

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 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*

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

Stand: 20.12.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
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.....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	41
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	47
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	48
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	49
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	54
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	54
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	62
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	65
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	68
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	69
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	70
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	71
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	71
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	79
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	80
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	80
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	84
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	84
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	84
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	85
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	88

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: SM-Diagnosekriterien der WHO von 2022 .....	19
Tabelle 3-2: Hochrechnung der Anzahl an prävalenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2021 .....	29
Tabelle 3-3: Hochrechnung der Anzahl an inzidenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2021 .....	33
Tabelle 3-4: Hochrechnung der Anzahl an inzidenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2021 (5 Jahre Vorbeobachtungszeitraum).....	35
Tabelle 3-5: Hochrechnung der Zahl der prävalenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Zeitraum 2022 - 2028 .....	38
Tabelle 3-6: Hochrechnung der Zahl der inzidenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Zeitraum 2022 - 2028 .....	39
Tabelle 3-7: Angepasste Hochrechnung der Zahl der inzidenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Zeitraum 2022 - 2028 auf Grundlage einer Sensitivitätsanalyse .....	40
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	41
Tabelle 3-9: Hochrechnung der Anzahl an erwachsenen Patienten mit ISM auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2021 .....	44
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	47
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	55
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	57
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	58
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
Tabelle 3-15: Berechnung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels unter Berücksichtigung gesetzlich vorgeschriebener Rabatte .....	61
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	62
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	63
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	64
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	65

Tabelle 3-20: Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient .....	67
Tabelle 3-21: Empfohlene Dosisreduktionen für AYVAKYT bei Nebenwirkungen.....	72
Tabelle 3-22: Empfohlene Dosisanpassungen für AYVAKYT bei Nebenwirkungen .....	72
Tabelle 3-23: EU-RMP – vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung .....	81
Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	85

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Struktur des KIT-Rezeptors nach Dimerisierung durch SCF-Bindung. Die physiologische Aktivierung führt zur Signaltransduktion über drei zentrale Signalwege. ....	15
Abbildung 3-2: 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. ....	16
Abbildung 3-3: Symptomatik von SM-Patienten.....	17
Abbildung 3-4: Therapieschema der ISM.....	22

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Abs.	Absatz
ADL	engl.: Activities of Daily Living
AdvSM	fortgeschrittene systemische Mastozytose (engl.: advanced systemic mastocytosis)
AHN	assoziierte hämatologische Neoplasie
AIDS	erworbenes Immundefizienzsyndrom
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATP	Adenosintriphosphat
ASM	aggressive systemische Mastozytose (engl.: aggressive systemic mastocytosis)
AST	Aspartat-Aminotransferase
BSC	engl.: Best Supportive Care
B. V.	niederländische Gesellschaft mit beschränkter Haftung (nl.: besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid)
bzw.	beziehungsweise
CLcr	Kreatinin-Clearance
CT	Computertomografie
CTCAE	engl.: Common Terminology Criteria for Adverse Events
d. h.	das heißt
EBM	einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogram
EPAR	European Public Assessment Report
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (engl.: European Medicines Agency)
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EZD	extrazelluläre Domäne
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
H $\alpha$ T	hereditäre Alpha Tryptasämie

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Halbs.	Halbsatz
HIV	humanen Immundefizienz-Virus
HR	Histaminrezeptor
ICD-10-GM-Code	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (engl.: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Version 10 German Modification)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
ISM	indolente systemische Mastozytose (engl.: indolent systemic mastocytosis)
IU	International Unit
JAK-STAT	Januskinase Signaltransduktor und Aktivator der Transkription (engl.: Janus kinase signal transducer and activator of transcription)
JMD	Juxtamembrandomäne
KM	Knochenmark
l	Liter
LSF	Lichtschutzfaktor
M2Q	mindestens zwei Quartale
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (engl.: marketing authorisation holder)
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase (engl.: mitogen-activated protein kinase)
MCAS	Mastzellaktivierungssyndrom (engl.: mast cell activation syndrome)
MCL	Mastzelleukämie (engl.: mast cell leukemia)
µg	Mikrogramm
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomografie
NCI	engl.: National Cancer Institute
ng	Nanogramm
o. n. A.	ohne nähere Angabe
ONG	obere Normgrenze
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PPH	Protonenpumpenhemmer
PSURs	regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (engl.: Periodic Safety Update Reports)
RMP	Risikomanagement-Plan (engl.: Risk Management Plan)
SCF	Stammzellfaktor (engl.: stem cell factor)
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SM	systemische Mastozytose (engl.: systemic mastocytosis)
SM-AHN	systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (engl.: systemic mastocytosis with associated hematologic neoplasm)
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (engl.: Summary of Product Characteristics)
SSM	schwelende systemische Mastozytose (engl.: smouldering systemic mastocytosis)
TK	Tyrosinkinase
TMD	Transmembrandomäne
UE	unerwünschtes Ereignis
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl.: World Health Organization)
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

### 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 (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].

Gemäß § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 11 Halbsatz (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 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].

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 2020 im Rahmen der Vorbereitungen des Nutzendossiers stattgefunden (Beratungsanforderung: 2020-B-097) [5].

*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 der 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 am 24. März 2022 [3] sowie am 11. Dezember 2023 erneut bestätigt [4].

Informationen zum Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV mit dem G-BA beruhen auf der finalen Niederschrift der Beratungsanforderung mit der Vorgangsnummer 2020-B-097 [5].

### 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: 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-097. 2020.

## 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 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 [1]. Bei 80 - 95 % der SM-Patienten ist eine KIT-D816-Mutation (davon > 95 % KIT-D816V) nachweisbar [1]. Die KIT-D816-Mutation führt im Krankheitsgeschehen zu einer dauerhaften Rezeptoraktivierung und dadurch zu einer Hyperaktivierung und Proliferation der Mastzellen. 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]. Durch Pathogene und Allergene kommt es in Patienten mit SM zu einer unkontrollierten Ausschüttung der Mastzell-Mediatoren (wie Histamin, Prostaglandine, Leukotriene und Proteasen) [3], welche im Umkehrschluss verantwortlich für die Entstehung der typischen, wiederkehrenden Symptome wie Urtikaria, Pruritus, Übelkeit, Diarrhoe oder Hypotonie sind und in einzelnen Fällen auch zum Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS) mit lebensbedrohlichen Zuständen wie einem anaphylaktischen Schock führen können [1].

Die SM wird unterschieden in die nicht-fortgeschrittene SM und fortgeschrittene SM (AdvSM) [4, 5]. Die AdvSM ist organinvasiv und hat einen stark negativen Einfluss auf das Überleben der betroffenen Patienten [1]. Die indolente SM (ISM), welche die zugrundeliegende Erkrankung in diesem Dossiers darstellt, wird zu der nicht-fortgeschrittenen SM gezählt, ist weniger organinvasiv und geht nach heutigem Stand mit keiner bzw. einer geminderten Lebenserwartung einher [1, 4, 6]. Avapritinib ist zur Behandlung der ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen und der AdvSM, zugelassen.

**Indolente systemische Mastozytose (ISM)**

Die ISM ist eine seltene und schwer symptomatische Erkrankung mit einer Inzidenz von 0,4 - 0,73 pro 100.000 Einwohnern [7, 8] und einer Prävalenz von 8,24 - 18 pro 100.000 Einwohnern [7, 8]. Die Erkrankung manifestiert sich bei den meisten Patienten zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr [1].

Die ISM wird anhand der aktuellen Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zusammen mit der schwelenden SM (SSM), zu den nicht-fortgeschrittenen Subtypen der SM zugeordnet [5, 9]. Dabei stellt die ISM mit 79 - 90 % der Fälle die am häufigsten vorkommende Variante der SM dar [6, 7, 10, 11].

**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 [12]. 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) [13, 14]. 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].



