

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Avapritinib (AYVAKYT®)*

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

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 20.12.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels .....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	14
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	15

**Tabellenverzeichnis**

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

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Struktur des KIT-Rezeptors nach Dimerisierung durch SCF-Bindung. Die physiologische Aktivierung führt zur Signaltransduktion über drei zentrale Signalwege. ....	9
Abbildung 2-2: Durch Mutation im Exon 17 (in > 95 % KIT D816V-Mutation) kommt es zur Aktivierung der Rezeptorstruktur ohne die Bindung des physiologischen Liganden SCF mit SCF-unabhängiger Signaltransduktion über drei zentrale Signalwege. ....	10
Abbildung 2-3: Die Bindung von Avapritinib erfolgt an die ATP-Bindungsregion in TK1. Bei Vorliegen der aktivierenden Mutation in Exon 17 unterbindet Avapritinib die SCF- unabhängige Signaltransduktion. ....	11

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AdvSM	Fortgeschrittene systemische Mastozytose (engl.: advanced systemic mastocytosis)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
B. V.	niederländische Gesellschaft mit beschränkter Haftung (nl.: besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid)
bzw.	beziehungsweise
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (engl.: European Medicines Agency)
EG	Europäische Gemeinschaft
etc.	et cetera
EZD	extrazelluläre Domäne
GIST	gastrointestinale Stromatumore
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HR	Histaminrezeptor
inkl.	inklusive
ISM	indolente systemische Mastozytose (engl.: indolent systemic mastocytosis)
JAK-STAT	Januskinase Signaltransduktor und Aktivator der Transkription (engl.: Janus kinase signal transducer and activator of transcription)
JMD	Juxtamembrandomäne
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase (engl.: mitogen-activated protein kinase)
mg	Milligramm
PDGFRA	Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (engl.: platelet-derived growth factor receptor alpha)
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PZN	Pharmazentralnummer
SCF	Stammzellfaktor (engl.: stem cell factor)
SGB	Sozialgesetzbuch
SM	systemische Mastozytose (engl.: systemic mastocytosis)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SM-AHN	systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (engl.: systemic mastocytosis with associated hematologic neoplasm)
SSM	schwelende systemische Mastozytose (engl.: smouldering systemic mastocytosis)
TK	Tyrosinkinase
TMD	Transmembrandomäne
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl.: World Health Organization)
z. B.	zum Beispiel

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16742502	EU/3/17/1889	300 mg	30 Filmtabletten
16742494	EU/3/17/1889	200 mg	30 Filmtabletten
16742488	EU/3/17/1889	100 mg	30 Filmtabletten
17531380	EU/3/17/1889	50 mg	30 Filmtabletten
17531397	EU/3/17/1889	25 mg	30 Filmtabletten

Laut Fachinformation ist Avapritinib zur Behandlung der ISM ausschließlich mit einer Wirkstärke von 25 mg einmal täglich zugelassen [1].  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

**2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels**

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

Avapritinib (Handelsname: AYVAKYT®) ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen indiziert, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann [1]. Bei Avapritinib handelt es sich, entsprechend der Verordnung der Europäischen Gemeinschaft (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Oktober 1999, um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug). Die Europäische Kommission erklärte Avapritinib zur Behandlung der Mastozytose am 26. Oktober 2018 (EU/3/18/2074) zu einem Orphan Drug [2]. Dieser Orphan Drug Status wurde am 24. März 2022 [3] sowie am 11. Dezember 2023 erneut bestätigt [4].

Avapritinib ist bereits als Monotherapie zugelassen zur:

- 1) Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierenden gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen [1].
- 2) Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie [1].



**Indolente systemische Mastozytose (ISM)**

Die systemische Mastozytose (SM) ist eine seltene und heterogene Erkrankung, die sich durch eine klonale Expansion und Anhäufung von neoplastischen, atypischen, spindelförmigen Mastzellen im Knochenmark, der Haut und in verschiedenen Organen wie dem Darm, der Leber, der Milz oder den Lymphknoten auszeichnet [5]. Bei 80 – 95 % der SM-Patienten ist eine KIT-D816-Mutation (davon > 95 % KIT-D816V) nachweisbar, die als Krankheitsauslöser eine zentrale Rolle spielt [5].

Die SM wird unterschieden in die nicht-fortgeschrittene SM und die fortgeschrittene SM (AdvSM) [6, 7]. Gemäß Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird die AdvSM weiter unterteilt in die ASM, SM-AHN und MCL [7, 8]. Die AdvSM ist organinvasiv und führt im Median nach 0,2 – 5,7 Jahren zum Tod der Patienten [6, 9]. Die nicht fortgeschrittene SM wird weiter unterteilt in die ISM und schwelende SM (SSM). Die SSM unterscheidet sich von der ISM durch eine höhere Mastzellbelastung, vorkommende Organomegalien und Anzeichen für eine Beteiligung mehrerer Zelllinien [10]. Die ISM stellt mit 79 - 90 % die am häufigsten vorkommende Variante der SM dar [11-14]. Sie zeichnet sich darin aus, dass sie weniger organinvasiv ist und nach heutigem Stand mit keiner bzw. einer geminderten Lebenserwartung einhergeht [5, 6].

