

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Avapritinib (AYVAKYT®)

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

Modul 3 A

*Avapritinib (AYVAKYT®) 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.*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 01.04.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	38
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	45
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	46
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	50
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	50
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	54
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	58
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	61
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	63
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	65
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	66
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	67
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	67
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	76
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	77
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	78
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	81
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	81
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	81
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	82
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	87

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Diagnosekriterien der WHO 2016 für die SM.....	18
Tabelle 3-2: Einteilung der Subtypen der AdvSM.....	19
Tabelle 3-3: Charakterisierung der Subtypen der AdvSM.....	19
Tabelle 3-4: Hochrechnung der Anzahl an prävalenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2020	30
Tabelle 3-5: Hochrechnung der Anzahl an inzidenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2020	33
Tabelle 3-6: Hochrechnung der Zahl der prävalenten bzw. inzidenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Zeitraum 2017 - 2020.....	36
Tabelle 3-7: Entwicklung und Prognose der prävalenten und inzidenten SM-Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung von 2021 - 2027	37
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 3-9: Hochrechnung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2020	41
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	44
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	56
Tabelle 3-15: Berechnung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels unter Berücksichtigung gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	57
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	59
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	60
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	61
Tabelle 3-20: Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient	62
Tabelle 3-21: EU-RMP – vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung	78

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 82

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Struktur des KIT-Rezeptors nach Dimerisierung durch SCF-Bindung. Die physiologische Aktivierung führt zur Signaltransduktion über drei zentrale Signalwege.	14
Abbildung 3-2: 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.	15
Abbildung 3-3: Symptomatik von SM-Patienten.....	18
Abbildung 3-4: Therapieschema der AdvSM	21

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AdvSM	fortgeschrittene systemische Mastozytose (engl.: <i>advanced systemic mastocytosis</i>)
AIDS	erworbenes Immundefizienzsyndrom (engl.: <i>acquired immunodeficiency syndrome</i>)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASM	aggressive systemische Mastozytose (engl.: <i>aggressive systemic mastocytosis</i>)
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	engl.: <i>area under the curve</i>
BCRP	engl.: <i>Breast Cancer Resistance Protein</i>
BSEP	engl.: <i>bile salt export pump</i>
BMD	Knochenmineraldichte (engl.: <i>bone mineral density</i>)
B. V.	geschlossene/private Gesellschaft mit beschränkter Haftung (nl.: <i>besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid</i>)
bzw.	beziehungsweise
CLcr	Kreatinin-Clearance
CMML	Chronische myelomonozytäre Leukämie
CT	Computertomographie
CYP3A	Cytochrom P450, Familie 3, Unterfamilie A
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
dl	Deziliter
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (engl.: <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	engl.: <i>European Public Assessment Report</i>

Abkürzung	Bedeutung
EU	Europäische Union
EURD	engl.: <i>European Union reference dates</i>
EZD	extrazelluläre Domäne
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GIST	gastrointestinale Stromatumore
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Halbs.	Halbsatz
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
HR	Histamin-Rezeptor
ICD-10-GM	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Version 10 German Modification</i>
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
ISM	indolente systemische Mastozytose (engl.: <i>indolent systemic mastocytosis</i>)
IU	engl.: <i>International Unit</i>
IWG-MRT-ECNM	<i>International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment and European Competence Network on Mastocytosis</i>
JAK-STAT	Januskinase Signaltransduktor und Aktivator der Transkription (engl.: <i>Janus kinase signal transducer and activator of transcription</i>)
JMD	Juxtamembrandomäne
k	Fallzahl
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LSF	Lichtschutzfaktor
M2Q	mindestens zwei Quartale
MAH	Marketing Authorisation Holder
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase (engl.: <i>mitogen-activated protein kinase</i>)

Abkürzung	Bedeutung
MARS	Mutationsadjustierter Risiko-Score (engl.: <i>Mutation-Adjusted Risk Score</i>)
MATE1	engl.: <i>multidrug and toxin extrusion protein 1</i>
MCAS	Mastzellaktivierungssyndrom
MCL	Mastzelleukämie (engl.: <i>mast cell leukaemia</i>)
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MRT	Magnetresonanztomographie
Mwst	Mehrwertsteuer
N	Anzahl
n	Analysestichprobenumfang der InGef-Forschungsdatenbank
NCCN	engl.: <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NO	Stickstoffmonoxid
Nr.	Nummer
ONG	oberen Normgrenze
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PAF	engl.: <i>Platelet-Activating Factor</i>
P-gp	P-Glykoprotein
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PSURs	engl.: <i>Periodic Safety Update Reports</i>
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QT	Quartal
RMP	Risikomanagement-Plan (engl.: <i>Risk Management Plan</i>)
S/A/R	SRSF2/Transkriptionsregulator ASXL1/Transkriptionsregulator RUNX1-Panel
SCF	Stammzellfaktor (engl.: <i>stem cell factor</i>)
SD	Standardabweichung (engl.: <i>standard deviation</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
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>)
SmPC	Summary of Product Characteristics
SRSF2	Serin- und Argininreiche Splicingfaktor 2 (engl.: <i>Serine/arginine-rich splicing factor 2</i>)
STROSA	engl.: <i>Standardized Reporting of Secondary data Analyses</i>
TMD	Transmembrandomäne
TET2	Tet-Methylcytosin-Dioxygenase-2 (engl.: <i>Tet methylcytosine dioxygenase 2</i>)
TK	Tyrosinkinase
u. a.	unter anderem
WDSM	engl.: <i>well differentiated systemic mastocytosis</i>
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl.: <i>World Health Organization</i>)
vs.	versus
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie
z. B.	zum Beispiel

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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 übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Avapritinib (AYVAKYT®) ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastrozytose (ASM), systemischer Mastrozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (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 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 Mastrozytose zu einem Orphan Drug [2]. Der Orphan Drug Status wurde vor Einreichung des Dossiers erneut bestätigt [3].

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt der medizinische Zusatznutzen eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung aufgrund des Orphan Drug-Status des Arzneimittels als belegt, sodass Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nicht vorgelegt werden müssen. Daher wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Avapritinib keine zVT bestimmt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Bei Avapritinib handelt es sich, entsprechend der Verordnung der EG Nr. 141/2000 des europäischen Parlaments 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 Mastrozytose zu einem Orphan Drug [2]. Der Orphan Drug Status wurde vor Einreichung des Dossiers erneut bestätigt [3].

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung aufgrund des Orphan Drug-Status des Arzneimittels als belegt, sodass Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT nicht vorgelegt werden müssen. Daher wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Avapritinib keine zVT bestimmt.

Ein Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 24. Juni 2021 im Rahmen der Vorbereitungen des Nutzendossiers stattgefunden (Beratungsanforderung: 2021-B-116) [4].

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet von Avapritinib wurden der Fachinformation des Arzneimittels entnommen [1].

Die Informationen zum Orphan Drug Status wurden der „Public Summary of Opinion on Orphan Designation“ entnommen [2]. Der Orphan Drug Status wurde vor Einreichung des Dossiers erneut bestätigt [3].

Informationen zum Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV mit dem G-BA beruhen auf der finalen Niederschrift der Beratungsanforderung mit der Vorgangsnummer 2021-B-116 [4].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-116, Avapritinib zur Behandlung der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose. 2021.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Systemische Mastozytose (SM)

Die SM ist eine Anhäufung von neoplastischen, atypisch spindelförmigen Mastzellen im Knochenmark, der Haut und in Organen wie der Leber, Milz, den Lymphknoten und dem Darm. Bei 80 - 95 % der Patienten ist eine KIT-D816-Mutation (davon > 95 % KIT-D816V) krankheitsauslösend, die zu einer Hyperaktivierung und Proliferation der Mastzellen führt [1]. Mastzellen sind langlebige, gewebeständige Zellen des Immunsystems, welche in allen vaskulären Organen häufig in Nähe zu Blutgefäßen oder Nervenfasern zu finden sind. Mastzellen werden im Knochenmark gebildet und migrieren als unreife Vorläuferzellen in verschiedene Körperregionen, wo sie sich erst im Zielorgan vollständig ausdifferenzieren. Die Hauptaufgabe der Mastzellen sind neben der passiven Effektorwirkung von allergischen Reaktionen auch die Verstärkung der angeborenen und erworbenen Immunantwort gegenüber fremden Pathogenen oder Allergenen [2].

Die SM als Sammelbezeichnung verschiedener Krankheitsbilder wird anhand der Weltgesundheitsorganisation (WHO)-Klassifikation in die indolente SM (ISM) und die fortgeschrittene SM (AdvSM) unterteilt. Die ISM ist weniger organinvasiv und geht meist mit einer normalen Lebenserwartung einher. Die AdvSM hingegen ist organinvasiv und hat einen stark negativen Einfluss auf das Überleben der Patienten [1]. Avapritinib ist zur Behandlung der AdvSM zugelassen.

Fortgeschrittene systemische Mastozytose (AdvSM)

Bei der AdvSM handelt es sich um eine sehr seltene und schwere Erkrankung, mit einer Prävalenz von 0,33 - 0,7 pro 100.000 Einwohner und mit einer Inzidenz von 0,04 - 0,09 pro 100.000 Einwohner [3], wobei Männer häufiger von der Erkrankung betroffen sind als Frauen [3]. Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz beruhen auf Daten der deutschen Universitätskliniken Aachen und Mannheim mit etwa 2,5 Millionen Einwohnern im Einzugsgebiet [3]. Die AdvSM manifestiert sich in der Regel zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr [1].

Die AdvSM wird anhand der Klassifikation der WHO in drei Subtypen unterteilt [1]:

- aggressive systemische Mastozytose (ASM)
- systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN)
- Mastzelleukämie (MCL).

Ursachen und Pathogenese

Mastzellen exprimieren auf ihrer Oberfläche in hohem Maße den Tyrosinkinase-Rezeptor KIT (CD117) [4, 5]. 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 3-1) [6, 7]. 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 [1]. Bei dem Großteil der AdvSM-Patienten (60 - 80 %) sind zusätzliche somatische Mutationen, die beispielsweise die Gene Tet-Methylcytosin-Dioxygenase-2 (TET2) sowie den Serin- und Arginin-reichen Splicingfaktor 2 (SRSF2) oder die Transkriptionsregulatoren ASXL1 und RUNX1 betreffen (auch S/A/R-Panel genannt), nachweisbar [1].

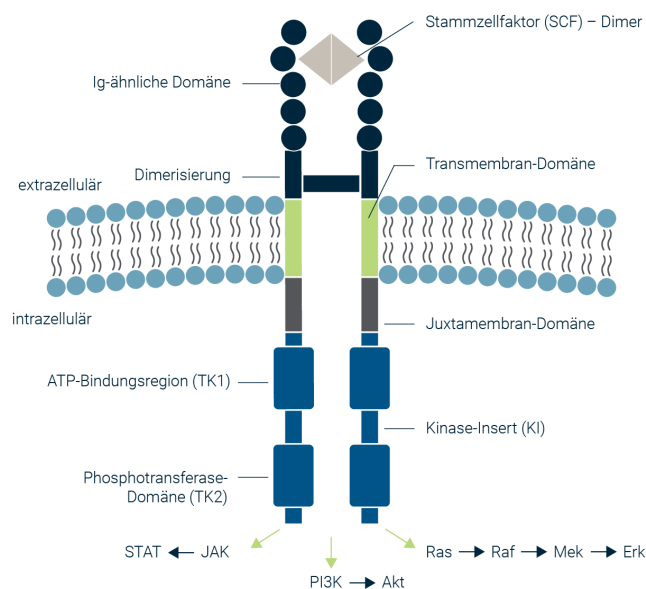


Abbildung 3-1: Struktur des KIT-Rezeptors nach Dimerisierung durch SCF-Bindung. Die physiologische Aktivierung führt zur Signaltransduktion über drei zentrale Signalwege.

Quelle: Verändert nach Gilreath et al. 2019 [8]

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 3-1) [6, 9]. 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 3-1). Die Signalwege induzieren die Zellproliferation, das Zellwachstum, die Antiapoptose, das Zellüberleben und die Zellentwicklung der Mastzellen [9].

Die KIT-D816V-Mutation führt in der überwiegenden Mehrheit der Fälle von SM zu einer ligandenunabhängigen konstitutiven KIT-Aktivierung (Abbildung 3-2) und damit zu einer klonalen Expansion und Akkumulation im Gewebe sowie zu einer unkontrollierten Aktivierung der Mastzellen [4] und damit zu der im Folgenden beschriebenen schweren Symptomatik der Erkrankung.

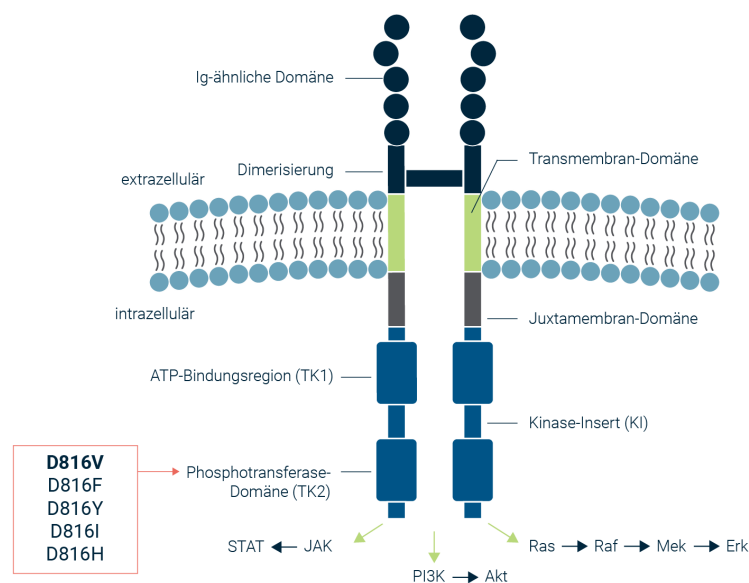


Abbildung 3-2: Durch Mutation im Exon 17 (in > 90 % KIT-D816V-Mutation) kommt es zur Aktivierung der Rezeptorstruktur ohne die Bindung des physiologischen Liganden SCF mit SCF-unabhängiger Signaltransduktion über drei zentrale Signalwege.

Quelle: Verändert nach Gilreath et al. 2019 [8]

Die verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Symptomatik und Einfluss auf die Lebensqualität

Die durch die KIT-D816V-Mutation ausgelöste verstärkte Organeinwanderung der Mastzellen verursachte eine krankhafte Vergrößerung eines oder mehrerer Organe. Die hiermit verbundene Organomegalie (sogenannte B-Findings) und die Organdysfunktion (sogenannte C-Findings) stehen im Vordergrund des Krankheitsbilds der AdvSM. Die Mastzellinfiltration ist hauptverantwortlich für die stark verkürzte Überlebenszeit der Patienten mit AdvSM. Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit AdvSM liegt zwischen 0,2 und 5,7 Jahren, je nach AdvSM-Subtyp [10, 11]. 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 [10, 11].

Je nachdem, welche Organe durch die Erkrankung beeinträchtigt sind, können verschiedene Symptomatiken bei den Patienten auftreten. Ist das Knochenmark betroffen, werden bei den Patienten Zytopenien wie Anämien, Thrombozytopenien und Neutropenien beobachtet [1]. Weiterhin kann es bei den Patienten zu einer Vergrößerung der Milz (Splénomegalie) mit oder ohne Hypersplenismus oder einer Vergrößerung der Leber (Hepatomegalie) mit oder ohne eine Erhöhung von Leberwerten (z. B. alkalischen Phosphatase und Bilirubin) kommen [1]. Eine Hepatomegalie kann bei ca. der Hälfte der ASM-Patienten beobachtet werden [12]. Bei krankhaften Veränderungen der Leber kann eine Aszites oder eine Hypoalbuminämie auftreten [1]. Ist der Gastrointestinaltrakt betroffen, wird bei Patienten häufig eine Hypoalbuminämie beobachtet, oft gepaart mit einer gestörten Resorption von Nahrungsbestandteilen im Gastrointestinaltrakt (Malabsorption), Gewichtsverlust, Magengeschwüren (Ulcus ventriculi) oder in selteneren Fällen Darmperforationen [1, 8]. Bei einigen Patienten werden zudem Schwellungen der Lymphknoten (Lymphadenopathien) beobachtet [1, 8]. Weiterhin treten bei einer Knochenbeteiligung häufig Osteosklerosen, Osteopenien und, wenn auch seltener, Osteoporosen sowie große Osteolysen mit pathologischen Frakturen auf [1]. Bei diesen klinischen Erscheinungsbildern spielt teilweise auch die Freisetzung von Mastzell-Mediatoren eine Rolle.

Bei den Patienten treten zudem unter Umständen schwere Symptome auf, die ebenfalls durch die Freisetzung von Mastzell-Mediatoren hervorgerufen werden und die mit einer stark eingeschränkten Lebensqualität einhergehen (siehe Abbildung 3-3). Dazu zählen insbesondere die charakteristischen Hautläsionen, Pruritus, starkes Erröten bei emotionalem oder körperlichem Stress sowie Urtikaria [1, 8]. Durch das permanente Jucken der Haut und Rötungen fühlen sich die Patienten oft unwohl und Patienten berichten, dass Rötungen, Hitze und Brennen der Haut oft der Beginn schwerer Mastzell-Aktivierungsattacken darstellt und somit Angst bei den Patienten auslöst [13]. Anaphylaktische Reaktionen können lebensbedrohlich sein. Der Trigger für die Mediatorfreisetzung lässt sich dabei nicht pauschal definieren. Minimale Einflüsse wie Temperaturschwankungen, körperliche Übungen oder emotionaler Stress können bereits Auslöser der Symptome sein. Auch einige Nahrungsmittel sind als Auslöser schwerer vasomotorischer Reaktionen beschrieben und können sogar zu einer Anaphylaxie führen [8].

Neben der Anaphylaxie können auch weitere kardiovaskuläre Symptome wie synkopale Ereignisse, Schwindel, Bewusstlosigkeit, Palpitation und Tachykardien auftreten [1, 8]. Aber auch respiratorische Symptome wie Schwellungen des Nasen-Rachenraums, Schwellungen des Kehlkopfes, Atemnot und Stridor werden bei einigen Patienten beobachtet. Einige Medikamente, die eigentlich der Symptombehandlung dienen, können zu einer verstärkten Histamin-Ausschüttung der mutierten Mastzellen führen und damit die Symptome der AdvSM verstärken [1, 8]. Die Angst eine Anaphylaxie zu erleiden und die Unvorhersehbarkeit des Auftretens der Symptome führen zu einer starken psychischen Belastung der Patienten [13]. In Einzelfällen kann das sogenannte Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS) auftreten, welches ebenfalls zu lebensbedrohlichen Zuständen wie einem Kreislaufschock bis hin zum Herzkreislauf-Sstillstand führen kann [1].