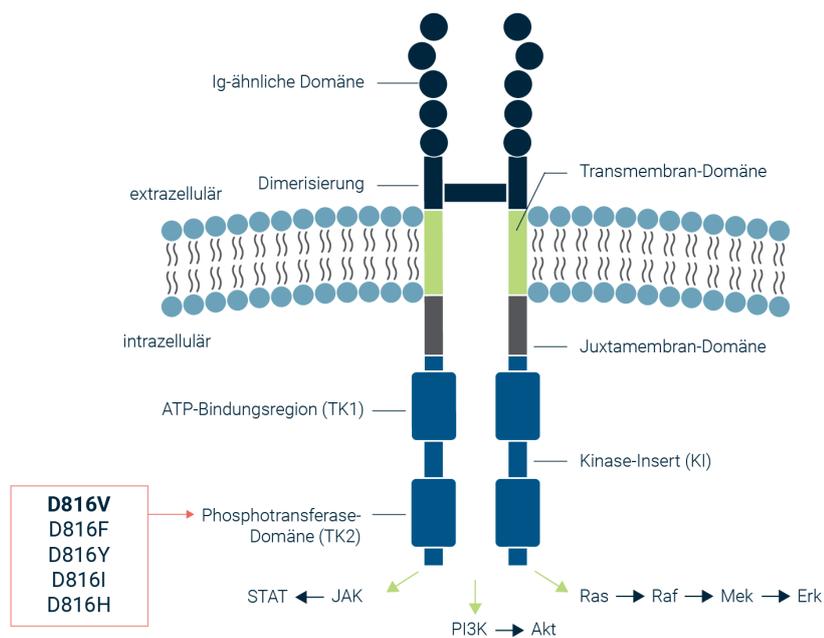


Abbildung 3-2: Durch Mutation im Exon 17 (in > 95 % KIT-D816V-Mutation) kommt es zur Aktivierung der Rezeptorstruktur ohne die Bindung des physiologischen Liganden SCF mit SCF-unabhängiger Signaltransduktion über drei zentrale Signalwege.

Quelle: Verändert nach Gilreath et al. 2019 [15].

Die verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

### ***Symptomatik und Einfluss auf die Lebensqualität***

Die Symptomatik der SM-Patienten ist patientenindividuell unterschiedlich (Abbildung 3-3). Die ISM zeichnet sich zum Großteil durch Symptome aus, die durch die Ausschüttung von Mastzell-Mediatoren wie Histamin, Prostaglandine, Leukotriene und Proteasen ausgelöst werden [3]. Die Freisetzung aus den Mastzellen kann spontan oder durch normale tägliche Aktivitäten ausgelöst werden z. B. Nahrungsmittel, Infektionen, natürliche sowie chemische Gerüche, physikalische Reize (wie Hitze, Kälte, Sonnenlicht, etc.), körperliche Anstrengung, bakterielle Proteine, Gift, Medikamente (wie nichtsteroidale Antirheumatika und allgemeine Anästhetika) sowie Stress [10, 16]. Hierbei können die Auslöser jedoch unvorhersehbar sein. Zudem kann es vorkommen, dass betroffene Patienten auf Auslöser reagieren, auf die sie in der Vergangenheit nicht reagiert haben. Diese Unvorhersehbarkeit sowie die breite Symptomatik führen bei den Patienten zu verstärkter Angst vor dem Eintreten von Symptomen und dadurch zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität [17-20].

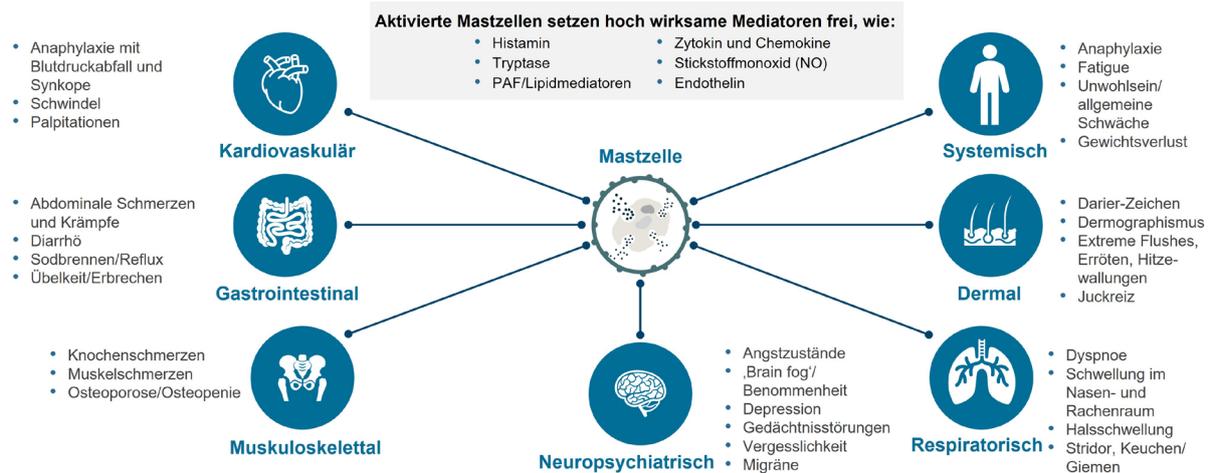


Abbildung 3-3: Symptomatik von SM-Patienten

Quelle: Blueprint Medicines interne Abbildung verändert nach Theoharides et al. 2015 [21], Jennings et al. 2018 [18], Amin et al. 2012 [22], Gülen et al. 2016 [10], Buonomo et al. 2022 [23].

Die verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei ISM-Patienten ist die Haut eines der am stärksten und häufigsten betroffenen Organe [24]. Das klinische Befallsmuster ist hierbei vielfältig und mit variablen Symptomen assoziiert, die von einem Minimalbefall ohne Symptome bis zu einem subtotalen Hautbefall reichen. Es treten ausgeprägte Rötungen, Schwellungen, Hitzewallungen, Juckreiz und teilweise auch Blasenbildungen auf. Des Weiteren kommt es zu generalisierten makulösen oder makulopapulösen, kleinfleckigen Pigmentexanthenen mit positivem Darier-Zeichen [1]. Patienten berichten, dass intensive Hitze und Brennen der Rötungen sowohl Unwohlsein hervorrufen als auch oft den Beginn einer größeren Mastzell-Aktivierungsattacke anzeigen, sodass durch die Rötungen Angstgefühle bei den Patienten ausgelöst werden [18].

Durch Mastzell-Aktivierungsattacken können bei Patienten mit SM schwere, lebensbedrohliche Anaphylaxien auftreten, welche meistens mit IgE-abhängigen Allergien assoziiert sind und häufig durch Hymenopterenengift hervorgerufen werden können [1, 3]. Bei bis zu 33 - 46 % aller ISM-Patienten treten Anaphylaxien auf [18, 25] und werden dabei häufiger bei ISM- als bei AdvSM-Patienten beobachtet [1]. Viele Patienten haben zudem Angst, dass Medikamente oder Wechselwirkungen zwischen diesen, durch die Polypharmazie zur Symptombekämpfung der ISM, eine Anaphylaxie zur Folge haben können [18].

Neben der Symptomatik der Haut kommt es bei Patienten mit ISM vermehrt zu einer Knochenbeteiligung, die zu Osteopenie, Osteoporose und osteoporotischen Sinterungsfrakturen (spontan und traumatisch), vor allem an der Wirbelsäule, führt [1]. Die gemeldete Prävalenz der Osteoporose liegt bei den SM-Patienten zwischen 18 und 31 % [23]. Die Entstehung von Osteoporose wird auch auf die von Mastzellen freigesetzten Zytokine und andere Mediatoren zurückgeführt. Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$ , Interleukin-1 und Interleukin-6 fördern die Osteoklastenaktivität, welche für die Knochenabsorption zuständig sind, und hemmen die Osteoblasten, die für die Knochenregeneration verantwortlich sind.

