

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Avapritinib (AYVAKYT®)*

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

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.04.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen.....</b>	<b>6</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel.....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels .....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete.....	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	13
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	14

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel .....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	13

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Struktur des KIT-Rezeptors nach Dimerisierung durch SCF-Bindung. Die physiologische Aktivierung führt zur Signaltransduktion über drei zentrale Signalwege. ....	9
Abbildung 2-2: Durch Mutation im Exon 17 (in > 90 % KIT D816V-Mutation) kommt es zur Aktivierung der Rezeptorstruktur ohne die Bindung des physiologischen Liganden SCF mit SCF-unabhängiger Signaltransduktion über drei zentrale Signalwege. ....	10
Abbildung 2-3: Die Bindung von Avapritinib erfolgt an die ATP-Bindungsregion in TK1. Bei Vorliegen der aktivierenden Mutation in Exon 17 unterbindet Avapritinib die SCF-unabhängige Signaltransduktion. ....	11

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AdvSM	fortgeschrittene systemische Mastozytose (engl.: <i>advanced systemic mastocytosis</i> )
ASM	aggressive systemische Mastozytose (engl.: <i>aggressive systemic mastocytosis</i> )
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
B. V.	geschlossene/private Gesellschaft mit beschränkter Haftung (nl.: <i>besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid</i> )
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (engl.: <i>European Medicines Agency</i> )
EZD	extrazelluläre Domäne
GIST	gastrointestinale Stromatumore
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Ig	Immunglobulin
inkl.	inklusive
ISM	indolente systemische Mastozytose (engl.: <i>indolent systemic mastocytosis</i> )
JAK-STAT	Januskinase Signaltransduktor und Aktivator der Transkription (engl.: <i>Janus kinase signal transducer and activator of transcription</i> )
JMD	Juxtamembrandomäne
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase (engl.: <i>mitogen-activated protein kinase</i> )
MCL	Mastzelleukämie (engl.: <i>mast cell leukaemia</i> )
mg	Milligramm
Nr.	Nummer
PDGFRA	Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (engl.: <i>platelet-derived growth factor receptor alpha</i> )
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PZN	Pharmazentralnummer
S/A/R-Panel	SRSF2/Transkriptionsregulator ASXL1/Transkriptionsregulator RUNX1-Panel

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SCF	Stammzellfaktor (engl.: <i>stem cell factor</i> )
SGB	Sozialgesetzbuch
SM	systemische Mastozytose (engl.: <i>systemic mastocytosis</i> )
SM-AHN	systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (engl.: <i>systemic mastocytosis with associated hematologic neoplasm</i> )
SRSF2	Serin- und Arginin-reicher Splicingfaktor 2 (engl.: <i>serine/arginine-rich splicing factor 2</i> )
TET2	Tet-Methylcytosin-Dioxygenase-2 (engl.: <i>Tet methylcytosine dioxygenase 2</i> )
TK	Tyrosinkinase
TMD	Transmembrandomäne
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl.: <i>World Health Organization</i> )
z. B.	zum Beispiel

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Avapritinib
<b>Handelsname:</b>	AYVAKYT®
<b>ATC-Code:</b>	L01EX18
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16742494	EU/3/17/1889	200 mg	30 Filmtabletten
16742488	EU/3/17/1889	100 mg	30 Filmtabletten
17531380	EU/3/17/1889	50 mg	30 Filmtabletten
17531397	EU/3/17/1889	25 mg	30 Filmtabletten

Laut Fachinformation von Avapritinib beträgt die empfohlene Anfangsdosis 200 mg einmal täglich [1].  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

**2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels**

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Avapritinib (Handelsname: AYVAKYT<sup>®</sup>) ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie, indiziert [1]. Bei Avapritinib handelt es sich, entsprechend der Verordnung der Europäischen Gemeinschaft (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Oktober 1999, um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug). Am 26. Oktober 2018 (EU/3/18/2074) erklärte die Europäische Kommission Avapritinib zur Behandlung der Mastozytose zu einem Orphan Drug [2]. Der Orphan Drug Status wurde vor Einreichung des Dossiers erneut bestätigt [3].