Neben der Symptomatik der Haut leiden die Patienten durch die Freisetzung von Mastzell-Mediatoren weiterhin unter zahlreichen gastrointestinalen Symptomen. Dabei treten insbesondere Diarrhoe, abdominale Schmerzen, abdominale Krämpfe, Übelkeit und Erbrechen sowie Sodbrennen auf [1, 8]. Häufig leiden die Patienten zudem unter Nahrungsmittel-unverträglichkeiten, insbesondere nach dem Verzehr von histaminhaltigen Lebensmitteln [1]. Die gastrointestinalen Symptome können das alltägliche Leben der Patienten stark beeinträchtigen [13]. Generell berichten Patienten mit Mastozytose, dass sie sich aufgrund ihrer Mastozytose nicht gerne an öffentlichen Orten aufhalten und das Gefühl haben in der Öffentlichkeit beobachtet zu werden [13]. Auch allgemeine Schwäche, Fatigue und Energiemangel sowie Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit und Schlafstörungen sowie Depressionen können bei der AdvSM auftreten [1, 13]. Die durch die genannten Symptome stark verringerte Leistungsfähigkeit der Patienten kann einen negativen Einfluss auf soziale Aktivitäten und den Arbeitsalltag der Patienten haben, was bei einigen Patienten zur Arbeitsunfähigkeit führt. In Selbsthilfegruppentreffen berichten SM-Patienten, dass sie als Folge der kognitiven Probleme befürchten, von anderen als inkompetent angesehen zu werden, was bei einem Großteil der Patienten zu einem erheblichen Verlust an Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen und sogar zu Depressionen führt [13]. AdvSM-Betroffene leiden zudem teils an mäßigen oder extremen/schweren Angstzuständen und mehr als die Hälfte der AdvSM-Patienten gaben an, generell (Zukunfts-) Ängste zu haben und sich nervös zu fühlen [13].

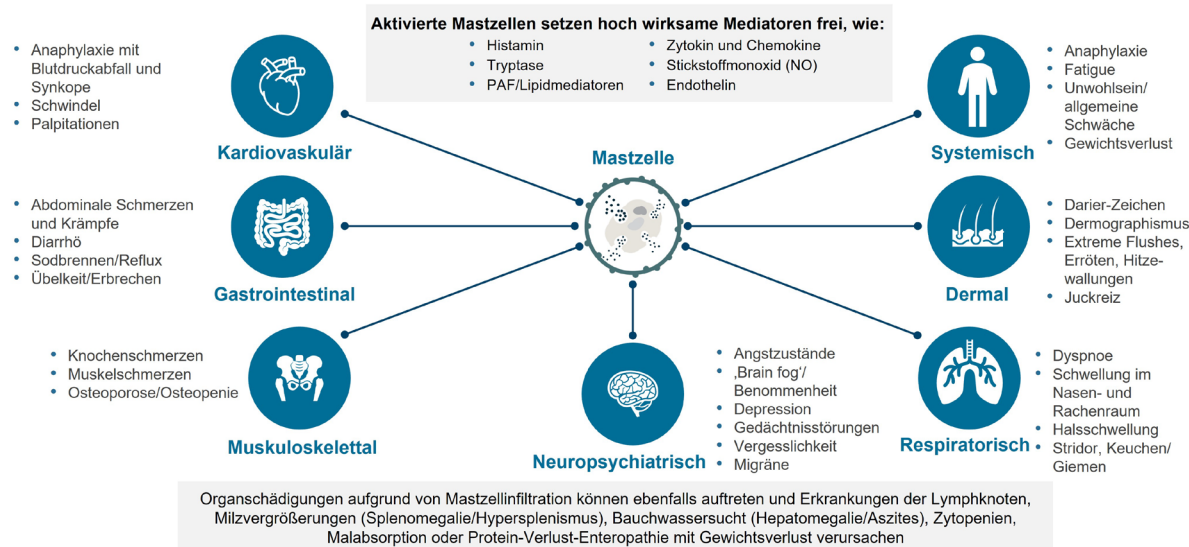


Abbildung 3-3: Symptomatik von SM-Patienten

Quelle: Blueprint Medicines interne Abbildung verändert nach Theoharides et al. 2015 [5], Gilreath et al. 2019 [8], Jennings et al. 2018 [13], Amin et al. 2012 [14], Gülen et al. 2015 [15], Mickys et al. 2007 [16]
Die verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Da es sich bei der AdvSM um eine sehr seltene Erkrankung handelt, welche ein sehr diffuses Erscheinungsbild aufweist, erfolgt die Diagnosestellung oft verzögert und es stehen nur wenige wirksame Therapien zur Verfügung [1]. Patienten berichten von der Angst, eine unwirksame Behandlung zu erhalten und/oder eine Progression der Erkrankung zu erleben, und nicht zuletzt von der Angst vor dem Tod [13].

Diagnose und Subtypen

Die Diagnose der SM basiert auf den WHO-Kriterien von 2016, wobei zwischen den in Tabelle 3-1 dargestellten Haupt- und Nebenkriterien unterschieden wird.

Tabelle 3-1: Diagnosekriterien der WHO 2016 für die SM

Kriterium	Definition
Hauptkriterium	<ul style="list-style-type: none"> • Nachweis multifokaler, kompakter Infiltrate von 15 oder mehr Mastzellen im Knochenmark oder einem anderen extrakutanen Organ
Nebenkriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Nachweis atypischer spindelförmiger Mastzellen (≥ 25 % aller Mastzellen histologisch im Knochenmark oder anderen extrakutanen Organen) • Nachweis einer KIT-D816-Punktmutation im peripheren Blut, Knochenmark oder anderem extrakutanen Organ • Nachweis des Oberflächenmarkers CD2 und/oder CD25 auf Mastzellen • Serum-Tryptase-Spiegel persistierend > 20 µg/l (nicht bei Vorliegen einer AHN)
<p>Quelle: modifiziert nach DGHO-Leitlinie 2020 [1]. Die verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Von den in Tabelle 3-1 aufgeführten Haupt- und Nebenkriterien müssen zur Diagnosestellung der SM entweder:

- ein Hauptkriterium und eines der vier Nebenkriterien
- oder drei unabhängige Nebenkriterien

erfüllt sein [1, 17].

Nach einer erfolgten SM-Diagnose lässt sich die AdvSM anhand der in Tabelle 3-2 angegebenen Kriterien diagnostizieren. Die Kriterien sind für die einzelnen Subtypen der AdvSM dargestellt.

Tabelle 3-2: Einteilung der Subtypen der AdvSM

Subtypen	Definition
SM-AHN	<ul style="list-style-type: none"> • diagnostizierte SM und WHO-Kriterien einer AHN sind gleichzeitig erfüllt
ASM	<ul style="list-style-type: none"> • diagnostizierte SM sowie mindestens ein C-Finding und keine Evidenz einer Mastzelleukämie
MCL	<ul style="list-style-type: none"> • diagnostizierte SM und die Knochenmarksbiopsie zeigt eine diffuse, meist dichte Infiltration durch atypische, unreife Mastzellen. Knochenmarks-Aspiratausstriche zeigen $\geq 20\%$ Mastzellen. In klassischen Fällen machen Mastzellen $\geq 10\%$ der weißen Zellen im peripheren Blut aus. Aleukämische MCL Variante ($< 10\%$ zirkulierende Mastzellen)
<p>Quelle: modifiziert nach Pardanani et al. 2019 [12]. Die verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Die Subtypen der AdvSM weisen individuelle Charakteristika bezüglich der Häufigkeit des Auftretens, dem Auftreten von Organinfiltration und C-Findings sowie der Schwere der Knochenmarksinfiltration der Mastzellen auf. Nachfolgend werden die klinisch relevanten Parameter der Subtypen der AdvSM näher spezifiziert (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Charakterisierung der Subtypen der AdvSM

Subtypen	Definition
SM-AHN	<ul style="list-style-type: none"> • 60-80 % der Patienten mit AdvSM • AHN ist in $> 90\%$ der Fälle myeloischen Ursprungs • SM- und AHN-Komponente muss in jedem Patienten gemäß WHO-Kriterien klassifiziert werden • C-Findings sind nicht obligat, aber häufig zu finden • viele Patienten entwickeln im Verlauf eine systemische MCL oder systemische AML

Subtypen	Definition
ASM	<ul style="list-style-type: none"> • ausgeprägte Organinfiltration von Mastzellen mit mindestens einem resultierenden C-Finding bis hin zur Organdestruktion: • Zytopenie: Neutrophile $< 10^9/\mu\text{l}$, Hb < 10 g/dl und/oder Thrombozyten $< 10^7/\mu\text{l}$ • Hepatomegalie mit Leberfunktionsstörung und Aszites • palpable Splenomegalie mit systemischem Hypersplenismus • Malabsorption mit Hypoalbuminämie und signifikantem Gewichtsverlust • skelettale Läsionen: große Osteolysen mit pathologischen Frakturen • lebensbedrohlicher Organschaden in anderen Organsystemen, der durch lokale Mastzell-Infiltration verursacht wird
MCL	<ul style="list-style-type: none"> • Nachweis von ≥ 20 % Mastzellen im Knochenmarkausstrich außerhalb der Bröckel • MCL kann von einer AHN begleitet sein • C-Findings sind nicht obligat, aber häufig zu finden • bei fehlenden C-Findings spricht man von einer chronischen MCL, bei welcher oft überwiegend reife Mastzellen zu finden sind • Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer MCL sowie aleukämischer (häufig) und leukämischer (selten) MCL • ASM in Transformation: Anteil der Mastzellen zwischen 5 % und 19 % mit Transformation in MCL
Quelle: modifiziert nach DGHO-Leitlinie 2020 [1]. Die verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Prognostische Faktoren

Bei der AdvSM sind Faktoren bekannt, die einen negativen Einfluss auf die Prognose der Patienten haben. So korreliert insbesondere eine zusätzliche somatische Mutationen per se sowie die Anzahl der Mutationen in Genen wie TET2 und den Genen des sogenannten S/A/R-Panels (SRSF2, ASXL1, RUNX1), welche bei bis zu 60 - 80 % aller AdvSM-Patienten identifiziert werden können, mit einer besonders aggressiven Erkrankung sowie einer reduzierten Überlebenswahrscheinlichkeit [1]. Als spezieller prognostischer Indikator für den Einfluss der Mutationslast auf das Überleben der Patienten wurde der validierte, fünf-parametrische mutationsadjustierte Risiko-Score (MARS) entwickelt. Neben der S/A/R-Mutationslast hat auch das Alter der Patienten (> 60 Jahre) sowie eine Anämie mit einem Hämoglobin-Wert < 10 g/dl und Thrombozytopenien (Plättchen $< 10^{11}$ /l) einen Einfluss auf den Score. Mittels des Scores können die Risikogruppen bei Patienten mit AdvSM bestimmt werden. Hierbei gilt, dass sich bei mehr als einer S/A/R-Mutation der Score weiter erhöht und die Prognose der Erkrankung verschlechtert [18].

Neben zusätzlichen Mutationen gilt die Knochenmineraldichte (BMD) als ein weiterer prognostischer Faktor. Eine erhöhte BMD korreliert bei Patienten mit AdvSM eng mit einer verstärkten Mastzellinfiltration des Knochenmarks, einem höheren Serum-Tryptase-Spiegel sowie erhöhten Werten der alkalinen Phosphatase. Dabei sind besonders ältere Patienten von einer erhöhten BMD betroffen. Patienten mit erhöhter BMD haben eine verkürzte Lebenserwartung im Vergleich zu Patienten mit normaler BMD [19].

Auch die Subtypen der AdvSM unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Prognose. Bei SM-AHN-Patienten besteht eine starke Abhängigkeit von der Prognose der Begleitneoplasie (z. B. chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML) oder myelodysplastisches Syndrom). Insbesondere bei Patienten mit SM-AHN treten zudem zytogenetische Aberrationen, wie zum Beispiel Monosomien oder ein komplexer Karyotyp auf, die mit einer schlechten Prognose in Verbindung gebracht werden [1, 20]. Neben der SM-AHN zeigt sich auch bei ASM und MCL eine generell schlechte Prognose. Während die Lebenserwartung der SM-AHN bei 2,0 - 2,9 Jahren liegt, beträgt die Lebenserwartung bei Patienten mit ASM 3,4 - 5,7 Jahre und bei Patienten mit MCL nur 0,2 - 1,9 Jahre [10, 11].

Therapie der Erkrankung

Die therapeutischen Optionen zur Behandlung der AdvSM sind stark limitiert [1]. Die Therapie von Patienten mit AdvSM sollte in einem Schwerpunktzentrum geplant und, wenn möglich, durchgeführt werden [1, 21]. Laut der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) kommen als therapeutische Möglichkeiten bei Patienten mit AdvSM eine Basistherapie zur Symptomkontrolle (Histamin-Rezeptor (HR)1-/HR2-Blocker, Osteoporose-Prophylaxe, usw.) sowie eine zielgerichtete Therapie (KIT-Inhibitoren, z. B. Midostaurin und Imatinib) oder eine zytoreduktive Therapie (Cladribine, Interferon-alpha), mit oder ohne nachfolgender allogener Stammzelltransplantation, in Frage (Abbildung 3-4).

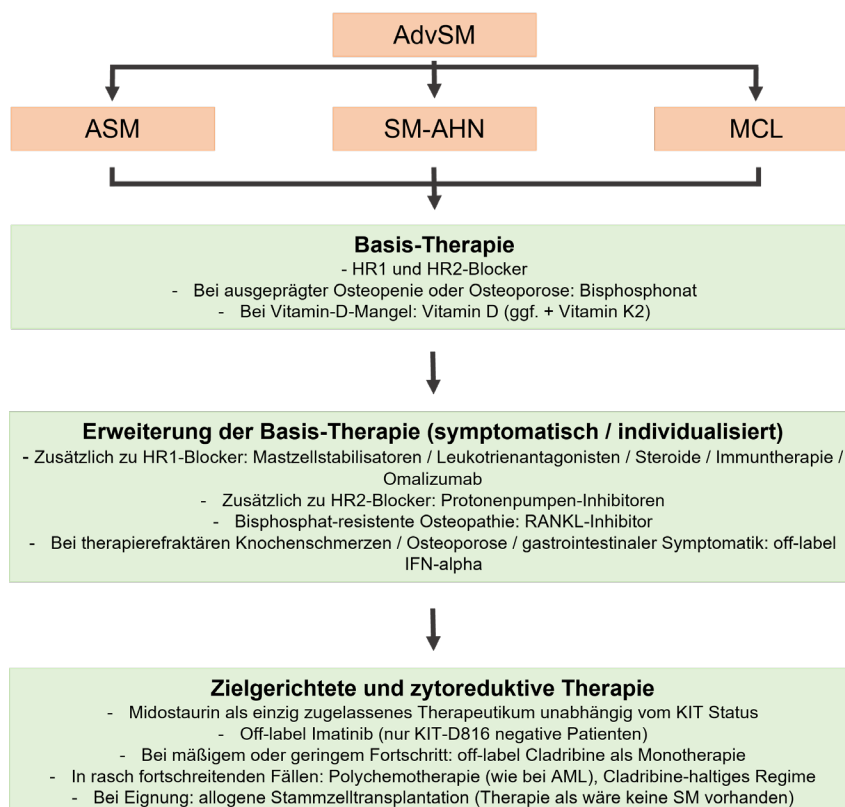


Abbildung 3-4: Therapieschema der AdvSM

Quelle: Verändert nach DGHO-Leitlinie [1].

Die verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) empfiehlt als bevorzugtes Regime die Aufnahme von AdvSM-Patienten in eine klinische Studie oder die Behandlung mit Avapritinib (bei Thrombozyten $\geq 50 \times 10^9/l$) oder Midostaurin. Weiterhin werden je nach Subtyp der AdvSM Cladribin oder Peginterferon alfa-2a \pm Prednison und unter bestimmten Umständen Imatinib eingesetzt. Imatinib kommt nur in Frage bei Patienten ohne KIT-D816V-Mutation oder mit unbekannter Mutation (WDSM) und für Patienten mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFR α Fusionsgen. Bei einem adäquaten Ansprechen auf eine der genannten Therapien sollte die Behandlung fortgesetzt werden und/oder eine allogene Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen werden [21]. Bei Patienten mit SM-AHN wird zunächst beurteilt, ob die SM-Komponente oder die AHN-Komponente eine unmittelbare Behandlung erfordert [21].

Das zum derzeitigen Zeitpunkt einzig zugelassene Medikament zur spezifischen Therapie der AdvSM ist der Multikinase-Inhibitor Midostaurin [1]. Midostaurin ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL [22]. Bei allen anderen genannten, nicht im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapien, liegen nur wenige und zudem nicht-randomisierte Studien mit kleiner Fallzahl vor [1, 8]. Der Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib ist bei der D816V-Mutation, die zentral krankheitsauslösend bei der überwiegenden Anzahl der Patienten ist, unwirksam [1]. Als konventionelle zytoreduktive Therapie wird Cladribin bei einer beginnenden ASM und jeder Form der AdvSM ohne rasch progredienten Verlauf eingesetzt. Bei den Subtypen der rasch fortschreitenden oder therapieresistenten ASM und MCL wird bevorzugt, sofern möglich, eine Polychemotherapie mit potenziell nachgeschalteter allogener Stammzelltransplantation eingesetzt [1]. Bei einem kleinen Anteil an Patienten, vor allem wenn ausschließlich Aszites und Leberbefall als C-Finding vorliegen, kann ein Behandlungsversuch mit Interferon-alpha und Glucocorticosteroiden unternommen werden [1]. Zur palliativen Therapie wird auch das Zytostatikum Hydroxyurea herangezogen, welches in manchen Fällen mit Glucocorticosteroiden zur gleichzeitigen Symptomkontrolle kombiniert wird [1]. Die Effektivität der für einen kleineren Teil der Patienten in Frage kommende allogenen Stammzelltransplantation ist, aufgrund fehlender prospektiver Studien, nicht abschließend geklärt. Die Spendersuche sollte bei allen jungen und fitten Patienten erfolgen und, sobald ein Spender gefunden wurde, sollte diese Behandlungsoption diskutiert werden [1].

Trotz der Tatsache, dass Mediator-vermittelte Symptome bei der AdvSM vielfach nicht so stark im Vordergrund stehen wie bei der ISM, sollten alle Patienten prophylaktisch HR1- und HR2-Blocker erhalten [1]. Laut der NCCN-Leitlinie sollten Trigger der Mastzellaktivierung vermieden und anaphylaktische Symptome mit Epinephrin behandelt werden [21].

Definition der Zielpopulation

Avapritinib ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit ASM, SM-AHN, oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie indiziert [23].

Beschaffenheit und Größe der Zielpopulation werden in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Therapeutischer Bedarf und Limitationen der Behandlung von AdvSM-Patienten

Die AdvSM ist eine sehr seltene und unbehandelt tödlich verlaufende Erkrankung, wobei bei 80 - 95 % der Patienten eine KIT-D816-Mutation (davon > 95 % KIT-D816V) zugrunde liegt [1]. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch pathologische Anhäufungen von neoplastischen Mastzellen in verschiedenen Geweben, was zu schweren Symptomen und Organschäden und damit verbundenen Funktionsstörungen führt. Je nachdem, welche Organe betroffen sind, zeigen sich unterschiedliche Symptome. Zu den Hauptsymptomen der AdvSM zählen unter anderem Zytopenien (Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie), Splenomegalie bzw. Hepatomegalie, gastrointestinale Symptome wie Malabsorption und Gewichtsverlust sowie eine Lymphadenopathie und Knochenveränderungen wie Osteosklerose. Zusätzlich treten auch bisweilen schwere Symptome auf, die durch die Freisetzung von Mastzell-Mediatoren hervorgerufen werden und die Lebensqualität der Patienten stark einschränken [1, 13]. Dazu zählen insbesondere Erkrankungen der Haut (Pruritus, Urtikaria), gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Diarrhoe) und mitunter lebensbedrohliche anaphylaktische Ereignisse [1]. Steht Patienten mit AdvSM keine wirksame Therapie zur Verfügung, kommt es aufgrund der Schwere der Erkrankung innerhalb weniger Monate oder Jahre zum Tod der Patienten. Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit AdvSM liegt zwischen 0,2 und 5,7 Jahren, je nach AdvSM-Subtyp [10, 11]. 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 [10, 11].