Im Anwendungsgebiet, besteht ein hoher Bedarf an wirksamen und sicheren Therapieoptionen, um die Symptomlast und schlechte Lebensqualität, die durch die erhöhte Ausschüttung von Mastzell-Mediatoren hervorgerufen werden, zu verbessern. Die Aufrechterhaltung der Funktionalität, einschließlich sozialer, körperlicher und funktioneller Fähigkeiten, sind für diese Patienten mit lebenslangen, chronisch beeinträchtigenden Symptomen ein Therapieziel. Die KIT-D816V Mutation spielt eine zentrale Rolle bei der systemischen Mastozytose und stellt einen wichtigen Ansatzpunkt für die Wirkung von Avapritinib dar.

***Ursachen und Pathogenese***

Mastzellen exprimieren auf ihrer Oberfläche in hohem Maße den Typ III Tyrosinkinase-Rezeptor KIT (CD117), welcher eine entscheidende Rolle für die Differenzierung und Proliferation der Mastzellen hat [15]. KIT ist ein Transmembranprotein mit fünf extrazellulären Immunoglobulin-ähnlichen Domänen in der extrazellulären Domäne (EZD) mit einer Ligandenbindungsstelle (Stammzellfaktor (SCF) für KIT) und einer Dimerisierungsstelle sowie einer Transmembrandomäne (TMD). Intrazellulär besteht der Rezeptor aus einer Juxtamembrandomäne (JMD) und einer zweiteiligen Kinasedomäne (Tyrosinkinase (TK)1 und TK2) für die Signaltransduktion. TK1 (Exon 13 und 14) beinhaltet eine Adenosintriphosphat (ATP)-Bindetasche (Abbildung 2-1) [16, 17]. 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 [5].



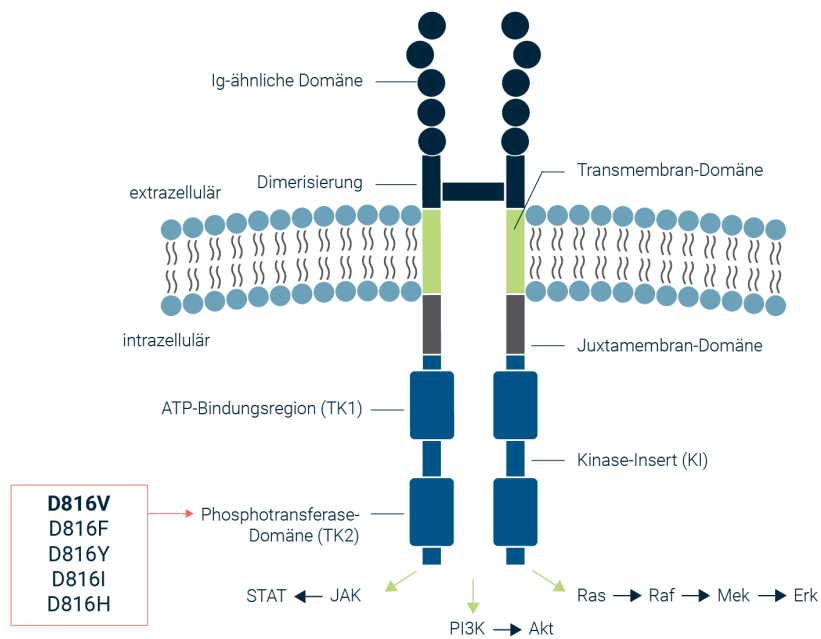


Abbildung 2-2: Durch Mutation im Exon 17 (in > 95 % KIT D816V-Mutation) kommt es zur Aktivierung der Rezeptorstruktur ohne die Bindung des physiologischen Liganden SCF mit SCF-unabhängiger Signaltransduktion über drei zentrale Signalwege.

Quelle: Verändert nach Gilreath et al. 2019 [18]

Die verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

### Wirkmechanismus von Avapritinib

Avapritinib (BLU-285) ist ein hoch-selektiver und potenter Typ-I-Tyrosinkinaseinhibitor mit Aktivität gegen KIT-Exon-17-Mutationen, einschließlich der häufigsten Mutation D816V. Im Gegensatz zu vielen anderen KIT-Inhibitoren, die ausschließlich die inaktive Konformation von KIT binden können, kann Avapritinib an die aktive Konformation der Tyrosinkinase KIT (ausgelöst durch die D816V-Mutation) binden. Avapritinib besetzt die ATP-Bindungsstelle des KIT-Rezeptors, ohne die benachbarte hydrophobe Tasche einzubeziehen [19]. Durch die Inhibition der Tyrosinkinase KIT auf den Mastzellen wird die SCF-unabhängige Rezeptoraktivierung (ausgelöst durch die KIT-D816V-Mutation) und somit die klonale Expansion und Akkumulation von Mastzellen im Gewebe gehemmt (Abbildung 2-3).



## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
AYVAKYT ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen indiziert, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann (siehe Abschnitt 5.1). <sup>b</sup>	ja	11.12.2023	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Der Wortlaut von Abschnitt 5.1 kann der Fachinformation von Avapritinib (AYVAKYT®) entnommen werden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Die in Tabelle 2-3 genannten Informationen wurden der Fachinformation von Avapritinib entnommen [1]. Angaben zur Zulassungserteilung wurden dem Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission entnommen [21].

Die Informationen zum Orphan Drug Status wurden der „Public Summary of Opinion on Orphan Designation“ entnommen [2]. Die Informationen zur Bestätigung des Orphan Drug Status wurden dem Orphan Maintenance Assessment Report entnommen [4].

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

**2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete**

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
AYVAKYT ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen, indiziert [1].	24.09.2020
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 [1].	24.03.2022
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Die in Tabelle 2-4 genannten Informationen wurden der Fachinformation von Avapritinib entnommen [1]. Angaben zur Zulassungserteilung wurden den Durchführungsbeschlüssen der Europäischen Kommission entnommen [22, 23].

### **2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2**

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

Die administrativen Angaben des zu bewertenden Arzneimittels stammen aus der Fachinformation von Avapritinib, Zulassungsunterlagen der Blueprint Medicines (Germany) GmbH sowie Angaben auf der Internetseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA). Die Anwendungsgebiete von Avapritinib wurden der deutschen Fachinformation von Avapritinib entnommen [1]. Angaben zur Zulassungserteilung wurden dem Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission entnommen [21]. Die Informationen zum Orphan Drug Status wurden der „Public Summary of Opinion on Orphan Designation“ entnommen [2]. Die Informationen zur Bestätigung des Orphan Drug Status wurden dem Orphan Maintenance Assessment Report entnommen [4].

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

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Blueprint Medicines (Netherlands) B. V. Fachinformation AYVAKYT® 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg/300 mg Filmtabletten [Stand: Dezember 2023]. 2023.
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. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report. Ayvakyt (Avapritinib). Treatment of mastocytosis. EU/3/18/2074. 2023.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e.V. Onkopedia-Leitlinie zur systemischen Mastozytose [Stand: März 2020]. 2020.
6. 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. *Lancet Haematol.* 2019;6(12):e638-e49.
7. Valent P, Akin C, Hartmann K, Alvarez-Twose I, Brockow K, Hermine O, et al. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. *Hemasphere.* 2021;5(11):e646.
8. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1703-19.
9. 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.
10. Tefferi A, Shah S, Reichard KK, Hanson CA, Pardanani A. Smoldering mastocytosis: Survival comparisons with indolent and aggressive mastocytosis. *Am J Hematol.* 2019;94(1):E1-E2.
11. 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.
12. Gülen T, Hägglund H, Dahlen B, Nilsson G. Mastocytosis: the puzzling clinical spectrum and challenging diagnostic aspects of an enigmatic disease. *J Intern Med.* 2016;279(3):211-28.



---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

13. Trizuljak J, Sperr WR, Nekvindova L, Elberink HO, Gleixner KV, Gorska A, et al. Clinical features and survival of patients with indolent systemic mastocytosis defined by the updated WHO classification. *Allergy*. 2020;75(8):1927-38.
14. Brockow K. Epidemiology, Prognosis, and Risk Factors in Mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(2):283-95.
15. Piris-Villaespesa M, Alvarez-Twose I. Systemic Mastocytosis: Following the Tyrosine Kinase Inhibition Roadmap. *Front Pharmacol*. 2020;11:443.
16. El Hussein S, Chifotides HT, Khoury JD, Verstovsek S, Thakral B. Systemic Mastocytosis and Other Entities Involving Mast Cells: A Practical Review and Update. *Cancers (Basel)*. 2022;14(14).
17. Sheikh E, Tran T, Vranic S, Levy A, Bonfil RD. Role and significance of c-KIT receptor tyrosine kinase in cancer: A review. *Bosn J Basic Med Sci*. 2022;22(5):683-98.
18. Gilreath JA, Tchertanov L, Deininger MW. Novel approaches to treating advanced systemic mastocytosis. *Clin Pharmacol*. 2019;11:77-92.
19. Evans EK, Gardino AK, Kim JL, Hodous BL, Shutes A, Davis A, et al. A precision therapy against cancers driven by KIT/PDGFR mutations. *Sci Transl Med*. 2017;9(414).
20. Buonomo A, Nucera E, Criscuolo M. Treatment of Indolent and Advanced Systemic Mastocytosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2022;14(1):e2022040.
21. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 11.12.2023 zur Änderung der mit dem Beschluss C(2020)6702(final) erteilten bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden „AYVAKYT - Avapritinib“. 2023.
22. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 24.9.2020 über die Erteilung einer bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden "AYVAKYT - Avapritinib" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2020.
23. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 24.3.2022 zur Änderung der mit dem Beschluss C(2021)5663(final) erteilten bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden „AYVAKYT - Avapritinib“. 2022.