Darüber hinaus hat Histamin, ein weiterer Mastzell-Mediator, eine stimulierende Wirkung auf Osteoklasten und ihre Vorläuferzellen [23].

Zusätzlich treten bei den Patienten zahlreiche gastrointestinale Symptome, insbesondere Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen und Krämpfe sowie Sodbrennen, auf [1, 23]. Auch leiden die Patienten unter Nahrungsmittelunverträglichkeiten, welche besonders durch den Verzehr von Histamin-haltigen Lebensmitteln hervorgerufen werden können [1]. Das alltägliche Leben der Patienten ist durch die gastrointestinalen Symptome stark beeinträchtigt. Generell berichten Patienten mit Mastozytose, dass sie sich aufgrund ihrer Erkrankung nicht gerne an öffentlichen Orten aufhalten und das Gefühl haben in der Öffentlichkeit beobachtet zu werden [18].

Auch allgemeine Schwäche, Fatigue und Energiemangel sowie Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit und Schlafstörungen sowie Depressionen können bei Patienten mit ISM auftreten [1, 18]. Die genannten Symptome führen zu einer stark verringerten Leistungsfähigkeit der Patienten und haben dadurch einen negativen Einfluss auf soziale Aktivitäten und den Arbeitsalltag, was bei einem Teil der Patienten zur Arbeitsunfähigkeit führt. Zudem befürchten einige Patienten, dass sie von anderen aufgrund ihrer kognitiven Probleme als inkompetent angesehen werden, was bei einem Großteil der Patienten zu einem erheblichen Verlust an Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen bis hin zu Depressionen führen kann [18].

Mehr als 80 % der Patienten mit ISM berichten, dass sie bei der Arbeit oder anderen täglichen Aktivitäten eingeschränkt sind und Schwierigkeiten haben zu arbeiten oder die Schule zu besuchen. Außerdem leben sie in Angst vor Anfällen und Anaphylaxie, was zu einer Isolation der Patienten führt [18]. Kürzlich veröffentlichte Ergebnisse der TouchStone-SM-Patientenbefragung zeigten, dass fast zwei Drittel der Patienten aufgrund von SM-Symptomen vermieden, ihr Zuhause zu verlassen. Bei 66 % der Patienten war die Arbeitsfähigkeit durch Schmerzen aufgrund der Symptome beeinträchtigt, wobei 30 % wegen ihrer Krankheit eine medizinische Behinderung beantragt haben [17]. Diese Ergebnisse werden durch die Ergebnisse der PRISM-Survey gestützt. Hierbei konnte für Patienten in Deutschland gezeigt werden, dass 28 % der Patienten Angst davor hatten, ihr Zuhause zu verlassen, und 77,6 % Schwierigkeiten hatten, sich bei der Arbeit oder Zuhause zu konzentrieren. Zudem berichten ca. 41 % der Patienten, dass ihre Fähigkeit, ihre Arbeit auszuüben, eingeschränkt war. Dies äußerte sich z. B. in einer reduzierten Arbeitszeit, einer krankheitsbedingten Arbeitsunfähigkeit oder in einem frühzeitigen Ruhestand [26]. Die Aufrechterhaltung der Funktionalität, einschließlich sozialer, körperlicher und funktioneller Fähigkeiten, ist für ISM-Patienten mit lebenslangen, chronisch beeinträchtigenden Symptomen ein vorrangiges Anliegen.

### ***Diagnose und Subtypeneinteilung***

Aufgrund des breiten Spektrums an unspezifischen Symptomen bei Patienten mit ISM ist die Diagnosestellung häufig erschwert und wird im Schnitt erst nach 9 Jahren diagnostiziert. [17, 18, 27]. Ungefähr 50 % der Patienten konsolidieren drei bis sechs verschiedene Ärzte für die Diagnose und Therapie der SM [18].

Die Diagnose der SM basiert auf den WHO-Kriterien von 2022 [9], wobei zwischen den in Tabelle 3-1 dargestellten Haupt- und Nebenkriterien unterschieden wird.

Tabelle 3-1: SM-Diagnosekriterien der WHO von 2022

Kriterium	Definition
Hauptkriterium	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nachweis multifokaler, kompakter Infiltrate von <math>\geq 15</math> Mastzellen im Knochenmark oder einem anderen extrakutanen Organ</li> </ul>
Nebenkriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 25</math> % aller Mastzellen sind atypische (Typ I oder Typ II) oder spindelförmige Zellen, die in Knochenmarksschnitten oder anderen extrakutanen Organen nachgewiesen werden</li> <li>Nachweis aktivierender KIT-Punktmutation(en) am Codon 816 oder in anderen kritischen Regionen von KIT im Knochenmark oder in einem anderen extrakutanen Organ</li> <li>Mastzellen im Knochenmark, Blut oder einem anderen extrakutanen Organ exprimieren eines oder mehrere der folgenden Merkmale: CD2 und/oder CD25 und/oder CD30</li> <li>Tryptase-Basiskonzentration im Serum <math>&gt; 20 \mu\text{g/l}</math> (nicht bei Vorliegen einer AHN. Im Falle einer bekannten H<math>\alpha</math>T sollte der Tryptasewert angepasst werden)</li> </ul>
Quelle: modifiziert nach Valent et al. 2021 [5]. Die verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

- ein Hauptkriterium und ein Nebenkriterium
- oder mindestens drei Nebenkriterien

erfüllt sein [1, 5].

Die Analyse von Knochenmarksaspiraten und die Bestimmung des Serum-Trypsasespiegels werden als die beiden wichtigsten diagnostischen Laborparameter für die Diagnosestellung der SM beschrieben [10]. Die KM-Infiltration ist nicht nur das Hauptkriterium der SM, sondern hat auch großen Einfluss auf die Prognose der Patienten, daher ist die histopathologische Bewertung von KM-Biopsien für die Diagnose und Verlaufskontrolle bei Patienten mit SM entscheidend [1]. Das Vorhandensein von Mastzellen kann in KM-Biopsien mit Antikörpern gegen Tryptase, CD25, CD2 und CD117 bestätigt werden [10, 28].

Der Serum-Tryptasespiegel (Normalwert  $< 11,4 \text{ ng/ml}$ ) übersteigt bei den meisten Patienten mit SM  $20 \text{ ng/ml}$  und der Wert korreliert dabei mit der Gesamtbelastung durch die Mastzellen und deren Aktivierung [1, 10]. Die Bestimmung des Serum-Tryptasespiegels wurde zudem als geeigneter Marker für die Bewertung des Ansprechens von zytoreduktiven Medikamenten bei der Behandlung von AdvSM-Patienten beschrieben [28]. Allerdings ist ein erhöhter Tryptasespiegel allein nicht pathognomonisch für SM, da erhöhte Werte auch bei anderen Erkrankungen vorkommen, wie z. B. bei hämatologischen Anomalien und Malignitäten [29].

Die Bestimmung der KIT-D816V-Mutationslast in KM-Aspiraten und peripherem Blut ist neben dem Diagnosekriterium auch ein wichtiger Verlaufparameter für die Prognose der Erkrankung, da eine Verbindung zwischen der Mutationslast in den Mastzellen und der Symptombelastung der Patienten vorliegt [1]. Daher ist die qualitative und quantitative Bestimmung der Mutationslast entscheidend für die Diagnose und das Therapieansprechen [30]. Eine Aufklärung der Ärzte über den Nutzen von genetischen Screenings und ein breiter Zugang zu empfindlichen Screening-Methoden können eine frühere Diagnose und bessere Behandlung von Patienten mit Mastzell-Symptomen bewirken [31].

