



DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

22. Januar 2021

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V

Avapritinib

veröffentlicht am 1. Februar 2021
Vorgangsnummer 2020-11-01-D-583
IQWiG Bericht Nr. 1027

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Avapritinib (Ayvakt®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Krankheitsfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität
 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand
PD Dr. med. Ingo Tamm

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397
Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754
IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF
info@dgho.de • www.dgho.de

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Avapritinib (Ayvakyt®) ist das erste Verfahren zu einem neuen Arzneimittel bei gastrointestinalen Stromatumoren (GIST). Avapritinib ist zugelassen zur Therapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST und Nachweis einer *PDGFRA-D842V*-Mutation. Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde der Bericht vom G-BA erstellt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	-	beträchtlich	Hinweis	-	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Patienten mit fortgeschrittenen und metastasierten, gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) und der Mutation *PDGFRA D842V* sprechen auf die zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren nicht an. Einzige therapeutische Optionen stellen chirurgisch oder andere, lokal tumorablativ Verfahren mit geringem therapeutischem Nutzen dar.
- Avapritinib ist ein niedermolekularer Inhibitor, der für eine präferentielle Bindung an die aktive Konformation von KIT und PDGFRA entwickelt wurde.
- Basis der frühen Nutzenbewertung von Avapritinib ist NAVIGATOR, eine einarmige Phase-I-Studie. Die Zulassung ist beschränkt auf GIST-Patienten mit *PDGFRA-D842V*-Mutation.
- Avapritinib führt bei >90% der GIST-Patienten mit *PDGFRA-D842V*-Mutation zu einer partiellen oder kompletten Remission. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit liegt bei 24 Monaten.
- Daten zur Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden in der Zulassungsstudie nicht erhoben.
- Für die Bewertung der Nebenwirkungen stehen Daten aus der Sicherheitspopulation aller GIST-Patienten zur Verfügung, die Avapritinib in der Anfangsdosis von 300 bzw. 400 mg erhalten hatten. Avapritinib hat überwiegend ein Nebenwirkungsspektrum, das dem anderer Tyrosinkinase-Inhibitoren mit dominanter Wirkung gegen KIT und PDGFRA entspricht. Darüber hinaus kann Avapritinib zu neurokognitiven Nebenwirkungen führen. Eine weitere seltene Nebenwirkung sind intrakranielle Blutungen.

Avapritinib ist das erste, wirksame Arzneimittel bei GIST-Patienten mit *PDGFRA-D842V*-Mutation. Die Remissionsraten sind sehr hoch, die Wirkung ist nachhaltig. Bei der Remissionsrate sind die Kriterien eines dramatischen Effektes erfüllt. Die neurologischen Nebenwirkungen erfordern eine sorgfältige Überwachung zur Vermeidung von Langzeitkomplikationen.

2. Einleitung

Gastrointestinale Stromatumoren sind mesenchymalen Ursprungs und gehören zu den seltenen malignen Tumoren. Männer und Frauen sind etwas gleich häufig betroffen, das mediane Erkrankungsalter liegt bei 65-70 Jahren. Die häufigsten Primärlokalisationen liegen im Bereich des Magens und des Dünndarms [1].

Bei lokalisierten, resektablen GIST ist eine Resektion die primäre Therapie der Wahl. Bei Tumoren mit einem hohen Rezidivrisiko ist eine adjuvante Therapie mit Imatinib indiziert. Bei lokal-fortgeschrittenen Tumoren sowie Patienten mit metastasierter Erkrankung ist eine medikamentöse Tumorthherapie Mittel der Wahl. Hierfür stehen bei Imatinib-sensiblen Tumoren in der Erstlinientherapie Imatinib, in der Zweitlinientherapie Sunitinib und in der Drittlinientherapie Regorafenib als zugelassene Substanzen zur Verfügung [2].

