): E16-22. <https://dx.doi.org/10.1684/bdc.2010.1041>.
12. Mucciariini C, Rossi G, Bertolini F et al. Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study. *BMC Cancer* 2007; 7: 230. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-7-230>.
13. Bertolini V, Chiaravalli AM, Klersy C et al. Gastrointestinal stromal tumors--frequency, malignancy, and new prognostic factors: the experience of a single institution. *Pathol Res Pract* 2008; 204(4): 219-233. <https://dx.doi.org/10.1016/j.prp.2007.12.005>.
14. Tryggvason G, Gislason HG, Magnusson MK et al. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer* 2005; 117(2): 289-293. <https://dx.doi.org/10.1002/ijc.21167>.
15. Debiec-Rychter M, Sciort R, Le Cesne A et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42(8): 1093-1103. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2006.01.030>.
16. Wozniak A, Rutkowski P, Piskorz A et al. Prognostic value of KIT/PDGFR α mutations in gastrointestinal stromal tumours (GIST): Polish Clinical GIST Registry experience. *Ann Oncol* 2012; 23(2): 353-360. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdr127>.
17. Cassier PA, Fumagalli E, Rutkowski P 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): 4458-4464. <https://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-11-3025>.
18. Blueprint Medicines. Studienprotokoll BLU-285-1002: A Retrospective Natural History Study of Patients with PDGFR α D842 Mutant Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) Previously Treated with a Kinase Inhibitor. 2016.
19. Blueprint Medicines. Report of the analysis: Indirect comparison for avapritinib in the treatment of gastrointestinal stromal tumors (GIST) with PDGFR α D842V mutation. 2020.
20. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Jahresdurchschnitt 2019 [online]. 2020 [Zugriff: 17.08.2020]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf.
21. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). *Bundesgesetzblatt Teil I* 2020; (31): 1512-1516.

Anhang A – Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Trojan, Jörg	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?