Nach einer erfolgten SM-Diagnose lässt sich die ISM anhand von verschiedenen Parametern diagnostizieren. Bei der ISM treten keine oder nur eine Organomegalie (B-Finding) und keine Organdysfunktion (C-Finding) auf, was auch den Unterschied zur AdvSM darstellt. Zudem liegen keine Anzeichen/Kriterien für eine Mastzelleukämie (MCL) oder SM mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) vor [5, 32]. In praktisch allen Patienten mit ISM sind Knochenmark (KM)-Infiltrate (zumindest 1 - 30 % KM-Infiltration) zu finden, wobei dies in der Regel eine geringere Knochenmarkinfiltration als bei Patienten mit AdvSM ist. Des Weiteren kommt es bei der ISM häufig zu einer kutanen Manifestation der Erkrankung [1].

### ***Prognostische Faktoren***

Patienten mit diagnostizierter ISM haben nach heutigem Stand keine bzw. eine geminderte Lebenserwartung [1, 4, 6], da keine Organomegalien oder Organdysfunktionen auftreten. Jedoch kann es in seltenen Fällen (5 - 10 %) zu einer Progression kommen, die zu einem fortgeschrittenen SM-Subtyp führt [1]. Das Vorhandensein einer KIT-D816V-Mutation in allen hämatopoetischen Zelllinien und der kontinuierliche Anstieg der Mutationslast konnten als prognostische Werte festgestellt werden, welche auf eine Progression der ISM und somit auf eine verschlechterte Prognose für die betroffenen Patienten hinweist [1, 33]. Auch ein kontinuierlicher Anstieg des Serum-Tryptasespiegels ist ein Frühzeichen für eine Progression der Erkrankung [1, 34]. Des Weiteren wurde das Alter von  $\geq 60$  Jahre sowie die alkalische Phosphatase im Serum  $\geq 100$  U/l als prädiktiv für die Krankheitstransformation und das Überleben der Patienten ermittelt [35].

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Avapritinib 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 [36].

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 von ISM-Patienten**

Die oben beschriebene beeinträchtigende, heterogene Symptomatik bei Patienten mit ISM kann bislang aufgrund von fehlenden wirksamen Therapiemöglichkeiten nur unzureichend behandelt werden. Die ISM zeichnet sich besonders durch eine von Mastzell-Mediatoren hervorgerufene Symptomatik aus, die sich unter anderem in Hautproblemen (z. B. Juckreiz, Rötungen, Schwellungen) manifestiert, aber auch neurokognitive oder gastrointestinale Beschwerden hervorrufen kann. In den meisten Fällen ist eine aktivierende KIT-D816V-Mutation, die eine unkontrollierte Ausschüttung von Mastzell-Mediatoren zur Folge hat, assoziiert. Im klinischen Alltag reichen die Behandlungsmöglichkeiten derzeit von präventiven (Vermeidung von Trigger-Faktoren), über symptomatischen (z. B. Behandlung von Juckreiz oder Diarrhöe) bis hin zu supportiven (z. B. Osteoporosebehandlung) Therapiemaßnahmen [35]. Eine zielgerichtete Therapie ist bisher nicht verfügbar.

Gemäß Leitlinie umfasst der erste Schritt der Behandlung eine prophylaktische Antimediator-Therapie mit Histaminrezeptor (HR)1- und HR2-Blockern (siehe Abbildung 3-4; [1]). HR1-Blocker wirken nachweislich gegen Hautsymptome, Tachykardien und abdominale Schmerzen bei SM-Patienten [10]. Die Tagesdosis kann individuell angepasst werden und besonders in schweren Fällen, z. B. Anaphylaxien, um ein Vielfaches erhöht werden [1]. HR2-Blocker werden hingegen als Basistherapie zur Linderung von gastrointestinalen Symptomen verabreicht. Die Behandlung der besonders bei der ISM auftretenden, Osteoporose hat einen wichtigen Stellenwert bei der Therapie. Grundsätzlich sollte ein Vitamin-D-Mangel der Patienten unbedingt vermieden werden. Daher ist die Gabe von Vitamin-D und bei hohen Dosen auch die zusätzliche Gabe von Vitamin K2 entscheidend [1]. Zudem sollte bei Mastozytose-Patienten frühzeitig mit einer Bisphosphonat-Therapie begonnen werden, um eine manifeste Osteoporose zu verhindern. Die Therapie sollte eingeleitet werden, sobald der T-Score auf  $< -2$  abfällt. Ferner ist eine Bisphosphonat-Therapie beim Auftreten von großen Osteolysen und Osteopenie indiziert [1].

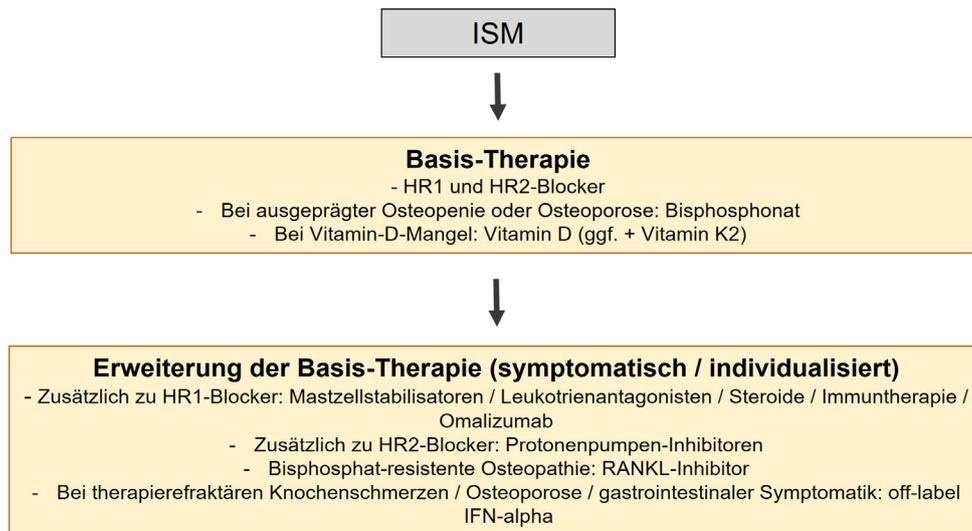


Abbildung 3-4: Therapieschema der ISM

Quelle: Verändert nach DGHO-Leitlinie [1].

Die verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Falls beim Patienten noch andere Symptome auftreten, die sich nicht mit der Basistherapie verbessern, können bei anaphylaktischen Anfällen systemisch verabreichte Glucocorticosteroide helfen, diese sollten aber nicht dauerhaft eingenommen werden [10]. In refraktären Fällen kann auch die off-label Anwendung von Omalizumab erwogen werden [1, 23]. Kommt es zu einer ausgeprägten und/oder resistenten gastrointestinalen Symptomatik kann entweder als Basistherapie die Dosis der HR2-Blocker erhöht oder zusätzlich zum HR2-Blocker ein Protonenpumpenhemmer (PPH) als erweiterte Basistherapie verschrieben werden. Wenn die gastrointestinalen Symptome persistieren, kann ein Mastzellstabilisator (z. B. Cromoglicinsäure) oder lokale Steroide (z. B. Budesonid) in Erwägung gezogen werden. Dies sollte unter Beibehaltung der HR1/HR2 + PPH-Therapie erfolgen [1]. Kommt es zu therapierefraktären konventionell unkontrollierten Knochenschmerzen und Osteoporose kann eine off-label Interferon-alpha Therapie in Betracht gezogen werden. Hierbei sollten die erheblichen Nebenwirkungen (z. B. Autoimmunerkrankungen, Impotenz, schwere Depressionen) bei einer vorherigen Risiko-Nutzen-Analyse mit einbezogen werden [1, 10].