Die Mehrzahl von GIST-Tumoren weisen aktivierende Mutationen des KIT-Rezeptors [3], ein kleinerer Teil weist Mutationen im PDGFRA auf [4]. Bei etwa 10% der Fälle lassen sich weder KIT noch PDGFRA Mutationen nachweisen [5].

3. Stand des Wissens

Die zielgerichtete Hemmung von KIT und PDGFRA durch Imatinib gilt als einer der ersten großen Durchbrüche in der personalisierten Tumorthherapie [6, 7]. Langanhaltende Remissionen oder Krankheitsstabilisierungen lassen sich bei der großen Mehrzahl der Patienten erreichen [8, 9]. Die mediane Überlebenszeit gegenüber historischen Kontrollen konnte seit Zulassung von Imatinib mehr als verdreifacht werden [9]. Bei 10% aller Patienten, die in der Zulassungsstudie mit Imatinib behandelt wurden, ist auch nach einer Nachbeobachtungszeit von mehr als 10 Jahren keine Progression zu beobachten [10]. Alle anderen Patienten haben im Verlauf eine Resistenz entwickelt, die meist auf die Selektion bzw. Bildung von Tumorklonen zurückzuführen ist, die sekundäre Mutationen im Bereich der ATP-Bindungsdomäne von KIT tragen [11]. Eine verbesserte Wirkung gegen diese Resistenz-Mutationen war die Rationale zur klinischen Testung weiterer KIT-Inhibitoren, Sunitinib und Regorafenib, die später als Zweit- und Drittlinientherapie für GIST zugelassen wurden [12, 13].

Diese durchgreifende Verbesserung der Behandlungschancen hat für Patienten mit D842V-Mutation nicht stattgefunden [14].

Auch die für GIST in der Zweit- und Drittlinie zugelassenen Medikamente weisen weder präklinisch noch klinisch eine relevante Wirksamkeit auf [15-18]. Es bleiben ausschließlich palliative lokalthérapeutische Behandlungsoptionen.

Avapritinib (Entwicklungsname: BLU-285) ist ein niedermolekularer Hemmstoff, der für eine präferentielle Bindung an die aktive Konformation von KIT und PDGFRA entwickelt wurde. In biochemischen Assays weist Avapritinib gegenüber D842V eine Wirksamkeit im subnanomolaren Bereich auf [19]. Ergebnisse klinischer Studien mit Avapritinib bei Patienten mit GIST und Nachweis der Mutation *PDGFRA D842V* sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: Avapritinib bei Patienten mit GIST und Nachweis einer PDGFRA-Mutation D842V

Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ HR ⁴	ÜLR ⁵ HR
NAVIGATOR [20, 21]	GIST ⁶ <i>PDGFRA D842V</i>	-	Avapritinib 30 – 600 mg	56	88,8 ⁷		81 ⁸
NAVIGATOR Dossier ⁹	GIST <i>PDGFRA D842V</i>	-	Avapritinib 300 mg	28	96,4	24,0	71,4 ¹⁰
VOYAGER	GIST <i>PDGFRA D842V</i>	-	Avapritinib 300 mg	7	42,9	n.e.	100 ¹¹

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreies Überleben, Median in Monaten;

⁵ ÜLR - Gesamtüberlebensrate, in %; ⁶ GIST – Gastrointestinale Stromatumore; ⁷ **Ergebnis für Neue Therapie**; ⁸ nach 24 Monaten; ⁹ zulassungskonforme Subpopulation aus NAVIGATOR; ¹⁰ nach 36 Monaten; ¹¹ nach 12 Monaten;

Avapritinib wird oral appliziert. Aufgrund der vorliegenden Daten wurde es im Januar 2020 von der FDA und im September 2020 von der EMA für GIST mit *PDGFRA D842V* zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Avapritinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Entsprechend dem Status von Avapritinib als Arzneimittel für seltene Erkrankungen wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Standard bei diesen Patienten ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes einschl. chirurgischer und anderer, lokal tumorablativer Verfahren.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist NAVIGATOR, eine einarmige Phase-I-Studie zur Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und präliminäre Wirksamkeit von Avapritinib bei GIST und anderen, rezidivierten oder refraktären soliden Tumoren. Die Studie besteht aus einer Dosis-Eskalations- und einer Expansionsphase.