Die therapeutischen Optionen zur Behandlung der AdvSM sind stark limitiert [1]. Laut der DGHO-Leitlinie kommen bei Patienten mit AdvSM einerseits eine Basistherapie zur Symptomkontrolle (HR1-/HR2-Blocker, Osteoporose-Prophylaxe, usw.) und andererseits eine zielgerichtete (KIT-Inhibitoren, z. B. Midostaurin und Imatinib) sowie eine zytoreduktive Therapie (Cladribine, Interferon-alpha), mit oder ohne nachfolgender allogener Stammzelltransplantation, in Frage [1]. Die NCCN-Leitlinie empfiehlt als bevorzugtes Regime die Aufnahme der Patienten in eine klinische Studie oder die Behandlung mit Avapritinib (bei Thrombozyten $\geq 50 \times 10^9/l$) oder Midostaurin. Weiterhin werden je nach Subtyp der AdvSM Cladribin oder Peginterferon alfa-2a \pm Prednison und unter bestimmten Umständen Imatinib eingesetzt. Imatinib kommt nur in Frage bei Patienten ohne KIT-D816V-Mutation oder mit unbekannter Mutation (WDSM) und für Patienten mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFR α Fusionsgen. Bei einem adäquaten Ansprechen auf eine der genannten Therapien sollte die Behandlung fortgesetzt werden und/oder eine allogene Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen werden [21].

Für zytoreduktive Behandlungsoptionen (Cladribin, Interferon- α), die zur Behandlung der AdvSM ohne Zulassung eingesetzt werden, liegen nur wenige und nicht-randomisierte Studien mit kleiner Fallzahl zur Wirksamkeit und Sicherheit vor [1, 8]. Patienten mit AdvSM zeigten unter Behandlung mit Interferon- α [24] und Cladribin [25] keine vollständige Remission. Ein partielles Ansprechen erreichten circa ein Drittel der Patienten (insgesamt 13 analysierte SM-Patienten unter Interferon- α [24] und neun analysierte AdvSM-Patienten unter Cladribin [25]), wobei dieses Ansprechen oft nur von kurzer Dauer war. Obwohl die Therapien häufig eine Verbesserung der durch Organschäden ausgelösten Symptome bewirkten, blieb die Mastzell-Belastung im Knochenmark durch die zytoreduktiven Therapie oft unverändert und erhöhte Serum-Tryptase-Werte konnten weiterhin festgestellt werden [8]. Zytoreduktive Therapien können zudem mit teils schweren Nebenwirkungen einhergehen. Im Falle von Interferon- α traten in der Studie bei einem Drittel der Patienten Depressionen sowie andere unerwünschte Wirkungen auf [8, 24]. Bei annähernd der Hälfte der mit Cladribin behandelten Patienten traten in der Studie eine Neutropenie des Grades III/IV und bei 80 % eine anhaltende Lymphopenie auf [8].

Das einzige vor Zulassung von Avapritinib zur Behandlung der AdvSM zugelassene Arzneimittel ist der Multikinase-Inhibitor Midostaurin [1]. Midostaurin ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL [22]. In der Zulassungsstudie konnte unter Behandlung mit Midostaurin ein Gesamtansprechen nach den modifizierten Valent-Kriterien bei ca. 60 % der Patienten erreicht werden, wobei bei keinem Patienten eine komplette Remission beobachtet werden konnte [26]. Eine post-hoc-Analyse nach den Konsensuskriterien der International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment and European Competence Network on Mastocytosis (IWG-MRT-ECNM)-Kriterien zeigte unter Behandlung mit Midostaurin ein Gesamtansprechen von ca. 30 %. Eine vollständige Remission wurde nur bei einem Patienten (< 1%) verzeichnet [27]. Die Reduktion der KIT-D816V-Mutationslast ≥ 25 % war in den Studien zu Midostaurin in einer multivarianten Analyse der einzige statistisch signifikante Prädiktor für ein verbessertes Überleben der Studienteilnehmer [28]. Jedoch erreichten ungefähr 40 % der Studienteilnehmer (11 von 28 Studienteilnehmer) keine konsistente Reduktion der KIT-D816V-Mutationslast [28]. Das mediane Gesamtüberleben liegt laut der Fachinformation von Midostaurin für alle AdvSM-Patienten bei 26,8 Monaten [95 %-KI: 17,6; 34,7], für ASM bei 51,1 Monaten [95 %-KI: 28,7; n. e.], für SM-AHN bei 20,7 Monaten [95 %-KI: 16,3; 33,9] und für MCL bei 9,4 Monaten [95 %-KI: 7,5; n. e.] [22]. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse in der Zulassungsstudie von Midostaurin waren Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö. Weiterhin traten Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie auf. Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Behandlung waren ein Fortschreiten der Erkrankung (33 %) und unerwünschte Ereignisse (22 %) [26]. Somit wirkt Midostaurin als Multikinase-Inhibitor nicht hoch-selektiv gegen die KIT-D816V-Mutante, weshalb das Ansprechen auf die Therapie häufig nur partiell und/oder nicht nachhaltig ist.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es sich bei der AdvSM um eine Erkrankung mit schwerwiegenden Symptomen handelt, die ohne wirksame Behandlung innerhalb weniger Monate oder Jahre zum Tod der Patienten führt. Die Erkrankung ist aufgrund der Vielzahl an körperlichen und psychischen Symptomen zudem mit großen Einschränkungen der Lebensqualität der Patienten verbunden. Vor Zulassung von Avapritinib stand neben Midostaurin kein zugelassenes Arzneimittel in Deutschland zur Therapie der AdvSM zur Verfügung. Aus den genannten Punkten ergibt sich ein ungedeckter therapeutischer Bedarf an selektiv auf die KIT-D816V-Mutation abzielenden Therapieoptionen, insbesondere bei Patienten mit bereits vorangegangenen systemischen Therapien.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Avapritinib

Avapritinib ist ein spezifischer und selektiver KIT-Inhibitor, welcher sowohl die häufigste KIT-D816V-Mutation als auch weitere KIT Exon 17 Mutationen inhibiert. Im Gegensatz zu vielen anderen KIT-Inhibitoren, die auf die inaktive Konformation von KIT abzielen, kann Avapritinib an die aktive Konformation der Tyrosinkinase KIT, welche durch die D816-Mutation ausgelöst wird, binden. Avapritinib besetzt die ATP-Bindungsstelle des KIT-Rezeptors, ohne die benachbarte hydrophobe Tasche zu beeinträchtigen [8, 29] und inhibiert KIT-D816V dabei etwa zehnmal stärker als Midostaurin [8]. Durch die Inhibition der Tyrosinkinase KIT auf den Mastzellen wird die SCF-unabhängige Rezeptoraktivierung (ausgelöst durch die KIT-D816-Mutation) und somit die klonale Expansion und Akkumulation von Mastzellen im Gewebe gehemmt.

Die Behandlung mit Avapritinib ermöglicht die Verbesserung der krankheitsbedingten schweren Symptomatik (insbesondere hervorgerufen durch Organinfiltrationen sowie durch die Freisetzung von Mastzell-Mediatoren) sowie eine damit einhergehende Verbesserung der Lebensqualität und insbesondere eine Verlängerung des Überlebens der Patienten mit einem akzeptablen Sicherheitsprofil. Somit bietet Avapritinib eine zielgerichtete Therapieoption bei AdvSM-Patienten mit vorangegangenen systemischen Therapien.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung stehen nur wenige Daten zur Epidemiologie zur Verfügung. Nachfolgend werden die identifizierten Publikationen zur Prävalenz und Inzidenz der SM und der AdvSM zusammengefasst. In einer Studie von Cohen et al. 2014, in der die Daten einer dänischen landesweiten Kohortenstudie aus den Jahren 1997 bis 2010 verwendet wurden, lag die geschätzte Prävalenz von SM bei 9,59 pro 100.000 Einwohner und die geschätzte Inzidenz bei 0,89 SM-Patienten pro 100.000 Einwohner [30]. Bei der Interpretation der Studie ist zu beachten, dass sich die Population ausschließlich auf Personen im Alter von über 15 Jahren beschränkt. Der Orphanet-Report berichtet basierend auf europäischen Daten eine Prävalenz von 11,3 pro 100.000 SM-Fälle und eine Inzidenz von 0,6 AM-Patienten pro 100.000 Einwohner [31].

Die Prävalenz der AdvSM wurde ebenfalls in der Studie von Cohen et al. 2014 berichtet. Die Prävalenz lag bei 0,09 pro 100.000 für ASM, 0,31 pro 100.000 für SM-AHN und – in Anbetracht der Seltenheit von MCL – bei einem gerundetem Wert von 0,00 pro 100.000 Einwohner für MCL [30]. Spätere Studien von Pieri et al. 2016 und Hermans et al. 2016 schätzten die Prävalenz von AdvSM anhand diagnostischer Kriterien gemäß der WHO-Klassifikation von 2008 ein [32, 33]. Pieri et al. 2016 führte eine retrospektive Studie durch, in der klinische Daten aus zehn italienischen Zentren gesammelt wurden, wobei 75 % der Diagnosen zwischen 2009 und 2014 gestellt wurden [32]. Die Studie von Hermans et al. 2016 verwendete Daten aus elektronischen Patientenakten eines großen Zentrums in den Niederlanden aus den Jahren 2009 bis 2014 [33]. Die geschätzte Prävalenz lag zwischen 0,51 - 0,61 pro 100.000 für ASM, 0,37 - 0,46 pro 100.000 für SM-AHN und 0 - 0,02 pro 100.000 Einwohner für MCL [32, 33]. In Deutschland berichtete Schwaab et al. 2020 die Prävalenz und Inzidenz von AdvSM (anhand von Daten der Universitätskliniken Aachen und Mannheim aus den Jahren 2003 bis 2018), die bei 0,33 - 0,7 pro 100.000 Einwohner bzw. zwischen 0,04 - 0,09 pro 100.000 Einwohner liegt [3].

Zielsetzung

Im vorliegenden Dossier wurde eine unterstützende Datenanalyse durchgeführt, um die neuesten epidemiologischen Daten zur Prävalenz und Inzidenz von Patienten mit der Grunderkrankung SM in Deutschland bereitzustellen und die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation von Avapritinib zu quantifizieren. Darüber hinaus enthält die Analyse eine Prognose für die geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den kommenden Jahren [34, 35].

Für die retrospektive Analyse der deutschen Krankenversicherungsdaten wurden die Abrechnungsdaten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) aus der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) verwendet. Die InGef-Datenbank enthält anonymisierte Routedaten von etwa 60 verschiedenen Krankenkassen in Deutschland (insgesamt gab es im Jahr 2020 in Deutschland 105 Krankenkassen) [36]. Aus diesem Datenpool wurde eine in Bezug auf Alter und Geschlecht für die deutsche Gesamtbevölkerung repräsentative Stichprobe von ca. vier Millionen Versicherten extrahiert (InGef-Forschungsdatenbank) [37].

Diese vier Millionen Versicherten repräsentieren etwa einen Anteil von 4,8 % der deutschen Gesamtbevölkerung [37] und ca. 5,5 % der deutschen GKV-Versicherten [38]. Die InGef-Forschungsdatenbank enthält patientenbezogene Abrechnungsdaten wie z. B. anonymisierte Stammdaten, demographische Charakteristika, Informationen aus dem ambulanten und stationären Bereich sowie Arzneimittelverordnungen und Kosten für Gesundheitsleistungen.

Zum Zweck dieser Krankenkassendatenanalyse wurden Abrechnungsdaten des Zeitraums vom 1. Januar 2015 bis zum 31. Dezember 2020 verwendet, was dem maximal verfügbaren Beobachtungszeitraum von sechs Jahren in der InGef-Datenbank entspricht. Die epidemiologischen Ergebnisse für die Grunderkrankung und die Zielpopulation wurden auf die deutsche Bevölkerung sowie auf die GKV-Bevölkerung im Jahr 2020 (aktuellste Daten der InGef-Datenbank) hochgerechnet [34, 35].

Für die Trendanalyse wurde die prozentuale mittlere Prävalenz und Inzidenz der letzten verfügbaren Jahre in der InGef-Forschungsdatenbank unter Berücksichtigung der jeweiligen Vorbeobachtungszeit (2017 - 2020) verwendet, um die Zahlen für die kommenden Jahre 2021 bis 2027 zu prognostizieren [34].

Die spezifischen Ziele dieser Studie waren [34]:

- Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz von SM für das Jahr 2020 in der InGef-Forschungsdatenbank
- Schätzung der Anzahl an AdvSM-Patienten mit zumindest einer vorherigen systemischen Therapie (Zielpopulation von Avapritinib) für das Jahr 2020 in der InGef-Forschungsdatenbank
- Bestimmung der Alters- und Geschlechtsverteilung der identifizierten Patienten

- Hochrechnung der Ergebnisse auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die deutsche GKV-Bevölkerung
- Abschätzung der Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz von SM in den nächsten sieben Jahren (2021 - 2027).

Im Folgenden wird nun zunächst in Abschnitt 3.2.3 die Datenanalyse zur Erfassung der Patienten mit SM (für Prävalenz und Inzidenz) dargestellt. Im Anschluss erfolgt die Beschreibung der administrativen 1-Jahres-Prävalenz der Patienten mit SM (inklusive der Hochrechnung der Anzahl an prävalenten Patienten mit SM auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2020 sowie dazugehöriger Herleitung) sowie der administrativen 1-Jahres-Inzidenz der Patienten mit SM (inklusive der Hochrechnung der Anzahl an inzidenten Patienten mit SM auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2020 sowie dazugehöriger Herleitung). Daraufaufgehend wird die Trendberechnung zur 1-Jahres-Prävalenz und 1-Jahres-Inzidenz der Patienten mit SM (inklusive Hochrechnung) dargestellt.

Die Beschreibung und Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation erfolgt in Abschnitt 3.2.4. Hierfür wird, analog zu Abschnitt 3.2.3, zunächst die Datenanalyse zur Erfassung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation präsentiert und im Anschluss die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation dargestellt (Hochrechnung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2020 sowie dazugehöriger Herleitung).

Datenanalyse zur Erfassung der Patienten mit SM

Für die Berechnung der administrativen **1-Jahres-Prävalenz** von SM im Jahr 2020 wurden alle Personen in der InGef-Forschungsdatenbank, die zwischen dem 1. Januar 2018 und dem 31. Dezember 2020 kontinuierlich beobachtbar waren (einschließlich der Patienten, die in dem jeweiligen Zeitrahmen geboren wurden oder im Jahr 2020 verstorben sind, aber ohne die in 2018 oder 2019 verstorbenen Patienten), mit mindestens einem der folgenden International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Version 10 German Modification (ICD-10-GM)-Diagnosecodes für SM:

- C94.3 Mastzelleukämie (MCL)
- C96.2 Bösartiges Mastzellneoplasma (SM-AHN/ASM)
- D47.0 Histiozyten- oder Mastzelltumor mit ungewissem oder unbekanntem Verhalten

im stationären (Haupt- oder Nebendiagnose) oder ambulanten Sektor (verifizierte Diagnose) im Jahr 2020 berücksichtigt [34].

Für die Berechnung der administrativen **1-Jahres-Inzidenz** von SM im Jahr 2020 wurden alle Personen in der InGef-Forschungsdatenbank, die zwischen dem 1. Januar 2018 und dem 31. Dezember 2020 kontinuierlich beobachtbar waren (einschließlich der Patienten, die in dem jeweiligen Zeitrahmen geboren wurden oder im Jahr 2020 verstorben sind, aber ohne die in 2018 oder 2019 verstorbenen Patienten), mit mindestens einem der folgenden ICD-10-GM-Diagnosecode für SM:

- C94.3 Mastzellenleukämie (MCL)
- C96.2 Bösartiger Mastzelltumor (SM-AHN/ASM)
- D47.0 Histozyten- und Mastzelltumor mit unsicherem oder unbekanntem Verhalten

im stationären (Haupt- oder Nebendiagnose) oder ambulanten Sektor (verifizierte Diagnose) im Jahr 2020 berücksichtigt. Dabei wurde die Anzahl der Patienten, die im Vorbeobachtungszeitraum von zwei Jahren (2018 und 2019) keine SM-Diagnose erhalten hatte, als inzidente SM-Patienten im Jahr 2020 identifiziert [34].

Administrative 1-Jahres-Prävalenz der Patienten mit SM

Im Zeitraum vom 1. Januar 2018 bis zum 31. Dezember 2020 waren 3.724.279 Personen in der InGef-Forschungsdatenbank kontinuierlich beobachtbar (einschließlich der Patienten, die in dem jeweiligen Zeitraum geboren wurden oder im Jahr 2020 verstorben sind, aber ohne Patienten, die 2018 oder 2019 verstorben sind). Die Analysestichprobe umfasste somit 3.724.279 Personen [34, 35].

In einem weiteren Schritt wurden Patienten in der InGef-Forschungsdatenbank mit mindestens einem ICD-10-GM-Diagnosecode C94.3 oder C96.2 oder D47.0 im stationären (Haupt- oder Nebendiagnose) oder ambulanten Sektor (verifizierte Diagnose) zwischen dem 1. Januar 2020 und dem 31. Dezember 2020 identifiziert und als prävalent spezifiziert, was insgesamt für 461 Patienten zutraf. Die administrative 1-Jahres-Prävalenzrate pro 100.000 Einwohner beträgt 12,38 Patienten. Mehr als die Hälfte der in der InGef-Forschungsdatenbank erhobenen prävalenten SM-Patienten waren weiblich (57,05 % weibliche und 42,95 % männliche Patienten). Das Durchschnittsalter der prävalenten SM-Patienten betrug 42,43 Jahre (Standardabweichung (SD): 25,57 Jahre; Median: 49 Jahre). Im Durchschnitt waren die weiblichen Patienten 6,06 Jahre älter als die männlichen Patienten (45,03 Jahre vs. 38,97 Jahre). Der jüngste prävalente Patient war ein Jahr alt, während der älteste 91 Jahre alt war [34, 35].

Hochrechnung der Anzahl an prävalenten Patienten mit SM auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2020

Die Anzahl der prävalenten SM-Patienten im Jahr 2020 bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung sowie die GKV-Versicherten ist in Tabelle 3-4 dargestellt. Die aus der Analyse der InGef-Forschungsdatenbank gewonnenen Ergebnisse zur Anzahl der SM-Patienten wurde auf die deutsche Gesamtbevölkerung bzw. die GKV-Versicherten im Jahr 2020 hochgerechnet. Im Dossier werden gerundete Zahlen dargestellt.