Avapritinib ist bereits zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen [1].

**Fortgeschrittene systemische Mastozytose (AdvSM)**

Die systemische Mastozytose (SM) ist eine Anhäufung von neoplastischen, atypisch spindelförmigen Mastzellen im Knochenmark, der Haut und in Organen wie der Leber, Milz, Lymphknoten und dem Darm [4]. Anhand der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) unterscheidet man zwischen der indolenten SM (ISM), die wenig organinvasiv ist und keinen oder einen geringen Einfluss auf das Überleben der Patienten hat [4], und der AdvSM, die organinvasiv ist und im Median nach 0,2 - 5,7 Jahren zum Tod der Patienten führt [5, 6].

Anhand der WHO-Klassifikation wird die AdvSM weiter unterteilt in die ASM, SM-AHN und MCL [4]. Für Patienten mit ASM beträgt die mediane Überlebenszeit 3,4 - 5,7 Jahre, mit SM-AHN 2,0 - 2,9 Jahre und mit MCL nur 0,2 - 1,9 Jahre [5, 6]. Bei 80 - 95 % der SM-Patienten ist eine KIT-D816-Mutation (davon > 95 % KIT-D816V) nachweisbar und spielt eine zentrale Rolle im Krankheitsgeschehen [4]. Hauptsymptome der AdvSM sind die durch Mastzellinfiltration verursachte Organomegalie – eine abnorme Vergrößerung eines oder mehrerer Organe – sowie eine Organdysfunktion. Unabhängig von Funktionsstörungen der betroffenen Organe können durch vermehrt ausgeschüttete Mastzell-Mediatoren vielfältige Symptome auftreten, wie beispielsweise Urtikaria, Pruritus, Übelkeit und Diarrhö. Bei einem signifikanten Anteil der Patienten können auch wiederholt schwere anaphylaktische Reaktionen hervorgerufen werden [4]. Durch die Schwere der Symptomatik ist die Lebensqualität der Patienten stark eingeschränkt [7].

### ***Ursache und Pathogenese***

Mastzellen exprimieren auf ihrer Oberfläche in hohem Maße den Tyrosinkinase-Rezeptor KIT (CD117) [8, 9]. KIT ist ein Transmembranprotein mit fünf extrazellulären Immunoglobulin-ähnlichen Domänen in der extrazellulären Domäne (EZD) mit einer Ligandenbindungsstelle (Stammzellfaktor (SCF) für KIT) und einer Dimerisierungsstelle sowie einer Transmembrandomäne (TMD). Intrazellulär besteht der Rezeptor aus einer Juxtamembrandomäne (JMD) und einer zweiteiligen Kinasedomäne (Tyrosinkinase (TK)1 und TK2) für die Signaltransduktion. TK1 (Exon 13 und 14) beinhaltet eine Adenosintriphosphat (ATP)-Bindetasche (Abbildung 2-1) [10, 11]. Bei 80 - 95 % der SM-Patienten kommt es zu einer KIT-D816-Mutation (davon > 95 % KIT D816V) im Exon 17, welches einen Teil der Aktivierungsschleife innerhalb der TK2 kodiert. Bei weniger als 5 % der Patienten treten unter anderem die Mutationen D816Y, D816H oder D816F im Exon 17 sowie die Mutationen D815K, F522C, V560G und D820G auf [4]. Bei dem Großteil der AdvSM-Patienten (60 - 80 %) sind zusätzliche somatische Mutationen, die beispielsweise die Gene Tet-Methylcytosin-Dioxygenase-2 (TET2) sowie Serin- und Arginin-reicher Splicingfaktor 2 (SRSF2) oder die Transkriptionsregulatoren ASXL1 und RUNX1 betreffen (auch S/A/R-Panel genannt), nachweisbar. Die Mutationen des S/A/R-Panels sind mit einer besonders aggressiven Erkrankung sowie einer reduzierten Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert [4].