Aufgrund dieser einzig auf die Symptombehandlung ausgerichteten Therapien stehen zurzeit keine wirksamen Therapien zur Verfügung, um die Mastzellen nachhaltig zu reduzieren [37]. Die Belastung durch die Mastzellen lässt sich insbesondere durch Parameter wie der Serum-Tryptasekonzentration, der KIT-D816V-Mutationslast und den Mastzell-Aggregaten im Knochenmark einschätzen. Da die Symptomschwere mit der Belastung durch die Mastzellen zusammenhängt, kann das Ansprechen von Therapien mithilfe dieser Biomarker beurteilt werden [1, 38]. Durch die derzeitigen Therapien wie z. B. das nicht spezifisch für ISM zugelassene Omalizumab konnte bislang keine Reduktion dieser Belastung eindeutig nachgewiesen werden [37, 39, 40].

Mit der Zulassung von Avapritinib ist nun der erste selektive und effektive Wirkstoff verfügbar, der zu einer signifikanten Verbesserung der heterogenen, mittelschweren bis schweren Symptome, bei Patienten im Anwendungsgebiet führen konnte [41]. Auch eine Reduktion oder sogar Normalisierung der Serum-Tryptasekonzentration, der KIT-D816V-Mutationslast und der Mastzell-Aggregate im Knochenmark konnte mit Avapritinib erreicht werden. Die beschriebenen Punkte veranschaulichen, dass Avapritinib möglicherweise einen krankheitsmodifizierenden Effekt hat, was mit vorangegangenen symptomatischen Therapien nicht erreicht wurde.

Aufgrund der fehlenden zielgerichteten, medikamentösen Therapien zur Behandlung der ISM sowie der limitierten Therapiemöglichkeiten, insbesondere bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Symptomen, besteht nach wie vor ein hoher therapeutischer Bedarf an einem wirksamen, selektiven Wirkstoff gegen die KIT-D816V-Mutation für Patienten mit ISM.

### **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 [15, 42]. 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 eine Verbesserung der durch Mastzell-Mediatoren hervorgerufenen mittelschweren bis schweren Symptomatik bei Patienten im Anwendungsgebiet. Durch die deutliche Symptomreduktion wird insbesondere die stark beeinträchtigte Lebensqualität der Patienten wiederhergestellt, die nicht erfolgreich mit vorangegangenen symptomatischen Therapien verbessert werden konnte.

### 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 Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Die SM zählt zu den seltenen Erkrankungen, weswegen nur wenige Daten bezüglich der Epidemiologie vorhanden sind. Es lassen sich keine Daten zur Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebietes anhand einer orientierenden Literaturrecherche identifizieren. Im Folgenden werden zunächst die identifizierten Publikationen zur Prävalenz und Inzidenz der SM und ISM kurz zusammengefasst.

In einer 2014 veröffentlichten dänischen landesweiten Kohortenstudie für den Zeitraum von 1997 bis 2010 von Cohen et al. wurde die Inzidenz der SM auf 0,89 pro 100.000 Einwohner und die Prävalenz auf 9,59 pro 100.000 Einwohner geschätzt [7]. In einer weiteren dänischen bevölkerungsbezogenen Kohortenstudie von Kibsgaard et al. wurden aus dem dänischen nationalen Gesundheitsregister 1461 Patienten mit Mastozytose (von 1977 bis 2014) identifiziert und daraus eine Inzidenz der SM von 1,1 pro 100.000 Einwohner errechnet [8]. Bei der Interpretation der Daten muss jedoch beachtet werden, dass in beiden Studien nur Personen über 15 Jahre einbezogen wurden. In einer neueren italienischen Kohortenstudie von Zanotti et al. von 2021 wurde die Epidemiologie der SM über einen 15-jährigen Zeitraum in der Verona Provinz und Veneto Region analysiert [43]. Hierbei wurde in der Veneto Region die Prävalenz der SM auf 10,2 pro 100.000 Einwohnern geschätzt. Im Gegensatz dazu war in der Verona Provinz die Prävalenz mit 17,2 von 100.000 Einwohner und einer Inzidenz von 1,09 pro 100.000 Einwohner deutlich höher. Der aktuelle Orphanet-Report gibt die Inzidenz für die SM mit 0,6 pro 100.000 Einwohner und die Prävalenz mit 11,3 pro 100.000 Einwohner an [44]. Ähnliche Werte wurden auch in der 2022 veröffentlichten retrospektiven Studie von Ungerstedt et al. ermittelt, in der der klinische Verlauf und die Verbreitung der SM im Großraum Stockholm für einen Zeitraum von 15 Jahren analysiert wurde [45]. Hierbei wurde eine geschätzte Inzidenz von 0,77 pro 100.000 Einwohner und eine Prävalenz von 10,6 pro 100.000 Einwohner für die SM bestimmt.

Die Prävalenz und Inzidenz der ISM wurde ebenfalls in der Studie von Cohen et al. untersucht. Dabei lag die Inzidenz bei 0,73 pro 100.000 Einwohner und die Prävalenz bei 8,24 pro 100.000 Einwohner [7]. Auch Kibsgaard et al. haben in ihrer Studie die ISM näher untersucht und dabei die Inzidenz auf 0,4 pro 100.000 Einwohner geschätzt [8]. Die Prävalenz war in dieser Studie mit 18 pro 100.000 Einwohner deutlich höher angegeben als bei Cohen et al.. Eine niederländische Studie von 2013 hat eine Prävalenz für alle nicht-fortgeschrittenen SM-Subtypen (ISM und SSM zusammen) von 13 pro 100.000 Einwohner ermittelt [46].

### **Zielsetzung**

Zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation werden im Folgenden zwei Herleitungsschritte durchgeführt und beschrieben.

- 1. Herleitungsschritt: Zur Bestimmung der erwachsenen Patienten mit ISM wurden die Prävalenz und Inzidenz in Deutschland und der GKV mithilfe einer Krankenkassendatenanalyse ermittelt.
- 2. Herleitungsschritt: Zur Bestimmung der Zielpopulation wurde auf Grundlage des 1. Herleitungsschrittes und anhand von Expertenmeinungen hiernach die Anzahl an Patienten mit ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, in der GKV identifiziert.

#### **1. Herleitungsschritt (Krankenkassendatenanalyse)**

Im vorliegenden Dossier wurde eine unterstützende Datenanalyse durchgeführt, um die neuesten epidemiologischen Daten zur Prävalenz und Inzidenz mit SM in Deutschland bereitzustellen und die Anzahl an erwachsenen Patienten mit ISM zu quantifizieren. Darüber hinaus enthält die Analyse eine Prognose für die Entwicklung der Patientenzahlen in den kommenden Jahren [47, 48].

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 Routinedaten von mehr als 50 verschiedenen Krankenkassen in Deutschland (das umfasst mehr als die Hälfte aller Krankenversicherungen in Deutschland). 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).

Diese vier Millionen Versicherten repräsentieren etwa einen Anteil von 4,8 % der deutschen Gesamtbevölkerung [49] und ca. 5,5 % der deutschen GKV-Versicherten [50]. 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 2016 bis zum 31. Dezember 2021 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 2021 hochgerechnet [47, 48].

Für die Trendanalyse wurde die mittlere Prävalenz und Inzidenz pro 100.000 Einwohner der letzten verfügbaren Jahre in der InGef-Forschungsdatenbank unter Berücksichtigung der jeweiligen Vorbeobachtungszeit (2018 - 2021) berechnet und mit den jeweiligen prognostizierten deutschen Bevölkerungszahlen für die Jahre 2022 bis 2028 multipliziert [47].

Die spezifischen Ziele dieser Studie waren [47]:

- Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz von SM für das Jahr 2021 in der InGef-Forschungsdatenbank und Hochrechnung der Ergebnisse auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die deutsche GKV-Bevölkerung
- Abschätzung der Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz von SM innerhalb der nächsten sieben Jahre (2022 - 2028)
- Schätzung der Anzahl an erwachsenen ISM-Patienten für das Jahr 2021 in der InGef-Forschungsdatenbank und Hochrechnung der Ergebnisse auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die deutsche GKV-Bevölkerung
- Bestimmung der Alters- und Geschlechtsverteilung der identifizierten Patienten

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 2021 sowie dazugehöriger Herleitung) sowie der administrativen 1-Jahres-Inzidenz der Patienten mit SM (Hauptanalyse inklusive der Hochrechnung der Anzahl an inzidenten Patienten mit SM auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2021 sowie dazugehöriger Herleitung) und der administrativen 5-Jahres-Inzidenz der Patienten mit SM (Sensitivitätsanalyse inklusive der Hochrechnung der Anzahl an inzidenten Patienten mit SM auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2021 sowie dazugehöriger Herleitung).