Tabelle 3-4: Hochrechnung der Anzahl an prävalenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2020

Population	Anzahl (N) Gesamtbevölkerung ^a [95 %-KI]	Anzahl pro 100.000 [95 %-KI]
Deutsche Gesamtbevölkerung		
weiblich	5.872 [5.184 - 6.626]	7,06 [6,23 - 7,97]
männlich	4.421 [3.827 - 5.081]	5,32 [4,60 - 6,11]
Gesamt	10.293 [9.375 - 11.277]	12,38 [11,27 - 13,56]
GKV-Versicherte		
weiblich	5.174 [4.568 - 5.839]	7,06 [6,23 - 7,97]
männlich	3.896 [3.372 - 4.478]	5,32 [4,60 - 6,11]
Gesamt	9.070 [8.261 - 9.937]	12,38 [11,27 - 13,56]
<p>a: Hochrechnung basierend auf 3.724.279 Patienten, die zwischen dem 1. Januar 2018 und dem 31. Dezember 2020 kontinuierlich beobachtbar waren (einschließlich Patienten, die in dem jeweiligen Zeitraum geboren wurden oder im Jahr 2020 verstorben sind, aber ohne Patienten, die in den Jahren 2018 oder 2019 verstorben sind), 83.155.031 Individuen in der deutschen Gesamtbevölkerung zum 31.12.2020 und 73.274.131 GKV-Versicherten im Jahr 2020.</p> <p>Quelle: GKV-Routinedatenanalyse [34, 35], Statistisches Bundesamt [37], Bundesministerium für Gesundheit [39].</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Die Hochrechnung der Prävalenz von SM auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2020 ergab 10.293 [95 %-KI: 9.375 - 11.277] prävalente SM-Patienten mit mehr weiblichen als männlichen Patienten [5.872 vs. 4.421 Patienten]. 10.293 Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung entsprechen einer Rate von 12,38 Patienten pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-4) [34, 35].

Die Hochrechnung der Prävalenz von SM auf die deutsche GKV-Population für das Jahr 2020 ergab 9.070 [95 %-KI: 8.261 - 9.937] prävalente SM-Patienten mit mehr weiblichen als männlichen Patienten [5.174 vs. 3.896 Patienten]. 9.070 Patienten in der deutschen GKV-Population entsprechen einer Rate von 12,38 Patienten pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-4) [34, 35].

Herleitung der Hochrechnung der Anzahl an prävalenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2020

Die Anzahl an prävalenten SM-Patienten aus der InGef-Forschungsdatenbank (461 Patienten) wurde auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2020 hochgerechnet. Die zugrundeliegende Stichprobe aus der InGef-Forschungsdatenbank ist bereits gemäß des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) [37] an die Alters- und Geschlechtsverteilung der deutschen Bevölkerung angepasst. Daher waren keine weiteren Anpassungsschritte notwendig [34, 35]. Im Folgenden werden die Rechenschritte der Hochrechnung beschrieben.

Die zugrundeliegende Analytestichprobe in der InGef-Forschungsdatenbank umfasste 3.724.279 Personen, die zwischen dem 1. Januar 2018 und dem 31. Dezember 2020 kontinuierlich beobachtbar waren (einschließlich Patienten, die in dem jeweiligen Zeitraum geboren wurden oder im Jahr 2020 verstorben sind, aber ohne Patienten, die in den Jahren 2018 oder 2019 verstorben sind). Die zugrunde liegende deutsche Bevölkerung umfasste 83.155.031 Einwohner zum 31. Dezember 2020 [37]. Folgende Formel wurde angewendet:

$$\frac{\text{prävalente Patienten mit SM in 2020}}{\text{Stichprobe in der InGef – Forschungsdatenbank}} \times \text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2020}$$

$$\frac{461}{3.724.279} \times 83.155.031 = \mathbf{10.293}$$

Um die Prävalenz von SM pro 100.000 Einwohner zu bestimmen, wurden die prävalenten SM-Patienten im Jahr 2020 ins Verhältnis zu allen Personen in der InGef-Forschungsdatenbank gesetzt, die zwischen dem 1. Januar 2018 und dem 31. Dezember 2020 kontinuierlich beobachtbar waren (einschließlich der Patienten, die in dem jeweiligen Zeitraum geboren wurden oder im Jahr 2020 verstorben sind, aber ohne die 2018 oder 2019 verstorbenen Patienten). Zur Berechnung der Prävalenz pro 100.000 Einwohner wurde die folgende Formel verwendet:

$$\frac{\text{prävalente Patienten mit SM in 2020}}{\text{Stichprobe in der InGef – Forschungsdatenbank}} \times 100.000$$

$$\frac{461}{3.724.279} \times 100.000 = \mathbf{12,38}$$

Darüber hinaus wurden die aus der Analyse der InGef-Forschungsdatenbank gewonnenen Ergebnisse zur Anzahl der prävalenten SM-Patienten auf die deutsche GKV-Population hochgerechnet. Im Jahr 2020 betrug die Gesamtzahl der GKV-Versicherten 73.274.131 [39]. Die Berechnung erfolgte mit Hilfe folgender Formel:

$$\frac{\text{prävalente Patienten mit SM in 2020}}{\text{Stichprobe in der InGef – Forschungsdatenbank}} \times \text{Gesamtzahl GKV Versicherte in 2020}$$

$$\frac{461}{3.724.279} \times 73.274.131 = \mathbf{9.070}$$

Um die Unsicherheit bei der Hochrechnung zu berücksichtigen, wurde ein Konfidenzintervall (KI) angegeben. Die Berechnung der Spannweiten erfolgte nach der Clopper-Pearson-Methode. Die Clopper-Pearson-Methode basiert auf einer exakten Binomialverteilung, und das daraus resultierende KI gilt als sehr konservativ. Mit diesem Verfahren werden die untere und obere Grenze eines Konfidenzniveaus von 95 % bestimmt [40]. Für die technische Durchführung wurde Microsoft Excel für Office 365 MSO (16.0.14326.20504) unter Anwendung der folgenden Formel verwendet:

$$\text{Untere Grenze: } p_u = \text{BETA.INV}\left(\frac{\alpha}{2}; k; n - k + 1\right)$$

$$\text{Obere Grenze: } p_o = \text{BETA.INV}\left(1 - \frac{\alpha}{2}; k + 1; n - k\right),$$

mit n = Analytestichprobenumfang der InGef-Forschungsdatenbank, k = Fallzahl und $\alpha = 0,05$.

Administrative 1-Jahres-Inzidenz der Patienten mit SM

Im Zeitraum vom 1. Januar 2018 bis zum 31. Dezember 2020 waren 3.724.279 Personen in der InGef-Forschungsdatenbank kontinuierlich beobachtbar (einschließlich der Patienten, die in dem jeweiligen Zeitraum geboren wurden oder im Jahr 2020 verstorben sind, aber ohne Patienten, die 2018 oder 2019 verstorben sind). Die Analytestichprobe umfasste somit 3.724.279 Personen [34, 35].

In einem weiteren Schritt wurden Patienten mit mindestens einem ICD-10-GM-Diagnosecode C94.3, C96.2 oder D47.0 zwischen dem 1. Januar 2020 und dem 31. Dezember 2020 und keiner Diagnose von C94.3 oder C96.2 oder D47.0 vom 01. Januar 2018 bis 31. Dezember 2019 (Vorbeobachtungszeitraum: 2 Jahre) im stationären (Haupt- oder Nebendiagnose) oder ambulanten Sektor (verifizierte Diagnose) identifiziert und als Inzidenz angegeben, was zu 175 inzidenten SM-Patienten führte. Die administrative 1-Jahres-Inzidenzrate betrug 4,70 SM-Patienten pro 100.000 Einwohner. Bezüglich der Alters- und Geschlechtsverteilung der inzidenten Patienten mit SM im Jahr 2020 waren die Hälfte der SM-Patienten weiblich (62,29 % weibliche und 37,71 % männliche Patienten). Das Durchschnittsalter der inzidenten SM-Patienten betrug 41,47 Jahre (SD: 24,84 Jahre; Median: 49 Jahre). Im Durchschnitt waren die weiblichen Patienten 7,06 Jahre älter als die männlichen (44,14 Jahre vs. 37,08 Jahre). Der jüngste Patient, war ein Jahr alt, während der älteste 86 Jahre alt war [34, 35].

Hochrechnung der Anzahl an inzidenten Patienten mit SM auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2020

Die Anzahl der inzidenten SM-Patienten im Jahr 2020 für die deutsche Gesamtbevölkerung sowie die GKV-Versicherten ist in Tabelle 3-5 dargestellt. Die aus der Analyse der InGef-Forschungsdatenbank gewonnenen Ergebnisse zur Anzahl der inzidenten SM-Patienten wurde auf die deutsche Gesamtbevölkerung bzw. die GKV-Versicherten im Jahr 2020 hochgerechnet. Im Dossier werden gerundete Zahlen dargestellt.

Tabelle 3-5: Hochrechnung der Anzahl an inzidenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2020

Population	Anzahl (N) Gesamtbevölkerung ^a [95 %-KI]	Anzahl pro 100.000 [95 %-KI]
Deutsche Gesamtbevölkerung		
weiblich	2.434 [1.998 - 2.936]	2,93 [2,40 - 3,53]
männlich	1.474 [1.140 - 1.875]	1,77 [1,37 - 2,25]
Gesamt	3.907 [3.350 - 4.531]	4,70 [4,03 - 5,45]
GKV-Versicherte		
weiblich	2.145 [1.761 - 2.587]	2,93 [2,40 - 3,53]
männlich	1.299 [1.004 - 1.652]	1,77 [1,37 - 2,25]
Gesamt	3.443 [2.952 - 3.993]	4,70 [4,03 - 5,45]
<p>a: Hochrechnung basierend auf 3.724.279 Patienten, die zwischen dem 1. Januar 2018 und dem 31. Dezember 2020 kontinuierlich beobachtbar waren (einschließlich Patienten, die in dem jeweiligen Zeitraum geboren wurden oder im Jahr 2020 verstorben sind, aber ohne Patienten, die in den Jahren 2018 oder 2019 verstorben sind), 83.155.031 Individuen in der deutschen Gesamtbevölkerung zum 31.12.2020 und 73.274.131 GKV-Versicherten im Jahr 2020.</p> <p>Quelle: GKV-Routinedatenanalyse [34, 35], Statistisches Bundesamt [37], Bundesministerium für Gesundheit [39].</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Die Hochrechnung der Inzidenz von SM auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2020 ergab 3.907 [95 %-KI: 3.350 - 4.531] prävalente SM-Patienten mit mehr weiblichen als männlichen Patienten (2.434 vs. 1.474 Patienten). 3.907 Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung entsprechen einer Rate von 4.70 Patienten pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-5) [34, 35].

Die hochgerechneten Ergebnisse der inzidenten SM-Patienten in der deutschen GKV-Population ergaben, dass im Jahr 2020 3.443 [95 %-KI: 2.952 - 3.993] prävalente SM-Patienten mit mehr weiblichen als männlichen Patienten (2.145 vs. 1.299 Patienten) in der GKV versichert waren. 3.443 Patienten in der deutschen GKV-Population entsprechen einer Rate von 4,70 Patienten pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-5) [34, 35].

Herleitung der Hochrechnung der Anzahl an inzidenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2020

Die Herleitung der Hochrechnung der Anzahl an inzidenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2020 entspricht im Aufgriff der Herleitung der Hochrechnung der Anzahl an prävalenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2020. Diese Herleitung kann Abschnitt 3.2.3 „Herleitung der Hochrechnung der Anzahl an prävalenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2020“ entnommen werden.

Angaben zur Unsicherheit der Schätzung der Patienten mit SM

Die Zahl der Studien, die detaillierte Informationen über die Inzidenz und Prävalenz von SM liefern, ist begrenzt. Die Ergebnisse der durchgeführten Analyse der GKV-Routinedaten sind jedoch mit vorhanden Daten aus verschiedenen Datenquellen zur Epidemiologie und Behandlung von SM vergleichbar [34].

Die geschätzte SM-Prävalenz für das Jahr 2020 lag in unserer Studie bei 12,38 pro 100.000 Einwohner. In einer der am häufigsten zitierten Veröffentlichungen von Cohen et al. 2014, in der die Daten einer dänischen landesweiten Kohortenstudie aus den Jahren 1997 bis 2010 verwendet wurden, lag die geschätzte Prävalenz von SM bei 9,59 pro 100.000 Einwohner [30]. Die geschätzte Prävalenz der durchgeführten Krankenkassendatenanalyse liegt somit leicht höher als die Prävalenzangabe in Cohen et al. 2014, wobei bei der Interpretation zu beachten ist, dass sich die Population in der Publikation von Cohen et al. 2014 auf Personen im Alter von über 15 Jahren beschränkt. In der Krankenkassendatenanalyse hingegen war der jüngste Patient ein Jahr alt. Zudem enthält die Krankenkassendatenanalyse aktuelle Daten zur Epidemiologie und Krankheitslast von SM in Deutschland, während die Veröffentlichung von Cohen et al. 2014 auf dänischen Daten von 1997 bis 2010 basiert [30]. Orphanet berichtet über 11,3 pro 100.000 prävalente SM-Fälle, basierend auf veröffentlichten europäischen Daten [31]. Betrachtet man die durchschnittliche Prävalenz zwischen 2017 und 2020 in der hier durchgeführten Studie, so liegt der Wert bei 11,55 SM-Patienten pro 100.000, was mit der Angabe in Orphanet übereinstimmt [34].

Weiterhin liegt das Dossier von Midostaurin (Novartis Pharma GmbH) mit der Indikation der AdvSM von 2017 vor. Im Dossier wird die bereits oben genannte Studie von Cohen et al. 2014 mit einer geschätzten Prävalenz der SM von 9,59 pro 100.000 Einwohner, sowie Angaben aus Orphanet von 2008 mit einer Prävalenz der SM von 1 bis 9 pro 100.000 Einwohner zitiert [41]. Da die Daten bei Orphanet mittlerweile aktualisiert wurden (11,3 pro 100.000 Einwohner [31]), wird in diesem Dossier Bezug auf den weiterentwickelten Kenntnisstand genommen.

Die Inzidenz von SM-Patienten wurde in der Krankenkassendatenanalyse auf 4,70 pro 100.000 Einwohner im Jahr 2020 geschätzt. Die Inzidenz liegt damit höher als in der von Cohen et al. 2014 veröffentlichten Studie (0,89 SM-Patienten pro 100.000 Einwohner pro Jahr) [30]. Die Publikation von Cohen et al. 2014 wird im Midostaurin-Dossier als einzige Studie zur Ableitung der Inzidenz der AdvSM zitiert. Die Zahlen im Orphanet-Bericht gehen auch von einer geringeren Anzahl inzidenter Patienten in Europa aus (0,6 SM-Patienten pro 100.000 Einwohner) [31]. Hierbei ist zu beachten, dass Orphanet zwar eine systematische Literaturrecherche durchführt, es jedoch nicht möglich war festzustellen, welche Quellen für die Berechnung der Inzidenz verwendet wurden.

Da nur wenig Literatur zur Epidemiologie der SM veröffentlicht wurde, könnten die Zahlen veraltet sein. Die Daten beziehen sich zudem auf ganz Europa, so dass die Übertragbarkeit auf Deutschland nicht gesichert ist. Darüber hinaus könnten die vergleichsweise höheren Zahlen in der hier durchgeführten Studie durch die Anwendung eines zweijährigen Vorbeobachtungszeitraums für die Identifizierung von inzidenten SM-Patienten erklärt werden. Da dieser zweijährige Vorbeobachtungszeitraum ggf. zu kurz sein könnte, könnte es damit zu einer falschen Klassifizierung von prävalenten Patienten als inzidenten Patienten kommen. Dies kann letztlich zu einer überschätzten Inzidenz führen [42].

Darüber hinaus könnte die Tatsache, dass seit 2017 erstmalig mit der EMA-Zulassung von Midostaurin eine Therapie für die Behandlung von Patienten mit AdvSM zur Verfügung steht, zu einer höheren Inzidenz beigetragen haben, da sich der medizinische Kenntnisstand weiterentwickelt hat und die Diagnostik dieser seltenen Erkrankung verbessert wurde [34].

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Trendberechnung zur 1-Jahres-Prävalenz und 1-Jahres Inzidenz der Patienten mit SM

Um die voraussichtliche Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz von SM für die kommenden sieben Jahre abzuschätzen, wurden die Zahlen der für die Jahre 2017, 2018, 2019 und 2020 identifizierten prävalenten und inzidenten SM-Patienten verwendet. Für das Jahr 2020 wurde die Anzahl der zugrundeliegenden Personen in der InGef-Forschungsdatenbank ausgewertet, die zwischen dem 1. Januar 2018 und dem 31. Dezember 2020 kontinuierlich beobachtbar waren (einschließlich der Patienten, die in dem jeweiligen Zeitraum geboren wurden oder im Jahr 2020 verstorben sind, aber ohne Patienten, die 2018 oder 2019 verstorben sind). Diese Analyse wurde analog für die Jahre 2017 bis 2019 durchgeführt und diente als Grundlage für die Prognose [34].

Die absoluten Zahlen der prävalenten SM-Patienten in der InGef-Forschungsdatenbank stiegen leicht von 397 (10,48 pro 100.000 Einwohner) im Jahr 2017 auf 411 (11,02 pro 100.000 Einwohner) im Jahr 2018 und 462 (12,34 pro 100.000 Einwohner) im Jahr 2019 an [34, 35].

Die absoluten Zahlen der inzidenten SM-Patienten in der InGef-Forschungsdatenbank gingen von 194 im Jahr 2017, 159 im Jahr 2018 und 192 im Jahr 2019 leicht zurück. Die Inzidenzraten hingegen schwankten zwischen 5,12 pro 100.000 im Jahr 2017, 4,26 pro 100.000 im Jahr 2018 und 5,13 pro 100.000 Einwohner im Jahr 2019 [34, 35].

Hochrechnung der Trendberechnung für die deutsche Gesamtbevölkerung

Die Anzahl der identifizierten prävalenten bzw. inzidenten SM-Patienten für die Jahre 2017 bis 2019 wurde auf Basis der jeweiligen Analysestichproben in der InGef-Forschungsdatenbank sowie der zugrunde liegenden deutschen Gesamtbevölkerung zum 31. Dezember des jeweiligen Jahres hochgerechnet. Die Daten für das Jahr 2020 können Tabelle 3 4 entnommen werden. Die hochgerechneten Ergebnisse für die prävalenten bzw. inzidenten SM-Patienten in Bezug auf die deutsche Bevölkerung für die Jahre 2017 bis 2020 sind in Tabelle 3-6 zusammengefasst.