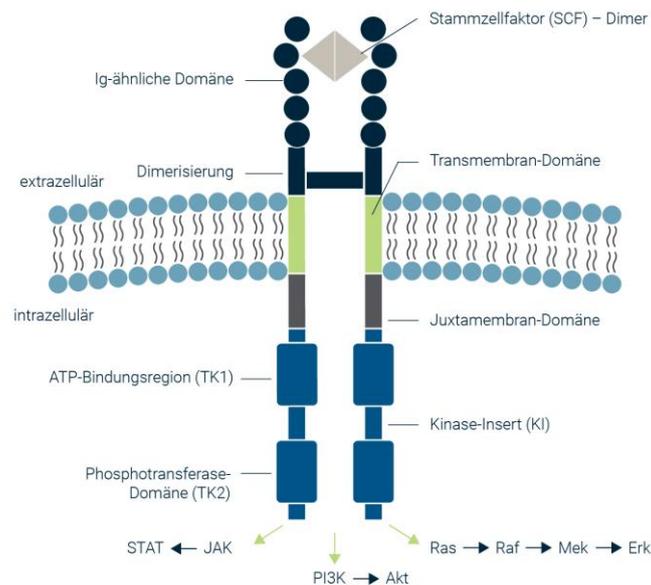


Abbildung 2-1: Struktur des KIT-Rezeptors nach Dimerisierung durch SCF-Bindung. Die physiologische Aktivierung führt zur Signaltransduktion über drei zentrale Signalwege.

Quelle: Verändert nach Gilreath et al. 2019 [12]

Die verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Der natürliche aktivierende Ligand von KIT ist der SCF, ein Zytokin, welches zu den hämatopoetischen Wachstumsfaktoren zählt. Die Aktivierung des als Monomer auf Zellen vorliegenden KIT-Rezeptors erfolgt über eine SCF-vermittelte Homodimerisierung, welche nachfolgend zur ATP-vermittelten Autophosphorylierung von verschiedenen, an der Außenseite der Kinasedomäne lokalisierten, Tyrosingruppen führt (Abbildung 2-1) [10, 13]. Die Autophosphorylierung bewirkt die Aktivierung mehrerer nachgeschalteter Signalwege, einschließlich des Mitogen-aktivierten Proteinkinase-Signalwegs (MAPK), Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)-Signalwegs und des Januskinase Signaltransduktor und Aktivator der Transkription (JAK-STAT)-Signalwegs (Abbildung 2-1). Die Signalwege induzieren die Zellproliferation, das Zellwachstum, die Antiapoptose, das Zellüberleben und die Zellentwicklung der Mastzellen [13].

Die KIT-D816V-Mutation führt in der überwiegenden Mehrheit der Fälle von SM zu einer ligandenunabhängigen konstitutiven KIT-Aktivierung (Abbildung 2-2) und damit zu einer klonalen Expansion und Akkumulation im Gewebe sowie zu einer unkontrollierten Aktivierung der Mastzellen [8] und damit zu der oben beschriebenen schweren Symptomatik der Erkrankung.

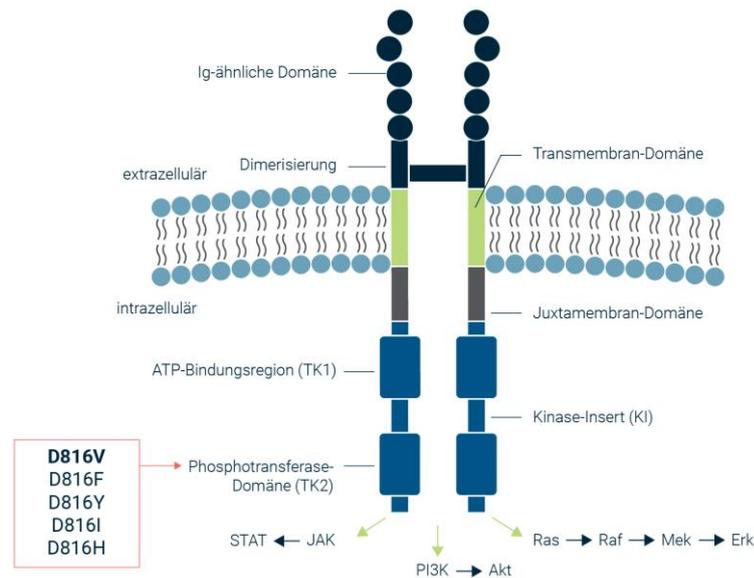


Abbildung 2-2: Durch Mutation im Exon 17 (in > 90 % KIT D816V-Mutation) kommt es zur Aktivierung der Rezeptorstruktur ohne die Bindung des physiologischen Liganden SCF mit SCF-unabhängiger Signaltransduktion über drei zentrale Signalwege.