Darauffolgend 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 erwachsenen Patienten mit ISM präsentiert und im Anschluss die Anzahl an erwachsenen Patienten mit ISM dargestellt (Hochrechnung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2021 sowie dazugehöriger Herleitung). In dem darauffolgenden zweiten Herleitungsschritt wird die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation ermittelt und dargestellt.

### ***Datenanalyse zur Erfassung der Patienten mit SM***

#### *Administrative 1-Jahres-Prävalenz*

Für die Berechnung der administrativen **1-Jahres-Prävalenz** von SM im Jahr 2021 wurden die folgenden Auswahlsschritte durchgeführt:

##### *Auswahlschritt 1:*

Es wurden alle Personen in der InGef-Forschungsdatenbank, die zwischen dem 1. Januar 2019 und dem 31. Dezember 2021 kontinuierlich beobachtbar waren (einschließlich der Patienten, die in dem jeweiligen Zeitrahmen geboren wurden oder im Jahr 2021 verstorben sind), identifiziert. Diese Patientenstichprobe diente als zugrunde liegende Analysestichprobe für die folgenden Analyseschritte.

##### *Auswahlschritt 2:*

Identifiziert wurden alle Patienten des Auswahlschrittes 1 mit mindestens einem der folgenden ICD-10-GM-Diagnosecode für SM im stationären (Haupt- oder Nebendiagnose) und/oder ambulanten Sektor (verifizierte Diagnose, Zusatzkennzeichen Diagnosesicherheit „G“) im Zeitraum vom 01. Januar 2021 bis 31. Dezember 2021:

- C94.3 Mastzellenleukämie (MCL)
- C96.2 Bösartiger Mastzelltumor (aggressive systemische Mastozytose (ASM))
- D47.0 Histiocyten- oder Mastzelltumor unsicheren oder unbekanntes Verhaltens (ISM/ Mastozytom o. n. A./ Mastzelltumor o. n. A./ systemische Mastozytose, assoziiert mit klonaler hämatologischer Nicht-Mastzell-Krankheit (SM-AHNMD))

Die ermittelten Patienten wurden als **prävalente SM-Patienten im Jahr 2021** eingestuft [47].

#### *Administrative 1-Jahres-Inzidenz (Hauptanalyse)*

Für die Berechnung der administrativen **1-Jahres-Inzidenz** von SM im Jahr 2021 wurden die folgenden Auswahlsschritte durchgeführt:

Auswahlschritt 1:

Es wurden alle Personen in der InGef-Forschungsdatenbank, die zwischen dem 1. Januar 2019 und dem 31. Dezember 2021 kontinuierlich beobachtbar waren (einschließlich der Patienten, die in dem jeweiligen Zeitrahmen geboren wurden oder im Jahr 2021 verstorben sind), identifiziert. Diese Patientenstichprobe diente als zugrunde liegende Analysestichprobe für die folgenden Analyseschritte.

Auswahlschritt 2:

Identifiziert wurden alle Patienten des Auswahlschrittes 1 mit mindestens einem der folgenden ICD-10-GM-Diagnosecode für SM im stationären (Haupt- oder Nebendiagnose) und/oder ambulanten Sektor (verifizierte Diagnose, Zusatzkennzeichen Diagnosesicherheit „G“) im Zeitraum vom 01. Januar 2021 bis 31. Dezember 2021:

- C94.3 Mastzellenleukämie (MCL)
- C96.2 Bösartiger Mastzelltumor (ASM)
- D47.0 Histozyten- oder Mastzelltumor unsicheren oder unbekanntes Verhaltens (ISM/ Mastrozytom o. n. A./ Mastzelltumor o. n. A./ SM-AHNMD)

Davon wurden Patienten ohne SM-Diagnose im Vorbeobachtungszeitraum von zwei Jahren (2019 und 2020) identifiziert und als **inzidente SM-Patienten im Jahr 2021** angegeben [47].

Administrative 1-Jahres-Inzidenz (Sensitivitätsanalyse)Auswahlschritt 1:

Es wurden alle Personen aus der InGef-Forschungsdatenbank identifiziert, die vom 1. Januar 2016 bis zum 31. Dezember 2021 durchgehend beobachtbar waren (einschließlich der Patienten, die zwischen 2016 und 2021 geboren wurden oder im Jahr 2021 verstorben sind). Diese Patientenstichprobe diente als zugrunde liegende Analysestichprobe für die folgenden Analyseschritte.

Auswahlschritt 2:

Identifiziert wurden alle Patienten des Auswahlschrittes 1 mit mindestens einem der folgenden ICD-10-GM-Diagnosecode für SM im stationären (Haupt- oder Nebendiagnose) und/oder ambulanten Sektor (verifizierte Diagnose, Zusatzkennzeichen Diagnosesicherheit „G“) im Zeitraum vom 01. Januar 2021 bis 31. Dezember 2021:

- C94.3 Mastzellenleukämie (MCL)
- C96.2 Bösartiger Mastzelltumor (ASM)
- D47.0 Histozyten- oder Mastzelltumor unsicheren oder unbekanntes Verhaltens (ISM/ Mastrozytom o. n. A./ Mastzelltumor o. n. A./ SM-AHNMD)

Davon wurden Patienten ohne SM-Diagnose im Vorbeobachtungszeitraum von fünf Jahren (2016 und 2020) identifiziert und als **inzidente SM-Patienten im Jahr 2021** angegeben [47].

**Bestimmung der Anzahl an Patienten pro 100.000 Einwohner***Administrative 1-Jahres-Prävalenz der Patienten mit SM*

Im Zeitraum vom 1. Januar 2019 bis zum 31. Dezember 2021 waren 3.535.799 Personen in der InGef-Forschungsdatenbank kontinuierlich beobachtbar (einschließlich der Patienten, die in dem jeweiligen Zeitraum geboren wurden oder im Jahr 2021 verstorben sind). Die Analysestichprobe umfasste somit 3.535.799 Personen [47, 48].

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 2021 und dem 31. Dezember 2021 identifiziert und als prävalent spezifiziert, was insgesamt für 442 Patienten zutraf. Die administrative 1-Jahres-Prävalenzrate pro 100.000 Einwohner beträgt 12,50 Patienten. Mehr als die Hälfte der in der InGef-Forschungsdatenbank erhobenen prävalenten SM-Patienten waren weiblich (56,56 % weibliche und 43,44 % männliche Patienten). Das Durchschnittsalter der prävalenten SM-Patienten betrug 44,22 Jahre (Standardabweichung (SD): 25,40 Jahre; Median: 50 Jahre). Im Durchschnitt waren die weiblichen Patienten 10,50 Jahre älter als die männlichen Patienten (48,78 Jahre vs. 38,28 Jahre). Der jüngste prävalente Patient war ein Jahr alt, während der älteste 92 Jahre alt war. Die Verteilung nach Altersgruppen zeigt, dass fast ein Viertel der SM-Patienten (23,30 %) unter 18 Jahre alt war. Unter den erwachsenen SM-Patienten machte die Altersgruppe 50 - 59 Jahre den größten Anteil aus (17,87 %). Patienten im Alter von 40 - 69 Jahren machten fast die Hälfte (47,74 %) aller prävalenten SM-Fälle aus [47, 48].

Hochrechnung der Anzahl an prävalenten Patienten mit SM auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2021

Die Anzahl der prävalenten SM-Patienten im Jahr 2021 bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung sowie die GKV-Versicherten ist in Tabelle 3-2 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 2021 hochgerechnet. Im Dossier werden gerundete Zahlen dargestellt.