Tabelle 3-6: Hochrechnung der Zahl der prävalenten bzw. inzidenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Zeitraum 2017 - 2020

Jahre	Prävalente Patienten (N) in der deutschen Gesamtbevölkerung^a	Inzidente Patienten (N) in der deutschen Gesamtbevölkerung^a
2017	8.677	4.240
2018	9.145	3.538
2019	10.263	4.265
2020	10.293	3.907

a: Hochrechnung basierend auf durchgängig beobachtbaren oder unterjährig verstorbenen Individuen in der InGef-Forschungsdatenbank im Jahr 2017 - 2019 und Individuen in der deutschen Gesamtbevölkerung im Jahr 2017 - 2019. Die Daten für das Jahr 2020 können Tabelle 3-4 entnommen werden.
Quelle: GKV-Routinedatenanalyse [34, 35] und Statistisches Bundesamt [37].
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Für die Prognose für die Jahre 2021 bis 2027 wurden die mittlere prozentuale Prävalenz und Inzidenz für die letzten verfügbaren Jahre in der InGef-Datenbank (2017 - 2020) berechnet und mit den jeweiligen prognostizierten deutschen Bevölkerungszahlen für die Jahre 2021 bis 2027 multipliziert [34, 35].

Um die Zahl der prävalenten bzw. inzidenten SM-Patienten für die kommenden sieben Jahre zu prognostizieren, wurde somit die mittlere Prävalenz von 11,55 pro 100.000 bzw. die mittlere Inzidenz von 4,80 pro 100.000 berechnet und mit den jeweiligen prognostizierten deutschen Bevölkerungszahlen multipliziert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-7 dargestellt.

Tabelle 3-7: Entwicklung und Prognose der prävalenten und inzidenten SM-Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung von 2021 - 2027

Jahre	Prävalente Patienten (N) in der deutschen Gesamtbevölkerung^a	Inzidente Patienten (N) in der deutschen Gesamtbevölkerung^a
2021	9.616	3.997
2022	9.632	4.004
2023	9.655	4.013
2024	9.674	4.021
2025	9.692	4.029
2026	9.706	4.034
2027	9.717	4.039

a: Hochrechnung basierend auf durchgängig beobachtbaren oder unterjährig verstorbenen Individuen in der InGef-Forschungsdatenbank im Jahr 2017 - 2019, Individuen in der deutschen Gesamtbevölkerung im Jahr 2021 - 2027.
Quelle: GKV-Routinedatenanalyse [34, 35] und Statistisches Bundesamt [43].
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Trendberechnung zeigt eine geschätzte Anzahl der prävalenten SM-Patienten im Jahr 2027 von 9.717 SM-Patienten und von inzidenten SM-Patienten von 4.039 SM-Patienten (Tabelle 3-7).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Avapritinib	497 [304 - 768]	438 [268 - 676]
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Datenanalyse zur Erfassung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation

Gemäß Fachinformation ist Avapritinib als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie indiziert [23]. Um die Zielpopulation zu quantifizieren, wurde die in Abschnitt 3.2.3 beschriebene retrospektive Krankenkassendatenanalyse um weitere Abfragen ergänzt [34, 35].

Die Zielpopulation von Avapritinib wurde für das letzte verfügbare Jahr in der InGef-Forschungsdatenbank (Jahr 2020) geschätzt. Zur Ermittlung der Zielpopulation wurden die folgenden Auswahlsschritte durchgeführt [34, 35]:

Auswahlschritt 1:

Alle Patienten, die zwischen dem 1. Januar 2020 und dem 31. Dezember 2020 mindestens einen Tag lang beobachtet werden konnten, wurden in die Analyse einbezogen.

Auswahlschritt 2:

Alle Patienten aus Auswahlschritt 1 mit mindestens einem ICD-10-GM-Diagnosecode für AdvSM im stationären (Haupt- oder Nebendiagnose) oder ambulanten Sektor (verifizierte Diagnose) zwischen dem 1. Januar 2020 und dem 31. Dezember 2020 wurden eingeschlossen. Folgende ICD-10-GM-Diagnosecodes für AdvSM wurden eingeschlossen:

- C94.3 Mastzelleukämie (MCL)
- C96.2 Bösartiger Mastzelltumor (SM-AHN/ASM)

Auswahlschritt 3:

Alle Patienten aus Auswahlschritt 2, die im Zeitraum vom 1. Januar 2015 bis zum 31. Dezember 2020 zumindest eine vorherige systemische Therapie erhalten hatten, wurden eingeschlossen. Frühere systemische Therapien wurden anhand der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Codes (ATC)- und Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Codes (in Anlehnung an die aktuellen medizinischen Leitlinien [1, 21] und die medizinische Expertise) identifiziert und eingeschlossen:

- ATC-Code: L01 Antineoplastische Mittel
- ATC-Code: L01XE39 Midostaurin/OPS-Code: 6-00a.b Midostaurin, oral
- ATC-Code: L01BB04 Cladribin
- ATC-Code: L01XE01 Imatinib/OPS-Code: 6-001.g Imatinib, oral
- ATC-Code: L01XX05 Hydroxycarbamid (Hydroxyurea)
- ATC-Code: L03AB Interferone
- OPS-Code: 8-863 Allogene Stammzelltransplantation
- OPS-Code: 5-411 Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark

Bei Patienten mit zumindest einer vorangegangenen systemischen Therapie, die durch die oben genannten Codes identifiziert wurde, musste ein ICD-10-GM-Diagnosecode für AdvSM (ICD-10-GM-Code: C94.3 oder C96.2) im gleichen, folgenden oder vorangegangenen Quartal wie das Verordnungsdatum der Therapie erfasst sein.

Auswahlschritt 4:

Es wurden alle Patienten aus Auswahlschritt 3 eingeschlossen, die am 31. Dezember 2020 mindestens 18 Jahre alt waren.

Auswahlschritt 5:

Alle Patienten des Auswahlschritts 4, die zwischen dem 1. Januar 2015 und dem 31. Dezember 2020 kontinuierlich beobachtbar waren, wurden eingeschlossen (einschließlich Patienten, die im Jahr 2020 verstorben sind, aber ohne Patienten, die in den Jahren 2015 bis 2019 verstorben sind).

Auswahlschritt 6:

Alle Patienten des Auswahlschritts 5 mit mindestens zwei ICD-10-GM-Diagnosecodes für AdvSM im stationären (Haupt- oder Nebendiagnose) und/oder ambulanten Sektor (verifizierte Diagnose) zwischen dem 1. Januar 2020 und dem 31. Dezember 2020 (mindestens zwei Quartale (M2Q) erfüllt) wurden eingeschlossen.

Nach der Herleitung der Patienten über die genannten Auswahlschritte wurden die epidemiologischen Ergebnisse für die Zielpopulation auf die deutsche Bevölkerung sowie auf die GKV-Bevölkerung im Jahr 2020 extrapoliert. Zudem werden Angaben zur Altersverteilung und Geschlechtsverteilung gemacht.

Anzahl an Patienten in der Zielpopulation

Im Zeitraum zwischen dem 1. Januar 2020 und dem 31. Dezember 2020 waren 4.341.070 Personen für mindestens einen Tag in der InGef-Forschungsdatenbank beobachtbar. Davon hatten 80 Patienten zwischen dem 1. Januar 2020 und dem 31. Dezember 2020 mindestens einen ICD-10-GM-Diagnosecode für AdvSM (C94.3 (MCL) oder C96.2 (SM-AHN/ASM)) im stationären (Haupt- oder Nebendiagnose) oder ambulanten Sektor (verifizierte Diagnose) [34, 35].

Von diesen 80 Patienten hatten 27 Patienten zumindest eine vorherige systemische Behandlung. Alle Patienten mit zumindest einer vorangegangenen systemischen Behandlung waren mindestens 18 Jahre alt. Davon waren 25 Patienten zwischen dem 1. Januar 2015 und dem 31. Dezember 2020 kontinuierlich beobachtbar (einschließlich Patienten, die im Jahr 2020 verstorben sind, aber ohne Patienten, die in den Jahren 2015 bis 2019 verstorben sind). Von diesen Patienten hatten 20 Personen mindestens zwei ICD-10-GM-Diagnosecodes für AdvSM im stationären (Haupt- und Nebendiagnose) und/oder ambulanten Sektor (verifizierte Diagnose) zwischen dem 1. Januar 2020 und dem 31. Dezember 2020 (M2Q erfüllt). Diese 20 Personen wurden als Zielpopulation für Avapritinib festgelegt. Dies entsprach einer geschätzten Rate von 0,60 pro 100.000 Einwohner (basierend auf n = 3.346.226 Personen in der InGef-Forschungsdatenbank, die zwischen dem 1. Januar 2015 und dem 31. Dezember 2020 kontinuierlich beobachtbar waren (einschließlich Patienten, die im Jahr 2020 verstorben sind, aber ohne Patienten, die in den Jahren 2015 bis 2019 verstorben sind)) [34, 35]. Die ausgeschlossenen 5 Patienten des Auswahlschritts 6 hatten einzig eine AdvSM-Diagnose im stationären (Haupt- und Nebendiagnose) oder ambulanten Sektor (verifizierte Diagnose) zwischen dem 01. Januar 2015 und dem 31. Dezember 2020.

Mehr als die Hälfte der Patienten in der Zielpopulation (Ergebnisse der InGef-Forschungsdatenbank) waren männlich (55,00 % männliche und 45,00 % weibliche Patienten). Das Durchschnittsalter der Patienten in der Zielpopulation von Avapritinib betrug 67,20 Jahre (SD: 11,03 Jahre; Median: 67 Jahre), wobei der jüngste Patient 47 Jahre und der älteste 84 Jahre alt war [34, 35].

Die Patienten in der Zielpopulation von Avapritinib waren älter als die prävalenten (Durchschnittsalter: 42,43 Jahre; Medianalter: 49 Jahre) und inzidenten (Durchschnittsalter: 41,47 Jahre; Medianalter: 49 Jahre) Patienten mit SM. Die Geschlechterverteilung zeigte einen höheren Anteil an weiblichen Patienten bei prävalenten und inzidenten SM-Patienten, während es in der Zielpopulation etwas mehr Männer als Frauen gab [34, 35].

Hochrechnung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2020

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2020 für die deutsche Gesamtbevölkerung sowie die GKV-Versicherten ist in Tabelle 3-9 dargestellt. Die aus der Analyse der InGef-Forschungsdatenbank gewonnenen Ergebnisse zur Anzahl an Patienten in der Zielpopulation wurde auf die deutsche Gesamtbevölkerung bzw. die GKV-Versicherten im Jahr 2020 hochgerechnet. Im Dossier werden gerundete Zahlen dargestellt.

Tabelle 3-9: Hochrechnung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2020

Population	Anzahl (N) Gesamtbevölkerung^a [95 %-KI]	Anzahl pro 100.000 [95 %-KI]
Deutsche Gesamtbevölkerung		
weiblich	224 [102 - 425]	0,27 [0,12 - 0,51]
männlich	273 [136 - 489]	0,33 [0,16 - 0,59]
Gesamt	497 [304 - 768]	0,60 [0,37 - 0,92]
GKV-Versicherte		
weiblich	197 [90 - 374]	0,27 [0,12 - 0,51]
männlich	241 [120 - 431]	0,33 [0,16 - 0,59]
Gesamt	438 [268 - 676]	0,60 [0,37 - 0,92]
<p>a: Hochrechnung basierend auf 3.346.226, die zwischen dem 1. Januar 2015 und dem 31. Dezember 2020 kontinuierlich beobachtbar waren (einschließlich Patienten, die in dem jeweiligen Zeitraum geboren wurden oder im Jahr 2020 verstorben sind, aber ohne Patienten, die in den Jahren 2015 bis 2019 verstorben sind), 83.155.031 Individuen in der deutschen Gesamtbevölkerung zum 31.12.2020 und 73.274.131 GKV-Versicherten im Jahr 2020.</p> <p>Quelle: GKV-Routinedatenanalyse [34, 35], Statistisches Bundesamt [37], Bundesministerium für Gesundheit [39].</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Die Hochrechnung der Zielpopulation auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2020 ergab 497 Patienten in der Zielpopulation [95 %-KI: 304 - 768] mit etwas mehr männlichen als weiblichen Patienten (224 vs. 273 Patienten). 497 Patienten in der Zielpopulation entsprechen einer Rate von 0,60 Patienten pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-9) [34, 35].

Die Hochrechnung der Zielpopulation auf die deutsche GKV-Population im Jahr 2020 ergab 438 Patienten in der Zielpopulation [95 %-KI: 268 - 676] mit mehr männlichen als weiblichen Patienten (197 vs. 241 Patienten). 438 Patienten in der Zielpopulation entsprechen einer Rate von 0,60 Patienten pro 100.000 Einwohnern (Tabelle 3-9) [34, 35].

Herleitung der Hochrechnung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2020

Die Herleitung der Hochrechnung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2020 entspricht im Aufgriff der Herleitung der Hochrechnung der Anzahl an prävalenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2020. Diese Herleitung kann Abschnitt 3.2.3 „Herleitung der Hochrechnung der Anzahl an prävalenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2020“ entnommen werden.

Angaben zur Unsicherheit der Schätzung der Patienten in der Zielpopulation

Ein potenzielles Risiko, das bei Analysen von GKV-Routinedaten beachtet werden muss, ist das Risiko einer Verzerrung durch den zur Identifizierung der Zielpopulation verwendeten Algorithmus. So kann eine Überschätzung von Patienten mit AdvSM, die mit zumindest einer vorherigen systemischen Therapie behandelt wurden, in der Zielpopulation von Avapritinib nicht ausgeschlossen werden. In den GKV-Daten sind zwar alle Verordnungen enthalten, aber es liegen keine Informationen über die tatsächliche Einnahme des Arzneimittels vor. Gleichzeitig lassen die GKV-Routinedaten keine Rückschlüsse auf die Indikation zu, für die ein Arzneimittel verordnet wurde. Da beispielsweise Antineoplastika zur Behandlung verschiedener Krebsarten eingesetzt werden können, ist eine Überschätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation nicht auszuschließen. Dennoch wird die Überschätzung als gering eingeschätzt, da die Arzneimittelverordnungen zusätzlich durch eine AdvSM-Diagnose im gleichen, folgenden oder vorangegangenen Quartal wie das Verordnungsdatum validiert wurden. Zudem sind mögliche Behandlungsabbrüche in den Daten nicht dokumentiert und können in der Analyse nicht explizit berücksichtigt werden.

Die Zahl der Studien, die detaillierte Informationen über die Zielpopulation liefern, ist begrenzt. Die Ergebnisse der durchgeführten GKV-Krankenkassendatenanalyse zeigen, dass die Zielpopulation von Avapritinib im Jahr 2020 bei 0,60 Patienten pro 100.000 Einwohner liegt. Das mediane Alter der Personen in der Zielpopulation betrug 67 Jahre (Frauen: 66 Jahre; Männer: 69 Jahre).

Die Ergebnisse liegen im Bereich der kürzlich veröffentlichten Studie von Schwaab et al., die Daten von zwei Referenzzentren in Deutschland berichtet, die wesentliche Regionen in Aachen und Mannheim von 2003 bis 2018 abdecken, in der die berechnete Prävalenz von AdvSM zwischen 0,33 - 0,7 pro 100.000 Einwohner lag und das mediane Alter bei der Diagnose von AdvSM 68 Jahre betrug [3]. Darüber hinaus können die Ergebnisse der durchgeführten GKV-Krankenkassendatenanalyse teilweise mit anderen veröffentlichten europäischen Studien verglichen werden. Die niederländische Studie von Hermans et al. gibt die Prävalenz von AdvSM mit 0,88 pro 100.000 Personen an und die italienische Studie von Pieri et al. mit 1,09 pro 100.000 Personen, sodass die Prävalenzraten in der durchgeführten GKV-Krankenkassendatenanalyse niedriger sind [32, 33]. Die Gründe für die eingeschränkte Vergleichbarkeit sind unterschiedliche Beobachtungszeiträume, unterschiedliche Datenquellen und unterschiedliche Einschlusskriterien der untersuchten Populationen. Während beide Studien klinische Daten von einzelnen Zentren bis zum Jahr 2014 verwendeten, basierte diese Studie auf aktuelleren Leistungsdaten von 2015 bis 2020.

Im Midostaurin-Dossier (Novartis Pharma GmbH) von 2017 wurde die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation Literatur-basiert hergeleitet [41]. Die Indikation von Midostaurin schließt Patienten mit AdvSM unabhängig von einer Vortherapie ein und laut Dossier beträgt die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation bezogen auf die GKV-Versicherten in Deutschland 113 Patienten [Spanne: 22 – 203]. Da die Berechnungen im Midostaurin-Dossier unter anderem auf einer nun veralteten Angabe von Orphanet beruhen (1 bis 9 pro 100.000 Einwohner in 2017 [41] statt aktuell 11,3 pro 100.000 [31]) und unklar ist auf welchen Quellen die Angaben in Orphanet beruhen, wird ein Vergleich mit diesen und den hier aktuellen Ergebnissen der Krankenkassendatenanalyse nicht vollzogen. Dies gilt insbesondere angesichts der Tatsache, dass die Analyse der Krankenkassendaten einen Prävalenzwert ergibt, der mit den Ergebnissen einer ausschließlich auf deutschen Daten beruhenden aktuellen Publikation übereinstimmt [3].

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Avapritinib	erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie	nicht quantifizierbar, aber im Ausmaß mindestens beträchtlich	438 [268 - 676]
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppe an erwachsenen Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht der Zielpopulation. Die Größe der Zielpopulation wurde wie in Abschnitt 3.2.4 beschrieben, berechnet.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde auf der Basis der PATHFINDER-Studie und des PS-adjustierten Vergleichs bewertet (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.4).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Erstellung von Abschnitt 3.2.1 wurden für die Beschreibung der Erkrankungen in einer händischen Suche relevante Publikationen identifiziert. Die Beschreibung der Zielpopulation erfolgte anhand der Fachinformation von Avapritinib [23]. Der therapeutische Bedarf in Abschnitt 3.2.2 wurde mit einer händischen Suche nach relevanten Publikationen erstellt.

Für die Darstellung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland in Abschnitt 3.2.3 sowie für die Angabe der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 werden die Ergebnisse einer GKV-Routinedatenanalyse der InGef-Forschungsdatenbank herangezogen.

In Abschnitt 3.2.5 waren keine weiteren Angaben notwendig, da die Zielpopulation der Anzahl an Patienten mit nicht quantifizierbarem Zusatznutzen entspricht.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V. Onkopedia-Leitlinie zur systemischen Mastozytose [Stand: März 2020]. 2020.
2. Arock M, Valent P. Pathogenesis, classification and treatment of mastocytosis: state of the art in 2010 and future perspectives. *Expert Rev Hematol.* 2010;3(4):497-516.
3. Schwaab J, Cabral do O, Hartmann N, Naumann N, Jawhar M, Weiß C, Metzgeroth G, et al. Importance of Adequate Diagnostic Workup for Correct Diagnosis of Advanced Systemic Mastocytosis. *The journal of allergy and clinical immunology In practice.* 2020;8(9):3121-7.e1.
4. Vaes M, Benghiat FS, Hermine O. Targeted Treatment Options in Mastocytosis. *Frontiers in medicine.* 2017;4:110.
5. Theoharides TC, Valent P, Akin C. Mast Cells, Mastocytosis, and Related Disorders. *N Engl J Med.* 2015;373(2):163-72.
6. 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).
7. 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.
8. Gilreath JA, Tchertanov L, Deininger MW. Novel approaches to treating advanced systemic mastocytosis. *Clin Pharmacol.* 2019;11:77-92.
9. Falchi L, Verstovsek S. Kit Mutations: New Insights and Diagnostic Value. *Immunology and allergy clinics of North America.* 2018;38(3):411-28.
10. 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.
11. 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.
12. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *American journal of hematology.* 2019;94(3):363-77.