Quelle: Verändert nach Gilreath et al. 2019 [12]

Die verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

### Wirkmechanismus von Avapritinib

Avapritinib (BLU-285) ist ein hoch-selektiver und potenter Typ-I-Tyrosinkinaseinhibitor mit Aktivität gegen KIT-Exon-17-Mutationen, einschließlich der häufigsten Mutation D816V. Im Gegensatz zu vielen anderen KIT-Inhibitoren, die ausschließlich die inaktive Konformation von KIT binden können, kann Avapritinib an die aktive Konformation der Tyrosinkinase KIT (ausgelöst durch die D816V-Mutation) binden. Avapritinib besetzt die ATP-Bindungsstelle des KIT-Rezeptors, ohne die benachbarte hydrophobe Tasche einzubeziehen [12, 14]. Dabei inhibiert Avapritinib KIT-D816V etwa zehnmal stärker als Midostaurin [12]. Durch die Inhibition der Tyrosinkinase KIT auf den Mastzellen wird die SCF-unabhängige Rezeptoraktivierung (ausgelöst durch die KIT-D816V-Mutation) und somit die klonale Expansion und Akkumulation von Mastzellen im Gewebe gehemmt (Abbildung 2-3).

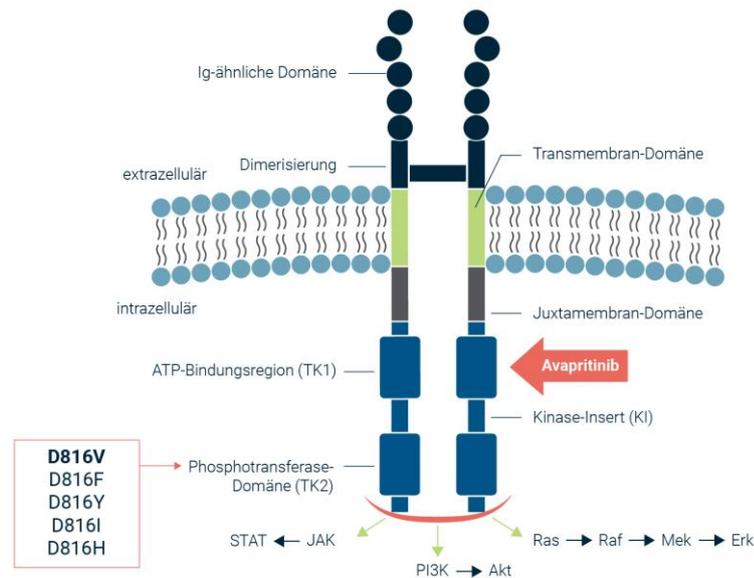


Abbildung 2-3: Die Bindung von Avapritinib erfolgt an die ATP-Bindungsregion in TK1. Bei Vorliegen der aktivierenden Mutation in Exon 17 unterbindet Avapritinib die SCF-unabhängige Signaltransduktion.

Quelle: Verändert nach Gilreath et al. 2019 [12]

Die verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Avapritinib bietet eine Therapieoption für Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie. Die Behandlung mit Avapritinib ermöglicht die Verbesserung der krankheitsbedingten schweren Symptomatik (insbesondere hervorgerufen durch Organschädigungen sowie durch die Freisetzung von Mastzell-Mediatoren) sowie eine damit einhergehende Verbesserung der Lebensqualität und eine Verlängerung des Überlebens der Patienten.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Avapritinib ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie indiziert [1].	ja	24.03.2022	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abbildungsverzeichnis erläutert.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-3 genannten Informationen wurden der Fachinformation von Avapritinib entnommen [1]. Angaben zur Zulassungserteilung wurden dem Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission entnommen [15].