Tabelle 3-2: Hochrechnung der Anzahl an prävalenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2021

Population	Anzahl (N) Gesamtbevölkerung <sup>a</sup> [95 %-KI]	Anzahl pro 100.000 [95 %-KI]
<b>Deutsche Gesamtbevölkerung</b>		
0 - 17 Jahre	2.425 [1.979 - 2.941]	2,91 [2,38 - 3,53]
18 - 29 Jahre	400 [233 - 641]	0,48 [0,28 - 0,77]
30 - 39 Jahre	965 [693 - 1.309]	1,16 [0,83 - 1,57]
40 - 49 Jahre	1.389 [1.057 - 1.792]	1,67 [1,27 - 2,15]
50 - 59 Jahre	1.860 [1.472 - 2.318]	2,23 [1,77 - 2,78]
60 - 69 Jahre	1.719 [1.347 - 2.161]	2,06 [1,62 - 2,60]

<b>Population</b>	<b>Anzahl (N) Gesamtbevölkerung<sup>a</sup> [95 %-KI]</b>	<b>Anzahl pro 100.000 [95 %-KI]</b>
70 - 79 Jahre	989 [713 - 1.336]	1,19 [0,86 - 1,61]
≥ 80 Jahre	659 [438 - 953]	0,79 [0,53 - 1,14]
männlich	4.520 [3.903 - 5.206]	5,43 [4,69 - 6,25]
weiblich	5.885 [5.178 - 6.662]	7,07 [6,22 - 8,00]
Gesamt	10.405 [9.458 - 11.422]	12,50 [11,36 - 13,72]
<b>GKV-Versicherte</b>		
0 - 17 Jahre	2.135 [1.743 - 2.589]	2,91 [2,38 - 3,53]
18 - 29 Jahre	352 [205 - 564]	0,48 [0,28 - 0,77]
30 - 39 Jahre	850 [610 - 1.153]	1,16 [0,83 - 1,57]
40 - 49 Jahre	1.223 [931 - 1.578]	1,67 [1,27 - 2,15]
50 - 59 Jahre	1.638 [1.297 - 2.041]	2,23 [1,77 - 2,78]
60 - 69 Jahre	1.513 [1.186 - 1.903]	2,06 [1,62 - 2,60]
70 - 79 Jahre	871 [627 - 1.177]	1,19 [0,86 - 1,61]
≥ 80 Jahre	580 [386 - 839]	0,79 [0,53 - 1,14]
männlich	3.980 [3.437 - 4.585]	5,43 [4,69 - 6,25]
weiblich	5.182 [4.560 - 5.866]	7,07 [6,22 - 8,00]
Gesamt	9.162 [8.328 - 10.058]	12,50 [11,36 - 13,72]
<p>a: Hochrechnung basierend auf 3.535.799 Patienten, die zwischen dem 1. Januar 2019 und dem 31. Dezember 2021 kontinuierlich beobachtbar waren (einschließlich Patienten, die in dem jeweiligen Zeitraum geboren wurden oder im Jahr 2021 verstorben sind), 83.237.124 Individuen in der deutschen Gesamtbevölkerung zum 31.12.2021 und 73.294.342 GKV-Versicherten im Jahr 2021. Quelle: GKV-Routinedatenanalyse [47, 48], Statistisches Bundesamt [49], Bundesministerium für Gesundheit [51]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Die Hochrechnung der Prävalenz von SM auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2021 ergab 10.405 [95 %-KI: 9.458 - 11.422] prävalente SM-Patienten mit mehr weiblichen als männlichen Patienten (5.885 vs. 4.520 Patienten). 10.405 Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung entsprechen einer Rate von 12,50 Patienten pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-2) [47, 48].

Die Hochrechnung der Prävalenz von SM auf die deutsche GKV-Population für das Jahr 2021 ergab 9.162 [95 %-KI: 8.328 - 10.058] prävalente SM-Patienten mit mehr weiblichen als männlichen Patienten (5.182 vs. 3.980 Patienten). 9.162 Patienten in der deutschen GKV-Population entsprechen einer Rate von 12,50 Patienten pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-2) [47, 48].

Herleitung der Hochrechnung der Anzahl an prävalenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2021

Die Anzahl an prävalenten SM-Patienten aus der InGef-Forschungsdatenbank (442 Patienten) wurde auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2021 hochgerechnet. Die zugrundeliegende Stichprobe aus der InGef-Forschungsdatenbank ist bereits gemäß des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) [52] an die Alters- und Geschlechtsverteilung der deutschen Bevölkerung angepasst. Daher waren keine weiteren Anpassungsschritte notwendig [47]. Im Folgenden werden die Rechenschritte der Hochrechnung beschrieben.

Die zugrundeliegende Analytestichprobe in der InGef-Forschungsdatenbank umfasste 3.535.799 Personen, die zwischen dem 1. Januar 2019 und dem 31. Dezember 2021 kontinuierlich beobachtbar waren (einschließlich Patienten, die in dem jeweiligen Zeitraum geboren wurden oder im Jahr 2021 verstorben sind). Die zugrunde liegende deutsche Bevölkerung umfasste 83.237.124 Einwohner zum 31. Dezember 2021 [49]. Folgende Formel wurde angewendet:

$$\frac{\text{prävalente Patienten mit SM in 2021}}{\text{Stichprobe in der InGef – Forschungsdatenbank}} \times \text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2021}$$

$$\frac{442}{3.535.799} \times 83.237.124 = \mathbf{10.405}$$

Um die Prävalenz von SM pro 100.000 Einwohner zu bestimmen, wurden die prävalenten SM-Patienten im Jahr 2021 ins Verhältnis zu allen Personen in der InGef-Forschungsdatenbank gesetzt, die zwischen dem 1. Januar 2019 und dem 31. Dezember 2021 kontinuierlich beobachtbar waren (einschließlich der Patienten, die in dem jeweiligen Zeitraum geboren wurden oder im Jahr 2021 verstorben sind). Zur Berechnung der Prävalenz pro 100.000 Einwohner wurde die folgende Formel verwendet:

$$\frac{\text{prävalente Patienten mit SM in 2021}}{\text{Stichprobe in der InGef – Forschungsdatenbank}} \times 100.000$$

$$\frac{442}{3.535.799} \times 100.000 = \mathbf{12,50}$$

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 2021 betrug die Gesamtzahl der GKV-Versicherten 73.294.342 [51]. Die Berechnung erfolgte mit Hilfe folgender Formel:

$$\frac{\text{prävalente Patienten mit SM in 2021}}{\text{Stichprobe in der InGef – Forschungsdatenbank}} \times \text{Gesamtzahl GKV Versicherte in 2021}$$

$$\frac{442}{3.535.799} \times 73.294.342 = \mathbf{9.162}$$

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 [53]. Für die technische Durchführung wurde Microsoft Excel für Office 365 MSO 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 2019 bis zum 31. Dezember 2021 waren 3.535.799 Personen in der InGef-Forschungsdatenbank kontinuierlich beobachtbar (einschließlich der Patienten, die in dem jeweiligen Zeitraum geboren wurden oder im Jahr 2021 verstorben sind). Die Analytestichprobe umfasste somit 3.535.799 Personen [47, 48].