13. 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.
14. Amin K. The role of mast cells in allergic inflammation. *Respiratory medicine*. 2012;106(1):9-14.
15. Gülen T, Hägglund H, Dahlén B, Nilsson G. Mastocytosis: the puzzling clinical spectrum and challenging diagnostic aspects of an enigmatic disease. *Journal of internal medicine*. 2016;279(3):211-28.
16. Mickys U, Barakauskiene A, De Wolf-Peeters C, Geboes K, De Hertogh G. Aggressive systemic mastocytosis complicated by protein-losing enteropathy. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2007;39(7):693-7.
17. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 2017;129(11):1420-7.
18. Jawhar M, Schwaab J, Alvarez-Twose I, Shoumariyeh K, Naumann N, Lubke J, et al. MARS: Mutation-Adjusted Risk Score for Advanced Systemic Mastocytosis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019;37(31):2846-56.
19. Riffel P, Schwaab J, Lutz C, Naumann N, Metzgeroth G, Fabarius A, et al. An increased bone mineral density is an adverse prognostic factor in patients with systemic mastocytosis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020;146(4):945-51.
20. Naumann N, Jawhar M, Schwaab J, Kluger S, Lubke J, Metzgeroth G, et al. Incidence and prognostic impact of cytogenetic aberrations in patients with systemic mastocytosis. *Genes Chromosomes Cancer*. 2018;57(5):252-9.
21. Gerds AT, Gotlib J, Ali H, Bose P, Castells M, Deininger MW, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]), Systemic Mastocytosis, Version 3.2021 — July 9, 2021. 2021.
22. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Rydapt[®] 25 mg Weichkapseln [Stand: August 2021]. 2021.
23. Blueprint Medicines (Netherlands) B. V. Fachinformation AYVAKYT[®] 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg/300 mg Filmtabletten [Stand: März 2022]. 2022.
24. Casassus P, Caillat-Vigneron N, Martin A, Simon J, Gallais V, Beaudry P, et al. Treatment of adult systemic mastocytosis with interferon-alpha: results of a multicentre phase II trial on 20 patients. *Br J Haematol*. 2002;119(4):1090-7.
25. Helbig G, Kocłęga A, Gawel WB, Włodarczyk M, Rodzaj M, Łabędź A, et al. The Efficacy of Cladribine (2-CdA) in Advanced Systemic Mastocytosis. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2020;36(4):661-6.

26. Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, Akin C, Sotlar K, Hermine O, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(26):2530-41.
27. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Midostaurin (Rydapt®) zur Behandlung der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose (advSM), Modul 4 B. 2017.
28. Jawhar M, Schwaab J, Naumann N, Horny H-P, Sotlar K, Haferlach T, et al. Response and progression on midostaurin in advanced systemic mastocytosis: KIT D816V and other molecular markers. *Blood*. 2017;130(2):137-45.
29. Evans EK, Gardino AK, Kim JL, Hodous BL, Shutes A, Davis A, et al. A precision therapy against cancers driven by KIT/PDGFR mutations. *Science translational medicine*. 2017;9(414).
30. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Moller M, Bindslev-Jensen C, et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol*. 2014;166(4):521-8.
31. Orphanet Report Series. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order). 2021 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 13.01.2022]; Abrufbar unter: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf.
32. Pieri L, Bonadonna P, Elena C, Papayannidis C, Grifoni FI, Rondoni M, et al. Clinical presentation and management practice of systemic mastocytosis. A survey on 460 Italian patients. *American journal of hematology*. 2016;91(7):692-9.
33. Hermans MAW, Rietveld MJA, van Laar JAM, Dalm VASH, Verburg M, Pasmans SGMA, et al. Systemic mastocytosis: A cohort study on clinical characteristics of 136 patients in a large tertiary centre. *European journal of internal medicine*. 2016;30:25-30.
34. Jacob C, König C, Schnaid S, Braun S. Analysis of German claims data to support the epidemiology section (Module 3) of the AMNOG Dossier (§ 35a SGB V) for avapritinib. 2022.
35. Schnaidt S, König C, Jacob C. Incidence and prevalence of patients with systemic mastocytosis and the target population of avapritinib in Germany. Analysis of German Claims Data to Support the Epidemiology Section (Module 3) of the AMNOG Dossier (§ 35a SGB V) for Avapritinib. Extrapolation of prevalence/incidence/target population to the overall German population and the SHI population in 2020. 2022.

36. GKV Spitzenverband. Die gesetzlichen Krankenkassen. Anzahl der Krankenkassen im Zeitablauf – Konzentrationsprozess durch Fusionen (Angaben am Stichtag 1.1.). 2022 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 13.01.2022]; Abrufbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/kv_grundprinzipien/alle_gesetzlichen_krankenkassen/alle_gesetzlichen_krankenkassen.jsp.
37. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. 2020 [Zuletzt aktualisiert 21.06.2021; abgerufen am 13.01.2022]; Abrufbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
38. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln KF21Bund (Stand: Juli 2021) 2021 [Zuletzt aktualisiert Juli 2021; abgerufen am 13.01.2022]; Abrufbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf.
39. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige, und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2020. Ergebnisse der GKV-Statistik KM 1/13. 2021. 2021 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 13.01.2022]; Abrufbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf.
40. Dunnigan K. P08 - 2008. Confidence Interval Calculation for Binomial Proportions 2008 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 13.01.2022]; Abrufbar unter: <https://www.mwsug.org/proceedings/2008/pharma/MWSUG-2008-P08.pdf>.
41. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Midostaurin (Rydapt®) zur Behandlung der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose (advSM), Modul 3 B. 2017.
42. Abbas S, Ihle P, Köster I, Schubert I. Estimation of disease incidence in claims data dependent on the length of follow-up: a methodological approach. Health services research. 2012;47(2):746-55.
43. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Ausblick auf die Bevölkerungsentwicklung in Deutschland und den Bundesländern nach dem Corona-Jahr 2020. Erste mittelfristige Bevölkerungsvorausberechnung 2021 bis 2035. 2021 [Zuletzt aktualisiert 30.09.2021; abgerufen am 13.01.2022]; Abrufbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/publikationen-innen-vorausberechnung-mittelfristig-deutschland-bundeslaender.html>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-19 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-8 bis 3-19 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
zu bewertende Arzneimittel				
Avapritinib (AYVAKYT®)	erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie (Zielpopulation)	kontinuierlich, 200 mg Avapritinib einmal täglich ^a	365	1
zweckmäßige Vergleichstherapie				
nicht zutreffend ^b				
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Gemäß Fachinformation sollte die Behandlung fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. Die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib beträgt 200 mg oral einmal täglich. Zur Behandlung von Nebenwirkungen kann basierend auf der Schwere und klinischen Manifestation eine Unterbrechung der Behandlung mit oder ohne Dosisreduktion erwogen werden. Wenn sich eine gleichzeitige Anwendung mit einem moderaten CYP3A-Inhibitor nicht vermeiden lässt, muss die Avapritinib-Anfangsdosis von 200 mg auf 50 mg oral einmal täglich reduziert werden [1].</p> <p>b: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit Orphan Drug-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig, weshalb an dieser Stelle ausschließlich Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind.</p> <p>Quelle: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten von Avapritinib für Patienten mit AdvSM [2]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Da es sich bei Avapritinib um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt, ist der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V belegt. Per Definition basiert die Bewertung eines Arzneimittels mit einem Orphan Drug-Status auf der Zulassungsstudie, was die Bestimmung einer zVT nicht zwingend erfordert. Daher werden im Folgenden ausschließlich Angaben zum bewertenden Arzneimittel getätigt.

Die Zielpopulation von Avapritinib – erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie – entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

Alle Angaben zum Behandlungsmodus stammen aus der Fachinformation von Avapritinib. Laut Fachinformation sollte die Behandlung mit Avapritinib fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder eine inakzeptable Toxizität auftritt [1]. Die Behandlung erfolgt demnach kontinuierlich. Die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib beträgt 200 mg oral einmal täglich. Zur Behandlung von Nebenwirkungen kann basierend auf der Schwere und klinischen Manifestation eine Unterbrechung der Behandlung mit oder ohne Dosisreduktion erwogen werden [1]. Wenn sich eine gleichzeitige Anwendung mit einem moderaten CYP3A-Inhibitor nicht vermeiden lässt, muss die Avapritinib-Anfangsdosis von 200 mg auf 50 mg oral einmal täglich reduziert werden [1]. Die Angaben in Tabelle 3-11 beziehen sich auf die empfohlene Anfangsdosis von 200 mg Avapritinib täglich.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
zu bewertende Arzneimittel			
Avapritinib (AYVAKYT®)	erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN, oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie (Zielpopulation)	kontinuierlich, 200 mg Avapritinib einmal täglich ^a	365
zweckmäßige Vergleichstherapie			
nicht zutreffend ^b			
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Gemäß Fachinformation sollte die Behandlung mit Avapritinib fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. Die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib beträgt 200 mg oral einmal täglich. Zur Behandlung von Nebenwirkungen kann basierend auf der Schwere und klinischen Manifestation eine Unterbrechung der Behandlung mit oder ohne Dosisreduktion erwogen werden. Wenn sich eine gleichzeitige Anwendung mit einem moderaten CYP3A-Inhibitor nicht vermeiden lässt, muss die Avapritinib-Anfangsdosis von 200 mg auf 50 mg oral einmal täglich reduziert werden [1].</p> <p>b: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit Orphan Drug-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig, weshalb an dieser Stelle ausschließlich Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind.</p> <p>Quelle: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten von Avapritinib für Patienten mit AdvSM [2]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Die Zielpopulation von Avapritinib entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

Die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib beträgt laut Fachinformation 200 mg oral einmal täglich. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder eine inakzeptable Toxizität auftritt [1]. Die Behandlung erfolgt demnach täglich an 365 Tagen pro Patient und Jahr. Die Angaben in Tabelle 3-12 beziehen sich auf die empfohlene Anfangsdosis von 200 mg Avapritinib.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
zu bewertendes Arzneimittel				
Avapritinib (AYVAKYT®)	erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie (Zielpopulation)	365	200 mg ^a	Der berechnete Jahresdurchschnittsverbrauch beträgt 73.000 mg.
zweckmäßige Vergleichstherapie				
nicht zutreffend ^b				
<p>a: Gemäß Fachinformation sollte die Behandlung mit Avapritinib fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. Die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib beträgt 200 mg oral einmal täglich. Zur Behandlung von Nebenwirkungen kann basierend auf der Schwere und klinischen Manifestation eine Unterbrechung der Behandlung mit oder ohne Dosisreduktion erwogen werden. Wenn sich eine gleichzeitige Anwendung mit einem moderaten CYP3A-Inhibitor nicht vermeiden lässt, muss die Avapritinib-Anfangsdosis von 200 mg auf 50 mg oral einmal täglich reduziert werden [1].</p> <p>b: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit Orphan Drug-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig, weshalb an dieser Stelle ausschließlich Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind.</p> <p>Quelle: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten von Avapritinib für Patienten mit AdvSM [2]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresverbrauch von Avapritinib pro Patient wurde auf Basis der Fachinformation berechnet. Die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib beträgt 200 mg oral einmal täglich. Die Behandlung mit Avapritinib sollte fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder eine inakzeptable Toxizität auftritt [1].

Der Jahresverbrauch von Avapritinib pro Patient und Jahr bezogen auf die empfohlene Anfangsdosis von 200 mg Avapritinib täglich und 365 Behandlungstagen pro Jahr berechnet sich folgendermaßen:

Anfangsdosierung × Behandlungstage = Jahresverbrauch pro Patient und Jahr

$$200 \text{ mg} \times 365 \text{ Tage} = 73.000 \text{ mg}$$

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^b
zu bewertendes Arzneimittel		
Avapritinib (AYVAKYT®)	22.488,58 € 30 Filmtabletten (25 mg/Filmtablette) ^{a,d}	21.203,08 €
	22.488,58 € 30 Filmtabletten (50 mg/Filmtablette) ^{a,d}	21.203,08 €
	22.488,58 € 30 Filmtabletten (100 mg/Filmtablette) ^a	21.203,08 €
	22.488,58 € 30 Filmtabletten (200 mg/Filmtablette) ^a	21.203,08 €
zweckmäßige Vergleichstherapie		
nicht zutreffend ^c		
<p>a: Die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib beträgt 200 mg oral einmal täglich. Zur Behandlung von Nebenwirkungen kann basierend auf der Schwere und klinischen Manifestation eine Unterbrechung der Behandlung mit oder ohne Dosisreduktion erwogen werden. Wenn sich eine gleichzeitige Anwendung mit einem moderaten CYP3A-Inhibitor nicht vermeiden lässt, muss die Avapritinib-Anfangsdosis von 200 mg auf 50 mg oral einmal täglich reduziert werden [1].</p> <p>b: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V [1,77 €] und Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers [2.036,36 €] nach § 130a SGB V.</p> <p>c: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit Orphan Drug-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig, weshalb an dieser Stelle ausschließlich Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind.</p> <p>d: Wirkstärken 25/50 mg voraussichtlich ab Mai 2022 verfügbar; Angabe entspricht geplantem Einführungspreis des pU.</p> <p>Quelle: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten von Avapritinib für Patienten mit AdvSM [2]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Packungsgröße sowie Preis und Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels basieren auf einer Online-Abfrage in der Lauer-Taxe® (Stand: 31. März 2022). Die Packungen mit den Wirkstärken 25 und 50 mg sind voraussichtlich ab Mai 2022 verfügbar, die Angaben in der Tabelle 3-14 entsprechen dem geplanten Einführungspreis des pharmazeutischen Unternehmens. Der Apothekenabgabepreis für eine Packung Avapritinib mit 30 Filmtabletten beträgt 22.488,58 € (Tabelle 3-14). Aufgrund des Direktvertriebs von Avapritinib fällt kein Großhandelszuschlag an.

Berechnung der Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte

Für die Berechnung der Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden der Apothekenabgabepreis und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V zugrunde gelegt. Der gesetzliche Apothekenabgabepreis beträgt nach §130 Abs. 1 SGB V für verschreibungspflichtige Präparate 1,77 €. Hinzu kommt der gesetzliche Herstellerabschlag von 7 % für patentgeschützte, nicht festbetragsgeregelte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers auf den Herstellerabgabepreis nach § 130 Abs. 1 SGB V (Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Berechnung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels unter Berücksichtigung gesetzlich vorgeschriebener Rabatte

Avapritinib (AYVAKYT®)	Berücksichtigung gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Kosten in Euro
30 Filmtabletten (200 mg/Filmtablette, 100 mg/Filmtablette, 50 mg/Filmtablette ^a , 25 mg/Filmtablette ^a)	Apothekenverkaufspreis inklusive MwSt.	22.488,58 €
	Herstellerrabatt ^b	-1.283,73 € = 7 % vom Herstellerabgabepreis (18.339,04 €)
	Apothekenrabatt ^c	-1,77 €
	Apothekenverkaufspreis abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte	21.203,08 €
<p>a: Wirkstärken 25/50 mg voraussichtlich ab Mai 2022 verfügbar; Angabe entspricht geplantem Einführungspreis des pU. b: nach § 130 Abs. 1 SGB V c: nach § 130a Abs. 1 SGB V</p> <p>Quelle: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten von Avapritinib für Patienten mit AdvSM [2]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Nach Berücksichtigung dieser gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte betragen die Kosten für eine Packung Avapritinib mit 30 Filmtabletten á 200 mg (entspricht der empfohlenen Anfangsdosis von Avapritinib) 21.203,08 € (Tabelle 3-14 und Tabelle 3-15). Bei der Berechnung der Kosten wurde die wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße gewählt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
zu bewertendes Arzneimittel				
Avapritinib (AYVAKYT®)	erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie (Zielpopulation)	entfällt	entfällt	entfällt
zweckmäßige Vergleichstherapie				
nicht zutreffend ^a				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<p>a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit Orphan Drug-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig, weshalb an dieser Stelle ausschließlich Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind.</p> <p>Quelle: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten von Avapritinib für Patienten mit AdvSM [2]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

In der Fachinformation von Avapritinib werden keine Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemacht [1].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
entfällt	entfällt
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In der Fachinformation von Avapritinib werden keine Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemacht [1].

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
zu bewertendes Arzneimittel			
Avapritinib (AYVAKYT®)	erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN, oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie (Zielpopulation)	entfällt	entfällt
zweckmäßige Vergleichstherapie			
nicht zutreffend ^a			
<p>a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit Orphan Drug-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig, weshalb an dieser Stelle ausschließlich Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind.</p> <p>Quelle: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten von Avapritinib für Patienten mit AdvSM [2]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
zu bewertendes Arzneimittel					
Avapritinib (AYVAKYT®)	erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN, oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie (Zielpopulation)	258.041,45 €	entfällt	entfällt	258.041,45 €
zweckmäßige Vergleichstherapie					
nicht zutreffend ^a					
<p>a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit Orphan Drug-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig, weshalb an dieser Stelle ausschließlich Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind.</p> <p>Quelle: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten von Avapritinib für Patienten mit AdvSM [2]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Die Jahrestherapiekosten für Avapritinib als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie sind in Tabelle 3-19 dargestellt. In der Fachinformation von Avapritinib werden keine Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemacht [1]. Die Zielpopulation von Avapritinib entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV

Der Herstellerabgabepreis und der Apothekenverkaufspreis wurden einer Online-Abfrage in der Lauer-Taxe[®] (Stand: 31. März 2022) entnommen und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berücksichtigt. Die Packungen mit den Wirkstärken 25 und 50 mg sind voraussichtlich ab Mai 2022 verfügbar, die Angaben in der Tabelle 3-14 und Tabelle 3-15 entsprechen dem geplanten Einführungspreis des pharmazeutischen Unternehmens. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten für die empfohlene Anfangsdosis von 200 mg Avapritinib täglich wurde die kostengünstigste Packung berücksichtigt (30 Filmtablette á 200 mg).

Die Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten von Avapritinib ist Tabelle 3-20 zu entnehmen. Da die Behandlung mit Avapritinib kontinuierlich erfolgt wird von 365 Behandlungstagen im Jahr ausgegangen. Bei einer zu Grunde liegenden Packungsgröße von 30 Filmtabletten pro Packungen werden 12,17 Packungen pro Patient und Jahr benötigt. Unter Berücksichtigung des Apothekenverkaufspreis abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten für die GKV von 258.041,45 € pro Patient (Tabelle 3-19).