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Letzter Datenschnitt war der 9. März 2020.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [20, 21].

Darüber hinaus führt der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten, Propensity-Score-adjustierten Vergleich zwischen den Patienten der NAVIGATOR-Studie und Patienten aus der retrospektiven Beobachtungsstudie BLU-285-1002 sowie der laufenden, randomisierten VOYAGER-Studie zum Vergleich von Regorafenib und Avapritinib bei Patienten mit rezidiviertem/refraktären GIST nach Vortherapie mit Älmatinib sowie 1 oder 2 weiteren TKI durch. Aus VOYAGER werden auch Daten von 7 Patienten mit Nachweis einer *PDGFRA D842V*-Mutation im Dossier präsentiert.

4. 3. Patienten-relevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem GIST. Er war kein Endpunkt der Zulassungsstudie.

Der letzte Datenschnitt zeigt für die zulassungskonforme Population der mit 300 mg Avapritinib behandelten Patienten eine Überlebensrate von >70% nach 3 Jahren.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Die progressionsfreie Überlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Avapritinib führt in der zulassungseiner signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einer Hazard Ratio von 0,64 und einem medianen Unterschied von 5,3 Monaten.

4. 3. 2. 2. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Die progressionsfreie Überlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Die mediane, progressionsfreie Überlebenszeit für Avapritinib lag bei 24 Monaten.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Für die Bewertung der Nebenwirkungen stehen Daten aus der Sicherheitspopulation aller GIST-Patienten zur Verfügung, die Avapritinib in der Anfangsdosis von 300 bzw. 400 mg erhalten hatten.

Avapritinib hat überwiegend ein Nebenwirkungsspektrum, das dem anderer Tyrosinkinase-Inhibitoren mit dominanter Wirkung gegen KIT und PDGFRA entspricht. Dazu zählen als häufigste Nebenwirkungen Anämie und Fatigue, Ödemneigung und Veränderungen der Haarfarbe. Die meisten Nebenwirkungen sind milde und selten moderat, und führen auch nur selten zu einer Therapieunterbrechung.

Hervorzuheben und auch davon abzugrenzen sind für Avapritinib spezifisch neurokognitive Nebenwirkungen, die bei bislang bei für GIST zugelassenen Therapien nicht explizit beschrieben sind, siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Neurologische Nebenwirkungen [Fachinfo]

Symptom	Alle Grade (%)	Grad 3/4
Gedächtnisstörungen	22,7	0,9
Kognitive Störung	11,8	0,9
Schwindel	10,5	0,2
Geschmackstörungen	12,7	-

Hier scheint eine Dosis-abhängige Häufung vorzuliegen. Bei frühzeitiger Diagnose und sofortiger Dosis-Unterbrechung können vermutlich höhergradige und anhaltende Störungen vermieden werden und es ist von einer weitgehenden Reversibilität auszugehen. Allerdings liegen noch keine Langzeit-Daten zur vollständigen Rückbildung vor. Erschwert werden diese Analysen auch dadurch, dass bei Patienten mit D842V-Mutationen, bei denen aus Toxizitätsgründen ein Abbruch der Therapie vorgenommen werden musste, eine Rückbildung gar nicht mehr beobachtet werden konnte, da das Fortschreiten der unbehandelten Erkrankung rasch zum Tod führt.

Bei 9 von 550 GIST-Patienten aus der Sicherheitspopulation traten intrakranielle Blutungen auf: Subdurahämatom, intracerebrale Blutung. Auch hier ist von einem Medikamenten-spezifischen Effekt auszugehen.