Die Informationen zum Orphan Drug Status wurden der „Public Summary of Opinion on Orphan Designation“ entnommen [2]. Die Informationen zur Bestätigung des Orphan Drug Status wurden der „Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of type II variation of a designated orphan medicinal product“ entnommen [3].

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Avapritinib ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, indiziert [1].	24.09.2020
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die in Tabelle 2-4 genannten Informationen wurden der Fachinformation von Avapritinib entnommen [1]. Angaben zur Zulassungserteilung wurden dem Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission von 24. September 2020 entnommen [16].

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben des zu bewertenden Arzneimittels stammen aus der Fachinformation von Avapritinib, Zulassungsunterlagen der Blueprint Medicines GmbH sowie Angaben auf der Internetseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA). Die Anwendungsgebiete von Avapritinib wurden der deutschen Fachinformation von Avapritinib entnommen [1]. Angaben zur Zulassungserteilung wurden dem Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission entnommen [15]. Die Informationen zum Orphan Drug Status wurden der „Public Summary of Opinion on Orphan Designation“ entnommen [2]. Die Informationen zur Bestätigung des Orphan Drug Status wurden der „Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of type II variation of a designated orphan medicinal product“ entnommen [3].

Die Informationen zur Erkrankung und die Angaben zum Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels in Abschnitt 2.1 entstammen einer nicht-systematischen Literaturrecherche und Freitextsuche.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten 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: März 2022]. 2022.
2. European Medicines Agency (EMA). Public Summary of opinion on orphan designation. Avapritinib for the treatment of mastocytosis. 2018.
3. European Medicines Agency (EMA). Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of type II variation of a designated orphan medicinal product. 2022.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V. Onkopedia-Leitlinie zur systemischen Mastozytose [Stand: März 2020]. 2020.
5. Sperr WR, Kundi M, Alvarez-Twose I, van Anrooij B, Oude Elberink JNG, Gorska A, et al. International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study. *The Lancet Haematology*. 2019;6(12):e638-e49.
6. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood*. 2009;113(23):5727-36. Epub 2009/04/14.
7. Jennings SV, Slee VM, Zack RM, Verstovsek S, George TI, Shi H, et al. Patient Perceptions in Mast Cell Disorders. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2018;38(3):505-25. Epub 2018/07/17.
8. Vaes M, Benghiat FS, Hermine O. Targeted Treatment Options in Mastocytosis. *Frontiers in medicine*. 2017;4:110. Epub 2017/08/05.
9. Theoharides TC, Valent P, Akin C. Mast Cells, Mastocytosis, and Related Disorders. *N Engl J Med*. 2015;373(2):163-72.
10. Foster BM, Zaidi D, Young TR, Mobley ME, Kerr BA. CD117/c-kit in Cancer Stem Cell-Mediated Progression and Therapeutic Resistance. *Biomedicines*. 2018;6(1).
11. Ustun C, Arock M, Kluin-Nelemans HC, Reiter A, Sperr WR, George T, et al. Advanced systemic mastocytosis: from molecular and genetic progress to clinical practice. *Haematologica*. 2016;101(10):1133-43.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

12. Gilreath JA, Tchertanov L, Deininger MW. Novel approaches to treating advanced systemic mastocytosis. *Clin Pharmacol.* 2019;11:77-92.
13. Falchi L, Verstovsek S. Kit Mutations: New Insights and Diagnostic Value. *Immunology and allergy clinics of North America.* 2018;38(3):411-28. Epub 2018/07/17.
14. Evans EK, Gardino AK, Kim JL, Hodous BL, Shutes A, Davis A, et al. A precision therapy against cancers driven by KIT/PDGFRA mutations. *Science translational medicine.* 2017;9(414). Epub 2017/11/03.
15. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 24.3.2022 zur Änderung der mit dem Beschluss C(2021)5663(final) erteilten bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden „AYVAKYT - Avapritinib“. 2022.
16. 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.