Tabelle 3-20: Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient

Bezeichnung der Therapie	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Verbrauch Avapritinib in Packungen pro Jahr	Arzneimittelkosten Avapritinib pro Patient Pro Jahr in Euro
zu bewertendes Arzneimittel			
Avapritinib (AYVAKYT [®])	21.203,08 €	12,17 (365 Tage pro Jahr/ 30 Filmtabletten pro Packung)	258.041,45 €
zweckmäßige Vergleichstherapie			
nicht zutreffend ^a			
<p>a: Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit Orphan Drug-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig, weshalb an dieser Stelle ausschließlich Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind.</p> <p>Quelle: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten von Avapritinib für Patienten mit AdvSM [2]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungssituation und Patientenpräferenz

Avapritinib ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit ASM, SM-AHN, oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie, indiziert [1]. Neben Avapritinib stehen zur Behandlung derzeit insbesondere Midostaurin, Cladribin, Peginterferon alfa-2a ± Prednison und unter bestimmten Umständen Imatinib zur Verfügung [3, 4]. Midostaurin ist neben Avapritinib das einzige zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.

Laut Abschnitt 3.2.4 beträgt die geschätzte Anzahl prävalenter Patienten in der GKV innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht, 438 Patienten.

Kontraindikationen

Die Patienten im Anwendungsgebiet befinden sich bereits in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung und die Erkrankung tritt häufig im fortgeschrittenen Alter auf. Demnach kann davon ausgegangen werden, dass einzelne Patienten aufgrund von Kontraindikationen nicht für eine Therapie mit Avapritinib in Frage kommen.

Laut Fachinformation von Avapritinib wird die Therapie bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh Klasse C), schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CLcr] 15 - 29 ml/min) oder Nierenerkrankungen im Endstadium (CLcr < 15 ml/min) sowie bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl < $50 \times 10^9/l$, während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen [1]. Als einzige Gegenanzeige in der Fachinformation von Avapritinib ist eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile genannt [1].

Da keine Angaben zur Häufigkeit der Kontraindikationen vorliegen, kann nicht eingeschätzt werden, wie sich die Kontraindikationen auf die Größe der Zielpopulation auswirken.

Therapieabbrüche

Daten zu Therapieabbrüchen liegen für den deutschen Versorgungsalltag nicht vor, weshalb Angaben aus der pivotalen Studie PATHFINDER und der supportiv dargestellten Studie EXPLORER von Avapritinib herangezogen werden. Angegeben werden die Ergebnisse für Patienten mit zumindest einer systemischen Therapie, die mit 200 mg Avapritinib täglich behandelt wurden.

In der PATHFINDER-Studie hatten zum Zeitpunkt der aktuelle Interimsanalyse vom 20. April 2021 29,9 % der Patienten die Behandlung abgebrochen. Die Gründe waren Krankheitsprogression (3,0 %), unerwünschte Ereignisse (19,4 %), Widerruf der Einwilligungserklärung (4,5 %) und administrative oder andere Gründe (3,0 %) [5].

Zum selben Datenschnitt hatten in der EXPLORER-Studie 50,0 % der Patienten die Behandlung abgebrochen. Gründe dafür waren Krankheitsprogression (16,7 %), ein Widerruf der Einwilligungserklärung (16,7 %), eine Prüfarzt-Entscheidung (16,7 %) [5].

Die Ergebnisse aus den Zulassungsstudien erlauben keine Abschätzung der Therapieabbrüche im tatsächlichen Versorgungsalltag in Deutschland, weshalb diese Daten nicht berücksichtigt werden.

Differenzierung nach ambulanten und stationären Versorgungsbereich

Es ist davon auszugehen, dass die Versorgung mit Avapritinib ambulant erfolgt, da das Arzneimittel in Tablettenform durch den Patienten selbst eingenommen wird. Somit wird mit einem Anteil von 100 % im ambulanten Versorgungsbereich gerechnet.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Therapiekosten wurden für alle Patienten berechnet, die potenziell mit Avapritinib behandelt werden könnten.

Da keine genauen Angaben zur Anzahl von Patienten mit Kontraindikation, Therapieabbrüchen und Therapiewechseln, sowie Patientenrelevanz gemacht werden können, können keine genauen Angaben zur Abweichung der in Abschnitt 3.3.5 gemachten Jahrestherapiekosten gemacht werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die in Abschnitt 3.3 dargestellte Kostenberechnung basiert auf einer Online-Abfrage zum aktuellen Herstellerabgabepreis und dem Apothekenverkaufspreis von Avapritinib in der Lauer-Taxe[®] (Stand: 31. März 2022). Die Packungen mit den Wirkstärken 25 und 50 mg sind voraussichtlich ab Mai 2022 verfügbar, die Angaben in der Tabelle 3-14 und Tabelle 3-15 entsprechen dem geplanten Einführungspreis des pharmazeutischen Unternehmens. Die Angaben zum Behandlungsschema und der Dosierung wurden aus der Fachinformation von Avapritinib entnommen [1].

Die Berechnungen der Kosten unter Einbezug aller gesetzlich vorgeschrieben Rabatte aus der Arzneimittelpreisverordnung wurden in Microsoft Excel durchgeführt und auf zwei Nachkommastellen gerundet [2].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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 AYWAKYT® 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg/300 mg Filmtabletten [Stand: März 2022]. 2022.
2. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten von Avapritinib für Patienten mit AdvSM. 2022.
3. Gerds AT, Gotlib J, Ali H, Bose P, Castells M, Deining MW, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Systemic Mastocytosis, Version 3.2021 — July 9, 2021. 2021.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V. Onkopedia-Leitlinie zur systemischen Mastozytose [Stand: März 2020]. 2020.
5. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Statistische Nachberechnungen zu den Studien EXPLORER (Datenschnitt: 20. April 2021) und PATHFINDER (Datenschnitt: 20. April 2021) und der gepoolten Analyse. 2022.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen sind der Fachinformation von Avapritinib (Stand: März 2022) entnommen [1].

Anforderungen an die Diagnostik

Die Behandlung mit Avapritinib wird bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$ nicht empfohlen (siehe Tabelle 2 und Abschnitt 4.4).

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

AYVAKYT 25 mg und 50 mg Filmtabletten ist zwei Jahre haltbar.

AYVAKYT 100 mg, 200 mg und 300 mg Filmtabletten ist 30 Monate haltbar.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung bei AdvSM

Bei AdvSM beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib 200 mg oral einmal täglich auf nüchternen Magen (siehe Art der Anwendung). Diese einmal tägliche Dosis von 200 mg ist auch die empfohlene Höchstdosis, die von Patienten mit AdvSM nicht überschritten werden darf. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Die Behandlung mit Avapritinib wird bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$ nicht empfohlen (siehe Tabelle 2 und Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Avapritinib mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden. Wenn sich eine gleichzeitige Anwendung mit einem moderaten CYP3A-Inhibitor nicht vermeiden lässt, muss die Avapritinib-Anfangsdosis von 200 mg auf 50 mg oral einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen

Zur Behandlung von Nebenwirkungen kann basierend auf der Schwere und klinischen Manifestation eine Unterbrechung der Behandlung mit oder ohne Dosisreduktion erwogen werden.

Die Dosis sollte auf der Grundlage der Sicherheit und Verträglichkeit angepasst werden.

Die empfohlenen Dosisreduktionen und -anpassungen bei Nebenwirkungen sind in den Tabellen 1 und 2 dargestellt.

Versäumte Dosen

Wenn eine Dosis Avapritinib versäumt wurde, sollte der Patient die verpasste Dosis nachholen, es sei denn, die nächste geplante Dosis erfolgt innerhalb von 8 Stunden (siehe Art der Anwendung). Wenn die Dosis nicht mindestens 8 Stunden vor der nächsten Dosis eingenommen wurde, muss diese Dosis ausgelassen werden und der Patient sollte die Behandlung mit der nächsten geplanten Dosis wieder aufnehmen.

Falls es nach der Einnahme einer Avapritinib-Dosis zu Erbrechen kommt, darf der Patient keine zusätzliche Dosis einnehmen, sondern sollte mit der nächsten geplanten Dosis fortfahren.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Für Patienten im Alter von 65 Jahren und älter wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Für Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin unterhalb der oberen Normgrenze [ONG] und Aspartat-Aminotransferase (AST) $>$ ONG oder Gesamtbilirubin über 1 bis 1,5 x ONG und jegliche AST) und für Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin über 1,5 bis 3,0 x ONG und jegliche AST) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Avapritinib wurde bei Patienten mit schwerer (Child-Pugh Klasse C) Leberfunktionsstörung nicht untersucht und daher kann die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit leichter und moderater Nierenfunktionsstörung (CLcr 30–89 ml/min, mittels Cockcroft-Gault geschätzt) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Da Avapritinib bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CLcr 15–29 ml/min) oder Nierenerkrankung im Endstadium (CLcr < 15 ml/min) nicht untersucht wurde, kann seine Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Nierenerkrankung im Endstadium nicht empfohlen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von AYVAKYT bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

AYVAKYT ist zum Einnehmen.

Die Tabletten müssen mindestens 1 Stunde vor oder mindestens 2 Stunden nach einer Mahlzeit auf nüchternen Magen eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die Patienten müssen die Tabletten als Ganzes mit einem Glas Wasser schlucken.

Überdosierung

Symptome

In klinischen Studien mit Avapritinib wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Die klinisch untersuchte maximale Dosis von Avapritinib beträgt 600 mg oral einmal täglich. Die bei dieser Dosis beobachteten Nebenwirkungen stimmten mit dem Sicherheitsprofil bei 300 oder 400 mg einmal täglich überein (siehe Abschnitt 4.8).

Behandlung

Es gibt kein bekanntes Gegenmittel für eine Avapritinib -Überdosierung. Im Fall einer vermuteten Überdosierung sollte die Gabe von Avapritinib unterbrochen werden und es sollten unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Aufgrund des großen Verteilungsvolumens von Avapritinib und der hohen Proteinbindung ist es unwahrscheinlich, dass eine Dialyse zu einer signifikanten Entfernung von Avapritinib führt.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

Blutungen

Avapritinib wurde mit einer erhöhten Inzidenz hämorrhagischer Nebenwirkungen, einschließlich schwerwiegender und schwerer Nebenwirkungen, wie gastrointestinalen und intrakraniellen Blutungen bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) und AdvSM, in Verbindung gebracht. Gastrointestinale hämorrhagische Nebenwirkungen waren die am häufigsten berichteten hämorrhagischen Nebenwirkungen während der Behandlung von Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST mit Avapritinib, wobei auch Leber- und Tumorblutungen auftraten (siehe Abschnitt 4.8).

Die routinemäßige Überwachung auf hämorrhagische Nebenwirkungen muss eine körperliche Untersuchung beinhalten. Großes Blutbild, einschließlich Thrombozyten, und Gerinnungsparameter müssen überwacht werden, insbesondere bei Patienten mit Blutungsneigung und bei Patienten, die mit Antikoagulantien (z. B. Warfarin und Phenprocoumon) oder anderer Begleitmedikation, die das Blutungsrisiko erhöhen, behandelt werden.

Intrakranielle Blutungen

Bei Patienten, die Avapritinib erhielten, traten Nebenwirkungen einer intrakraniellen Blutung auf.

Vor Beginn mit Avapritinib sollte das Risiko einer intrakraniellen Blutung bei Patienten mit möglicherweise erhöhtem Risiko, einschließlich Patienten mit Thrombozytopenie, einem Gefäßaneurysma, einer Vorgeschichte einer intrakraniellen Blutung oder einer Vorgeschichte eines zerebrovaskulären Ereignisses innerhalb des letzten Jahres, sorgfältig geprüft werden.

Patienten, bei denen während der Behandlung mit Avapritinib klinisch relevante neurologische Anzeichen und Symptome (z. B. starke Kopfschmerzen, Sehstörungen, Somnolenz und/oder fokale Schwäche) auftreten, müssen die Behandlung mit Avapritinib unterbrechen und unverzüglich ihr medizinisches Fachpersonal informieren. Die zerebrale Bildgebung mittels Magnetresonanztomografie (MRT) oder Computertomografie (CT) kann nach Ermessen des Arztes auf Grund der Schwere und der klinischen Manifestation durchgeführt werden.

Bei Patienten mit beobachteten intrakraniellen Blutungen während der Behandlung mit Avapritinib muss Avapritinib unabhängig vom Schweregrad der Blutung dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Inoperable oder metastasierte GIST

Bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die Avapritinib erhielten, wurden schwerwiegende Nebenwirkungen einer intrakraniellen Blutung berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Der genaue Mechanismus ist unbekannt.

Es gibt keine Erfahrungen aus klinischen Studien mit Avapritinib bei Patienten mit Hirnmetastasen.

Fortgeschrittene systemische Mastozytose

Bei Patienten mit AdvSM, die Avapritinib erhielten, wurden schwerwiegende Nebenwirkungen einer intrakraniellen Blutung berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Der genaue Mechanismus ist unbekannt. Die Inzidenz von intrakraniellen Blutungen war bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$ und bei Patienten mit einer Anfangsdosis von ≥ 300 mg erhöht.

In Anbetracht dessen muss vor Therapiebeginn eine Bestimmung der Thrombozytenzahl durchgeführt werden. Avapritinib wird bei Patienten mit Thrombozytenzahlen $< 50 \times 10^9/l$ nicht empfohlen. Nach Behandlungsbeginn muss unabhängig vom Ausgangswert der Thrombozytenzahl die ersten 8 Wochen alle 2 Wochen eine Bestimmung der Thrombozytenzahl durchgeführt werden. Nach 8-wöchiger Behandlung sollten die Thrombozytenzahlen bei Werten unter $75 \times 10^9/l$ alle 2 Wochen (oder häufiger, wenn klinisch angezeigt), alle 4 Wochen bei Werten zwischen 75 und $100 \times 10^9/l$ und bei Werten über $100 \times 10^9/l$ nach klinischer Erfordernis überprüft werden.

Thrombozytenzahlen $< 50 \times 10^9/l$ sind durch eine vorübergehende Unterbrechung der Gabe von Avapritinib zu handhaben. Thrombozytentransfusionen können erforderlich sein und die empfohlene Dosisanpassung in Tabelle 2 muss befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2). In klinischen Studien war Thrombozytopenie im Allgemeinen durch Reduktion oder Unterbrechen der Gabe von Avapritinib reversibel. Die maximale Dosis darf bei Patienten mit AdvSM 200 mg einmal täglich nicht überschreiten.

Kognitive Auswirkungen

Bei Patienten, die Avapritinib erhalten, kann es zu kognitiven Auswirkungen wie eingeschränktem Erinnerungsvermögen, kognitiven Störungen, Verwirrheitszuständen und Enzephalopathie kommen (siehe Abschnitt 4.8). Der Mechanismus der kognitiven Auswirkungen ist nicht bekannt.

Es wird empfohlen, dass Patienten auf Anzeichen und Symptome von kognitiven Ereignissen wie neue oder verstärkte Vergesslichkeit, Verwirrtheit und/oder Schwierigkeiten mit der kognitiven Funktionsfähigkeit klinisch überwacht werden. Patienten müssen ihr medizinisches Fachpersonal sofort benachrichtigen, wenn sie neue oder sich verschlechternde kognitive Symptome feststellen.

Bei Patienten mit beobachteten kognitiven Auswirkungen im Zusammenhang mit der Behandlung mit Avapritinib muss die empfohlene Dosisanpassung in Tabelle 2 befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2). In klinischen Studien verbesserten Dosisreduktionen oder Dosisunterbrechungen kognitive Auswirkungen Grad ≥ 2 im Vergleich zu keinen Maßnahmen.

Flüssigkeitsretention

Über das Auftreten einer Flüssigkeitsretention, einschließlich schwerer Fälle von lokalisiertem Ödem (Gesichts-, Periorbital- oder peripheres Ödem und/oder Pleuraergüsse) oder generalisierter Ödeme wurde bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST unter Avapritinib mit einer Häufigkeitskategorie von mindestens häufig berichtet. Über andere lokalisierte Ödeme (Kehlkopfödem und/oder Perikardergüsse) wurde gelegentlich berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit AdvSM wurden lokalisierte (Gesichts-, Periorbital-, peripheres, pulmonales Ödem, Perikard- und/oder Pleuraerguss) oder generalisierte Ödeme und Aszites mit einer Häufigkeitskategorie von mindestens häufig beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Über andere lokalisierte Ödeme (Kehlkopfödem) wurde gelegentlich berichtet

Daher wird empfohlen, Patienten auf diese Nebenwirkungen hin zu untersuchen, einschließlich einer regelmäßigen Beurteilung des Gewichts und der Atemwegssymptome. Eine unerwartet schnelle Gewichtszunahme oder Atemwegssymptome, die auf eine Flüssigkeitsretention hindeuten, müssen sorgfältig untersucht werden und es sollten eine geeignete unterstützende Versorgung und therapeutische Maßnahmen, wie z. B. Diuretika, eingesetzt werden. Bei Patienten mit Aszites wird empfohlen, die Ursache des Aszites zu untersuchen.

QT-Intervall-Verlängerung

Eine Verlängerung des QT-Intervalls wurde bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST und AdvSM unter Avapritinib in klinischen Studien beobachtet. Eine Verlängerung des QT-Intervalls kann zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien, einschließlich Torsade de pointes, führen.

Avapritinib sollte mit Vorsicht bei Patienten mit bekannter Verlängerung des QT-Intervalls oder einem bestehenden Risiko einer Verlängerung des QT-Intervalls (z. B. aufgrund von begleitenden Arzneimitteln, vorbestehender Herzerkrankung und/oder Elektrolytstörungen) eingesetzt werden. Die gleichzeitige Anwendung mit starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren sollte aufgrund des erhöhten Risikos für Nebenwirkungen, einschließlich einer Verlängerung des QT-Intervalls und verwandter Arrhythmien, vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Anweisungen zur Dosisanpassung, wenn sich eine gleichzeitige Anwendung mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren nicht vermeiden lässt.

Eine intervallmäßige Beurteilung der QT-Zeit mittels Elektrokardiogramm (EKG) sollte in Betracht gezogen werden, wenn Avapritinib gleichzeitig mit Arzneimitteln eingenommen wird, die das QT-Intervall verlängern können.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen waren die am häufigsten berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST und AdvSM (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen sollten untersucht werden, um krankheitsbedingte Ursachen auszuschließen. Zur unterstützenden Versorgung bei behandlungsbedürftigen gastrointestinalen Nebenwirkungen können Arzneimittel mit antiemetischen, antidiarrhoischen oder antaziden Eigenschaften gehören.

Der Hydratationszustand von Patienten, bei denen gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten, muss genau überwacht und gemäß der klinischen Standardpraxis behandelt werden.

Laboruntersuchungen

Die Behandlung mit Avapritinib bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST und AdvSM ist mit Anämie, Neutropenie und/oder Thrombozytopenie assoziiert. Während der Behandlung mit Avapritinib muss regelmäßig ein großes Blutbild durchgeführt werden. Siehe auch „intrakranielle Blutungen“ in diesem Abschnitt oben und in Abschnitt 4.8.

Die Behandlung mit Avapritinib ist bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST und AdvSM mit Erhöhungen von Bilirubin und Lebertransaminasen assoziiert (siehe Abschnitt 4.8). Die Leberfunktion (Transaminasen und Bilirubin) sollte bei Patienten, die Avapritinib erhalten, regelmäßig überwacht werden.

CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren

Die gleichzeitige Verabreichung mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden, da dies die Plasmakonzentration von Avapritinib erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.2 und 4.5).