4. 4. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Er enthält keinen Vorschlag zur Festlegung des Zusatznutzens.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Avapritinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [22, 23].

ESMO-MCBS v1.1 für Avapritinib: 3

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Gastrointestinale Stromatumoren sind die häufigsten Weichgewebstumoren des Menschen. Sie entstehen primär in der Wand von Magen und Darm entstehen. Die Mehrzahl von GIST-Tumoren weisen aktivierende Mutationen des KIT-Rezeptors, ein kleinerer Teil weist Mutationen im *PDGFRA*-Gen auf.

Patienten mit einer Mutation im Codon 842 (D842V) von *PDGFRA* sprechen auf keine der zugelassenen Therapien an und sollten daher auch nicht mit der für andere GIST verwendeten Therapiesequenzen behandelt werden. Die standardmäßig verfügbaren Substanzen Imatinib, Sunitinib und Regorafenib sollten daher nicht eingesetzt werden.

Avapritinib ist ein hochpotenter *PDGFRA*-Inhibitor. In der Dosierung von 300 mg führt er bei >90% der Patienten zu einer partiellen oder kompletten Remission. Der Effekt ist nachhaltig, das mediane progressionsfreie Überleben liegt bei 2 Jahren.

Historische Daten für das mittlere progressionsfreie Überleben bei Patienten mit der D842V-Mutation bei etwa 4 Monaten, was auch in etwa dem natürlichen Krankheitsverlauf entspricht [16, 20]. Patienten, bei denen Avapritinib aufgrund von Progression abgesetzt wurde, haben keine alternativen zugelassenen Behandlungsoptionen und weisen eine infauste Prognose auf. (Grunewald et al, Cancer Discovery 2021, online)

Avapritinib hatte von der FDA eine Breakthrough-Designation erhalten.

Besonderer Aufmerksamkeit bedarf das Auftreten neurokognitiver Nebenwirkungen. Hier ist ein sorgfältiges, spezifisches Monitoring zur Vermeidung von Langzeitschäden erforderlich.

Für Patienten mit GIST, die eine *PDGFRA* D842V-Mutation aufweisen, stellt Avapritinib die erste und einzige wirksame medikamentöse Therapieform dar. Die Bedeutung für diese Patienten ist vergleichbar mit der von Imatinib für KIT-mutierte GIST - ein therapeutischer Durchbruch. Auch wenn für diese extrem seltene molekulare Subgruppe von Patienten keine randomisierten Daten gegenüber Placebo vorliegen, muss von einer sehr bedeutsamen Verbesserung des Gesamtüberlebens ausgegangen werden. Bei sorgfältigem Nebenwirkungsmanagement ist die Therapie sicher und mit einer guten Lebensqualität durchführbar.

7. Literatur

1. Gastrointestinale Stromatumore. Onkopedia Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status, April 2019. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/gastrointestinale-stromatumoren-gist/@_@guideline/html/index.html
2. Falkenhorst, J., Hamacher, R. & Bauer, S. New therapeutic agents in gastrointestinal stromal tumours. *Curr Opin Oncol* 31, 322-328 (2019). DOI: [10.1097/CCO.0000000000000549](https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000549)
3. Hirota, S., et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 279, 577-580 (1998). DOI: [10.1126/science.279.5350.577](https://doi.org/10.1126/science.279.5350.577)
4. Heinrich, M.C., et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J. Clin. Oncol* 21, 4342-4349 (2003). DOI: [10.1200/JCO.2003.04.190](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.190)