Die gleichzeitige Verabreichung mit starken CYP3A-Induktoren sollte vermieden werden, da hierdurch möglicherweise die Plasmakonzentration von Avapritinib sinkt (siehe Abschnitt 4.5).

Lichtempfindlichkeitsreaktion

Die Exposition gegenüber direktem Sonnenlicht muss wegen des mit Avapritinib verbundenen Phototoxizitätsrisikos vermieden oder minimiert werden. Die Patienten müssen angewiesen werden, Maßnahmen wie Schutzkleidung und Sonnenschutz mit hohem Lichtschutzfaktor (LSF) zu verwenden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Weitere Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darüber informiert werden, dass Avapritinib den Fetus schädigen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der AYVAKYT-Behandlung bestimmt werden.

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit einer Partnerin im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis zu 1 Monat nach der letzten Dosis mit AYVAKYT eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Die Patientinnen müssen angewiesen werden, umgehend ihren Arzt zu kontaktieren, wenn sie während der Einnahme von AYVAKYT schwanger werden oder eine Schwangerschaft vermuten.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Avapritinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von AYVAKYT während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Wenn AYVAKYT während der Schwangerschaft verwendet wird oder wenn die Patientin während der Einnahme von AYVAKYT schwanger wird, muss die Patientin bezüglich des potenziellen Risikos für den Fetus aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Avapritinib/Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen muss während der Behandlung mit AYVAKYT und für 2 Wochen nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen zu den Auswirkungen von AYVAKYT auf die Fertilität der Patienten vor. In einer Fertilitätsstudie mit Ratten wurden keine relevanten Wirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

AYVAKYT kann Nebenwirkungen wie z. B. kognitive Auswirkungen hervorrufen, die die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können.

Die Patienten sollten auf das Potenzial für Nebenwirkungen aufmerksam gemacht werden, die ihre Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen. Patienten, bei denen diese Nebenwirkungen auftreten, müssen besonders vorsichtig sein, wenn sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Wirkstoffe, die Auswirkungen auf Avapritinib haben können

Starke und moderate CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Verabreichung von Avapritinib mit einem starken CYP3A-Inhibitor erhöhte die Avapritinib-Plasmakonzentrationen und kann zu verstärkten Nebenwirkungen führen. Die gleichzeitige Verabreichung von Itraconazol (200 mg zweimal täglich am Tag 1, gefolgt von 200 mg einmal täglich über 13 Tage) mit einer einmaligen Dosis von 200 mg Avapritinib am Tag 4, erhöhte bei gesunden Probanden die Avapritinib- C_{max} um das 1,4-Fache und die AUC_{0-inf} um das 4,2-Fache im Vergleich zu einer allein verabreichten Dosis von 200 mg Avapritinib.

Die gleichzeitige Anwendung von Avapritinib mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren (wie z. B. Antimykotika einschließlich Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol; bestimmte Makrolide wie Erythromycin, Clarithromycin und Telithromycin; Wirkstoffe zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus/erworbenem Immundefizienzsyndrom (HIV/AIDS) wie Cobicistat, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir und Saquinavir; sowie Conivaptan gegen Hyponatriämie und Boceprevir zur Behandlung von Hepatitis) einschließlich Grapefruit oder Grapefruitsaft sollte vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung mit einem moderaten CYP3A-Inhibitor nicht vermieden werden kann, sollte die Anfangsdosis von Avapritinib bei Patienten mit GIST von 300 mg auf 100 mg oral einmal täglich und bei Patienten mit AdvSM von 200 mg auf 50 mg oral einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Starke und moderate CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Verabreichung von Avapritinib mit einem starken CYP3A-Induktor verringerte die Avapritinib-Plasmakonzentrationen und kann zu einer verminderten Wirksamkeit von Avapritinib führen. Die gleichzeitige Verabreichung von Rifampicin (600 mg einmal täglich über 18 Tage) mit einer einmaligen Dosis von 400 mg Avapritinib am Tag 9 verminderte bei gesunden Probanden die Avapritinib- C_{max} um 74 % und die AUC_{0-inf} um 92 % im Vergleich zu einer allein verabreichten Dosis von 400 mg Avapritinib.

Die gleichzeitige Verabreichung von Avapritinib mit starken und moderaten CYP3A-Induktoren (z. B. Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital, Fosphenytoin, Primidon, Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Dabrafenib, Nafcillin oder *Hypericum perforatum*, auch bekannt als Johanniskraut) sollte vermieden werden.

Auswirkung von Avapritinib auf andere Wirkstoffe

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Avapritinib ein direkter Inhibitor von CYP3A und ein zeitabhängiger Inhibitor von CYP3A ist. Daher könnte Avapritinib das Potenzial haben, die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A sind, zu erhöhen.

In-vitro-Studien haben darauf hingewiesen, dass Avapritinib ein Induktor von CYP3A ist. Daher könnte Avapritinib das Potenzial haben, die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A sind, zu vermindern.

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Avapritinib mit CYP3A-Substraten mit engem therapeutischem Index ist Vorsicht geboten, da ihre Plasmakonzentrationen verändert werden können.

Avapritinib ist *in vitro* ein Inhibitor von P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K und BSEP. Daher hat Avapritinib das Potenzial, die Konzentrationen der gleichzeitig verabreichten Substrate dieser Transporter zu verändern.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex I Ib (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die vorliegenden Angaben sind Anhang II (B - C) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels („Summary of Product Characteristics“, SmPC) entnommen [2].

B. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel, die der beschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegen.

C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports, PSURs)

Die Anforderungen für die Vorlage von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der Liste der in der Union festgelegten Stichtage [„European Union reference dates“ (EURD)-Liste] gemäß Artikel 107c Abs. 7 der Richtlinie 2001/83/EG und allen künftigen Aktualisierungen, die auf dem europäischen Webportal für Arzneimittel veröffentlicht wurden, festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen („Marketing Authorisation Holder“, MAH) legt den ersten PSUR für dieses Produkt innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben sind Anhang II (Punkt D) der SmPC entnommen [2].

D. Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

Risikomanagement-Plan („Risk Management Plan“, RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen („Marketing Authorisation Holder“, MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die EMA
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Einreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Abschnitt V („Risk Minimisation Measures“) des RMP sind in Tabelle V-1 die empfohlenen risikominimierenden Maßnahmen zusammengefasst [3]. Diese Angaben sind in Tabelle 3-21 dargestellt.

Für die durch die Behandlung entstehenden Risiken werden ausschließlich routinemäßige risikominimierende Maßnahmen empfohlen, so dass keine weiteren zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen definiert wurden.

Tabelle 3-21: EU-RMP – vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlung für die Risikominimierung	
	routinemäßige	zusätzliche
intrakranielle Blutungen	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8 • Packungsbeilage Abschnitt 2 und 4 <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Empfehlung zur Durchführung einer MRT- oder CT-Bildgebung des Gehirns, wenn der Patient klinisch relevante neurologische Anzeichen und Symptome (z. B. starke Kopfschmerzen, Sehstörungen, Schläfrigkeit oder fokale Schwäche) aufweist, ist in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4 der Packungsbeilage enthalten. • Die Empfehlung zum dauerhaften Abbruch der Behandlung, wenn eine intrakranielle Blutung jeglichen Grades auftritt, ist in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation enthalten. • Die Empfehlung, die Dosierung bei Patienten mit AdvSM zu unterbrechen, bis die Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/L$ ist, und dann mit reduzierter Dosis fortzusetzen, ist in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 enthalten. • Die Empfehlung zur Unterstützung der Thrombozyten bei Patienten mit AdvSM, wenn sich die Thrombozytenzahl nicht über $50 \times 10^9/L$ erholt, ist in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 enthalten. • Die Empfehlungen zur Überwachung der Thrombozytenzahl bei Patienten mit AdvSM sind in der Fachinformation in Abschnitt 4.4 enthalten. 	-

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlung für die Risikominimierung	
	routinemäßige	zusätzliche
	<ul style="list-style-type: none"> Die Empfehlung, die Behandlung vorübergehend abzubrechen und den behandelnden Arzt zu kontaktieren, wenn Symptome wie starke Kopfschmerzen, Sehstörungen, starke Schläfrigkeit oder starke Schwäche auf einer Körperseite (Anzeichen von Blutungen im Gehirn) auftreten, ist in Abschnitt 2 der Fachinformation enthalten. <p>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> eingeschränkte ärztliche Verschreibung 	
kognitive Effekte	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4, 4.7 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitt 2 und 4 <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Ereignissen der Grade 1 bis 3 sind in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 enthalten. Die Empfehlung zum dauerhaften Absetzen der Therapie bei Auftreten von kognitiven Effekten des Schweregrades 4 ist in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten. <p>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> eingeschränkte ärztliche Verschreibung 	-
Arzneimittel-Wechselwirkungen mit moderaten oder starken CYP3A-Inhibitoren oder Induktoren	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4, 4.5 und 5.2 Packungsbeilage Abschnitt 2 <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Hemmern muss vermieden werden. Die gleichzeitige Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, muss die Anfangsdosis von Avapritinib von 300 mg oral einmal täglich auf 100 mg oral einmal täglich bei Patienten mit GIST, und von 200 mg oral einmal täglich auf 50 mg oral einmal täglich für Patienten mit AdvSM reduziert werden, wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation angegeben. <p>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> eingeschränkte ärztliche Verschreibung 	-
Herztoxizität, einschließlich QT-Verlängerung	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.4, 4.8 und 5.1 Packungsbeilage Abschnitt 2 und 4 	-

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlung für die Risikominimierung	
	routinemäßige	zusätzliche
	<p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Empfehlung für QT-Intervall-Bewertungen durch Elektrokardiographie bei gleichzeitiger Einnahme von Avapritinib mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern können, ist in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. <p>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> eingeschränkte ärztliche Verschreibung 	
embryofötale Toxizität	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.6 und 5.3 Packungsbeilage Abschnitt 2 <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Empfehlung für Patientinnen im gebärfähigen Alter und männlichen Patienten mit weiblichen Partnern im gebärfähigen Alter, während der Behandlung und für 1 Monat nach der letzten Dosis von Avapritinib, wirksame Empfängnisverhütung zu benutzen ist in Abschnitt 4.6 der Fachinformation und in Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthalten. <p>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> eingeschränkte ärztliche Verschreibung 	-
Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.2 und 5.2 <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> keine <p>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> eingeschränkte ärztliche Verschreibung 	-
Arzneimittel-Wechselwirkungen mit CYP3A Substraten	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.5 und 5.2 Packungsbeilage Abschnitt 2 <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> keine <p>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> eingeschränkte ärztliche Verschreibung 	-
<p>Quelle: EU-RMP für Avapritinib [3]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Informationsquelle für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 dienten die aktuelle Fachinformation von Avapritinib [1], der EU-RMP [3] und Anhang II der SmPC des Arzneimittels [2].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. Blueprint Medicines (Netherlands) B. V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2022.
3. Blueprint Medicines Corporation. EU-Risk-Management Plan for AYVAKYT (avapritinib). 2021.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-22 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Überwachung der Gerinnungsparameter	<p>Abschnitt 4.4</p> <p>„Avapritinib wurde mit einer erhöhten Inzidenz hämorrhagischer Nebenwirkungen, einschließlich schwerwiegender und schwerer Nebenwirkungen, wie gastrointestinalen und intrakraniellen Blutungen bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST und AdvSM, in Verbindung gebracht.“</p> <p>„Die routinemäßige Überwachung auf hämorrhagische Nebenwirkungen <u>muss</u> eine körperliche Untersuchung beinhalten. Großes Blutbild, einschließlich Thrombozyten, und Gerinnungsparameter <u>müssen</u> überwacht werden, insbesondere bei Patienten mit Blutungsneigung und bei Patienten, die mit Antikoagulantien (z. B. Warfarin und Phenprocoumon) oder anderer Begleitmedikation, die das Blutungsrisiko erhöhen, behandelt werden.“</p>	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
2	zerebrale Bildgebung mittels MRT oder CT	<p>Abschnitt 4.4</p> <p>„Bei Patienten, die Avapritinib erhielten, traten Nebenwirkungen einer intrakraniellen Blutung auf. Vor Beginn mit Avapritinib <u>sollte</u> das Risiko einer intrakraniellen Blutung bei Patienten mit möglicherweise erhöhtem Risiko, einschließlich Patienten mit Thrombozytopenie, einem Gefäßaneurysma, einer Vorgeschichte einer intrakraniellen Blutung oder einer Vorgeschichte eines zerebrovaskulären Ereignisses innerhalb des letzten Jahres, sorgfältig geprüft werden.</p> <p>Patienten, bei denen während der Behandlung mit Avapritinib klinisch relevante neurologische Anzeichen und Symptome (z. B. starke Kopfschmerzen, Sehstörungen, Somnolenz und/oder fokale Schwäche) auftreten, müssen die Behandlung mit Avapritinib unterbrechen und unverzüglich ihr medizinisches Fachpersonal informieren. Die zerebrale Bildgebung mittels Magnetresonanztomografie (MRT) oder Computertomografie (CT) <u>kann</u> nach Ermessen des Arztes auf Grund der Schwere und der klinischen Manifestation durchgeführt werden.“</p>	nein
3	Überwachung der Thrombozytenzahlen	<p>Abschnitt 4.4</p> <p>„Bei Patienten mit AdvSM, die Avapritinib erhielten, wurden schwerwiegende Nebenwirkungen einer intrakraniellen Blutung berichtet (siehe Abschnitt 4.8).“</p> <p>„In Anbetracht dessen <u>muss</u> vor Therapiebeginn eine Bestimmung der Thrombozytenzahl durchgeführt werden. Avapritinib wird bei Patienten mit Thrombozytenzahlen $< 50 \times 10^9/l$ nicht empfohlen. Nach Behandlungsbeginn <u>muss</u> unabhängig vom Ausgangswert der Thrombozytenzahl die ersten 8 Wochen alle 2 Wochen eine Bestimmung der Thrombozytenzahl durchgeführt werden. Nach 8 wöchiger Behandlung <u>sollten</u> die Thrombozytenzahlen bei Werten unter $75 \times 10^9/l$ alle 2 Wochen (oder häufiger, wenn klinisch angezeigt), alle 4 Wochen bei Werten zwischen 75 und $100 \times 10^9/l$ und bei Werten über $100 \times 10^9/l$ <u>nach klinischer Erfordernis</u> überprüft werden.</p>	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Thrombozytenzahlen < 50 x 10 ⁹ /l sind durch eine vorübergehende Unterbrechung der Gabe von Avapritinib zu handhaben. Thrombozytentransfusionen <u>können</u> erforderlich sein und die empfohlene Dosisanpassung in Tabelle 2 muss befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2).“	
4	Überwachung der kognitiven Funktionsfähigkeit	Abschnitt 4.4 „Bei Patienten, die Avapritinib erhalten, kann es zu kognitiven Auswirkungen wie eingeschränktem Erinnerungsvermögen, kognitiven Störungen, Verwirrheitszuständen und Enzephalopathie kommen (siehe Abschnitt 4.8).“ „Es <u>wird empfohlen</u> , dass Patienten auf Anzeichen und Symptome von kognitiven Ereignissen wie neue oder verstärkte Vergesslichkeit, Verwirrtheit und/oder Schwierigkeiten mit der kognitiven Funktionsfähigkeit klinisch überwacht werden.“	nein
5	Überwachung der Flüssigkeitsretention	Abschnitt 4.4 „Bei Patienten mit AdvSM wurden lokalisierte (Gesichts-, Periorbital-, peripheres, pulmonales Ödem, Perikard- und/oder Pleuraerguss) oder generalisierte Ödeme und Aszites mit einer Häufigkeitskategorie von mindestens häufig beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Über andere lokalisierte Ödeme (Kehlkopfödem) wurde gelegentlich berichtet. Daher <u>wird empfohlen</u> , Patienten auf diese Nebenwirkungen hin zu untersuchen, einschließlich einer regelmäßigen Beurteilung des Gewichts und der Atemwegssymptome. Eine unerwartet schnelle Gewichtszunahme oder Atemwegssymptome, die auf eine Flüssigkeitsretention hindeuten, <u>müssen</u> sorgfältig untersucht werden und <u>es sollten</u> eine geeignete unterstützende Versorgung und therapeutische Maßnahmen, wie z. B. Diuretika, eingesetzt werden. Bei Patienten mit Aszites <u>wird empfohlen</u> , die Ursache des Aszites zu untersuchen.“	nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
6	Intervallmäßige Beurteilung der QT-Zeit mittels EKG	<p>Abschnitt 4.4</p> <p>„Eine Verlängerung des QT-Intervalls wurde bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST und AdvSM unter Avapritinib in klinischen Studien beobachtet.“</p> <p>„Eine intervallmäßige Beurteilung der QT-Zeit mittels Elektrokardiogramm (EKG) <u>sollte</u> in Betracht gezogen werden, wenn Avapritinib gleichzeitig mit Arzneimitteln eingenommen wird, die das QT-Intervall verlängern können.“</p>	nein
7	Behandlung von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<p>Abschnitt 4.4</p> <p>„Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen waren die am häufigsten berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST und AdvSM (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen <u>sollten</u> untersucht werden, um krankheitsbedingte Ursachen auszuschließen. Zur unterstützenden Versorgung bei behandlungsbedürftigen gastrointestinalen Nebenwirkungen <u>können</u> Arzneimittel mit antiemetischen, antidiarrhoischen oder antaziden Eigenschaften gehören.</p> <p>Der Hydratationszustand von Patienten, bei denen gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten, <u>muss</u> genau überwacht und gemäß der klinischen Standardpraxis behandelt werden.“</p>	nein
8	Untersuchung des Blutbildes	<p>Abschnitt 4.4</p> <p>„Die Behandlung mit Avapritinib bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST und AdvSM ist mit Anämie, Neutropenie und/oder Thrombozytopenie assoziiert. Während der Behandlung mit Avapritinib <u>muss</u> regelmäßig ein großes Blutbild durchgeführt werden.</p> <p>Die Behandlung mit Avapritinib ist bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST und AdvSM mit Erhöhungen von Bilirubin und Lebertransaminasen assoziiert (siehe Abschnitt 4.8). Die Leberfunktion (Transaminasen und Bilirubin) <u>sollte</u> bei Patienten, die Avapritinib erhalten, regelmäßig überwacht werden.“</p>	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
9	Ausschluss einer Schwangerschaft	Abschnitt 4.6 „Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter <u>muss</u> vor Beginn der AYVAKYT-Behandlung bestimmt werden.“	ja
10	Behandlung einer Überdosierung	Abschnitt 4.9 „Im Fall einer vermuteten Überdosierung <u>sollte</u> die Gabe von Avapritinib unterbrochen werden und es sollten unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.“	nein
Quelle: Fachinformation von Avapritinib [1]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: März 2022 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-22, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-22 bei.

Es liegen keine zwingend erforderlichen Leistungen vor, die bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen einheitlichen Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen (EBM) abgebildet sind.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

EBM Stand: 1. Quartal 2022 [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Blueprint Medicines (Netherlands) B. V. Fachinformation AYVAKYT® 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg/300 mg Filmtabletten [Stand: März 2022]. 2022.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) [Stand: 1. Quartal 2022]. 2022.