5. Pogorzelski, M., Falkenhorst, J. & Bauer, S. Molecular subtypes of gastrointestinal stromal tumor requiring specific treatments. *Curr Opin Oncol* 28, 331-337 (2016). DOI: [10.1097/CCO.0000000000000303](https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000303)
6. Verweij, J., Judson, I. & van Oosterom, A. STI571: a magic bullet? *Eur. J. Cancer* 37, 1816-1819 (2001). DOI: [10.1016/s0959-8049\(01\)00237-4](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(01)00237-4)
7. Demetri, G.D., *et al.* Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N. Engl. J. Med* 347, 472-480 (2002). DOI: [10.1056/NEJMoa020461](https://doi.org/10.1056/NEJMoa020461)
8. Verweij, J., *et al.* Early efficacy comparison of two doses of imatinib for the treatment of advanced gastro-intestinal stromal tumors (GIST): Interim results of a randomized phase III trial from the EORTC-STBSG, ISG and AGITG. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22, 3272-3272 (2003).
9. Blanke, C.D., *et al.* Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J. Clin. Oncol* 26, 626-632 (2008). DOI: [10.1200/JCO.2007.13.4452](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.4452)
10. Blanke, C.D., *et al.* Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J. Clin. Oncol* 26, 620-625 (2008). DOI: [10.1200/JCO.2007.13.4403](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.4403)
11. Heinrich, M.C., *et al.* Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 24, 4764-4774 (2006). DOI: [10.1200/JCO.2006.06.2265](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.2265)
12. Demetri, G.D., *et al.* Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 368, 1329-1338 (2006). DOI: [10.1016/S0140-6736\(06\)69446-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69446-4)
13. Demetri, G.D., *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* 381, 295-302 (2013). DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)61857-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61857-1)
14. Yoo, C., *et al.* Efficacy of Imatinib in Patients with Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha-Mutated Gastrointestinal Stromal Tumors. *Cancer Res Treat* 48, 546-552 (2016). DOI: [10.4143/crt.2015.015](https://doi.org/10.4143/crt.2015.015)
15. Heinrich, M.C., *et al.* PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 299, 708-710 (2003). DOI: [10.1126/science.1079666](https://doi.org/10.1126/science.1079666)
16. Corless CL., *et al.* PDGF PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol* 23:5357-5364, 2005. DOI: [10.1200/JCO.2005.14.068](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.14.068)
17. Cassier, P.A., *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* 18, 4458-4464 (2012). DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-11-3025](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-3025)
18. Grunewald S *et al.*, Resistance to Avapritinib in PDGFRA-Driven GIST Is Caused by Secondary Mutations in the PDGFRA Kinase Domain. *Cancer Discov.* 2020 Sep 24. DOI: [10.1158/2159-8290.CD-20-0487](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0487)
19. Evans, E.K., *et al.* A precision therapy against cancers driven by KIT/PDGFRA mutations. *Sci Transl Med* 9:414. (2017). DOI: [10.1126/scitranslmed.aao1690](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aao1690)
20. Heinrich, M.C., *et al.* Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 21, 935-946 (2020). DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30269-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30269-2)

21. Jones, R.L., *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* 145, 132-142 (2021).
22. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U *et al.*: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
23. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J *et al.*: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Sebastian Bauer (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik (Tumorforschung), Essen), Prof. Dr. Viktor Grünwald (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik (Tumorforschung), Essen), Prof. Dr. Bernd Kasper (Universitätsmedizin Mannheim, Interdisziplinäres Tumorzentrum, Mannheim), Prof. Dr. Lars Lindner (Universität München Campus Großhadern, Medizinische Klinik und Poliklinik III, München), Prof. Dr. Markus Möhler (Universitätsmedizin Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Gastroenterologische Onkologie, Mainz) und PD Dr. Peter Reichardt (Helios-Klinikum Berlin-Buch, Klinik für Interdisziplinäre Onkologie, Berlin) erstellt.

Mit freundlichen Grüßen

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand

PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Prof. Dr. Frank Lammert
Präsident

Prof. Dr. Britta Siegmund
Vorstand Leitlinien und
Stellungnahmen

Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

Prof. Dr. med. Anke Reinacher-Schick
Vorsitzende