In einem weiteren Schritt wurden Patienten mit mindestens einem ICD-10-GM-Diagnosecode C94.3 oder C96.2 oder D47.0 zwischen dem 1. Januar 2021 und dem 31. Dezember 2021 und keiner Diagnose von C94.3 oder C96.2 oder D47.0 vom 01. Januar 2019 bis 31. Dezember 2020 (Vorbeobachtungszeitraum: 2 Jahre) im stationären (Haupt- oder Nebendiagnose) oder ambulanten Sektor (verifizierte Diagnose) identifiziert und als Inzidenz angegeben, was zu 173 inzidenten SM-Patienten führte. Die administrative 1-Jahres-Inzidenzrate betrug 4,89 [95%-KI: 4,19 - 5,68] SM-Patienten pro 100.000 Einwohner. Bezüglich der Alters- und Geschlechtsverteilung der inzidenten Patienten mit SM im Jahr 2021 waren mehr als Hälfte der SM-Patienten weiblich (60,12 % weibliche und 39,88 % männliche Patienten). Das Durchschnittsalter der inzidenten SM-Patienten betrug 44,17 Jahre (SD: 24,29 Jahre; Median: 49 Jahre). Im Durchschnitt waren die weiblichen Patienten 12,32 Jahre älter als die männlichen (49,09 Jahre vs. 36,77 Jahre). Der jüngste Patient war ein Jahr alt, während der älteste 91 Jahre alt war. Die Verteilung nach Altersgruppen zeigt, dass fast ein Fünftel der SM-Patienten (19,65 %) unter 18 Jahre alt war. Unter den erwachsenen SM-Patienten machte die Altersgruppe 50 - 59 Jahre den größten Anteil aus (21,97 %). Patienten im Alter von 40 - 69 Jahren machten fast die Hälfte (51,45 %) aller inzidenten SM-Fälle aus [47, 48].

#### *Sensitivitätsanalyse für die administrative 1-Jahres-Inzidenz der Patienten mit SM*

Im Zeitraum vom 1. Januar 2016 bis zum 31. Dezember 2021 waren 3.210.188 Personen in der InGef-Forschungsdatenbank kontinuierlich beobachtbar (einschließlich der Patienten, die in dem jeweiligen Zeitraum geboren wurden oder im Jahr 2021 verstorben sind). Die Analytestichprobe umfasste somit 3.210.188 Personen [47, 48].

In einem weiteren Schritt wurden Patienten mit mindestens einem ICD-10-GM-Diagnosecode C94.3 oder C96.2 oder D47.0 zwischen dem 1. Januar 2021 und dem 31. Dezember 2021 und keiner Diagnose von C94.3 oder C96.2 oder D47.0 vom 01. Januar 2016 bis 31. Dezember 2020 (Vorbeobachtungszeitraum: 5 Jahre) im stationären (Haupt- oder Nebendiagnose) oder ambulanten Sektor (verifizierte Diagnose) identifiziert und als Inzidenz angegeben, was zu 135 inzidenten SM-Patienten führte. Die administrative 1-Jahres-Inzidenzrate betrug 4,21 SM-Patienten pro 100.000 Einwohner. Bezüglich der Alters- und Geschlechtsverteilung der inzidenten Patienten mit SM im Jahr 2021 waren mehr als Hälfte der SM-Patienten weiblich (63,70 % weibliche und 36,30 % männliche Patienten). Das Durchschnittsalter der inzidenten SM-Patienten betrug 47,09 Jahre (SD: 23,10 Jahre; Median: 50 Jahre). Im Durchschnitt waren die weiblichen Patienten 8,60 Jahre älter als die männlichen (50,21 Jahre vs. 41,61 Jahre). Der jüngste Patient, war ein Jahr alt, während der älteste 91 Jahre alt war. Die Verteilung nach Altersgruppen zeigt, dass fast 14,81 % der SM-Patienten Kinder waren [47, 48].

Hochrechnung der Anzahl an inzidenten Patienten mit SM auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2021

Hauptanalyse

Die Anzahl der inzidenten SM-Patienten im Jahr 2021 für die deutsche Gesamtbevölkerung sowie die GKV-Versicherten ist in Tabelle 3-3 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 2021 hochgerechnet. Im Dossier werden gerundete Zahlen dargestellt.

Tabelle 3-3: Hochrechnung der Anzahl an inzidenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2021

Population	Anzahl (N) Gesamtbevölkerung <sup>a</sup> [95 %-KI]	Anzahl pro 100.000 [95 %-KI]
<b>Deutsche Gesamtbevölkerung</b>		
0 - 17 Jahre	800 [554 - 1.118]	0,96 [0,67 - 1,34]
18 - 29 Jahre	212 [97 - 402]	0,25 [0,12 - 0,48]
30 - 39 Jahre	447 [269 - 698]	0,54 [0,32 - 0,84]
40 - 49 Jahre	589 [381 - 869]	0,71 [0,46 - 1,04]
50 - 59 Jahre	895 [633 - 1.228]	1,07 [0,76 - 1,48]
60 - 69 Jahre	612 [400 - 897]	0,74 [0,48 - 1,08]
70 - 79 Jahre	330 [180 - 553]	0,40 [0,22 - 0,66]
≥ 80 Jahre	188 [81 - 371]	0,23 [0,10 - 0,45]
männlich	1.624 [1.264 - 2.056]	1,95 [1,52 - 2,47]
weiblich	2.448 [2.000 - 2.967]	2,94 [2,40 - 3,56]
Gesamt	4.073 [3.488 - 4.727]	4,89 [4,19 - 5,68]

Population	Anzahl (N) Gesamtbevölkerung <sup>a</sup> [95 %-KI]	Anzahl pro 100.000 [95 %-KI]
<b>GKV-Versicherte</b>		
0 - 17 Jahre	705 [488 - 985]	0,96 [0,67 - 1,34]
18 - 29 Jahre	187 [85 - 354]	0,25 [0,12 - 0,48]
30 - 39 Jahre	394 [237 - 615]	0,54 [0,32 - 0,84]
40 - 49 Jahre	518 [335 - 765]	0,71 [0,46 - 1,04]
50 - 59 Jahre	788 [557 - 1.081]	1,07 [0,76 - 1,48]
60 - 69 Jahre	539 [352 - 790]	0,74 [0,48 - 1,08]
70 - 79 Jahre	290 [159 - 487]	0,40 [0,22 - 0,66]
≥ 80 Jahre	166 [72 - 327]	0,23 [0,10 - 0,45]
männlich	1.430 [1.113 - 1.810]	1,95 [1,52 - 2,47]
weiblich	2.156 [1.761 - 2.612]	2,94 [2,40 - 3,56]
Gesamt	3.586 [3.072 - 4.162]	4,89 [4,19 - 5,68]
<p>a: Hochrechnung basierend auf 3.535.799 Patienten, die zwischen dem 1. Januar 2019 und dem 31. Dezember 2021 kontinuierlich beobachtbar waren (einschließlich Patienten, die in dem jeweiligen Zeitraum geboren wurden oder im Jahr 2021 verstorben sind), 83.237.124 Individuen in der deutschen Gesamtbevölkerung zum 31.12.2021 und 73.294.342 GKV-Versicherten im Jahr 2021. Quelle: GKV-Routinedatenanalyse [47, 48], Statistisches Bundesamt [49], Bundesministerium für Gesundheit [51]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Die Hochrechnung der Inzidenz von SM auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2021 ergab 4.073 [95 %-KI: 3.488 - 4.727] inzidente SM-Patienten mit mehr weiblichen als männlichen Patienten (2.448 vs. 1.624 Patienten). 4.073 Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung entsprechen einer Rate von 4,89 Patienten pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-3) [47, 48].

Die hochgerechneten Ergebnisse der inzidenten SM-Patienten in der deutschen GKV-Population ergaben, dass im Jahr 2021 3.586 [95 %-KI: 3.072 – 4.162] inzidente SM-Patienten mit mehr weiblichen als männlichen Patienten (2.156 vs. 1.430 Patienten) in der GKV versichert waren. 3.586 Patienten in der deutschen GKV-Population entsprechen einer Rate von 4,89 Patienten pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-3) [47, 48].

### Sensitivitätsanalyse

Die Anzahl der inzidenten SM-Patienten im Jahr 2021 für 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 inzidenten SM-Patienten wurde auf die deutsche Gesamtbevölkerung bzw. die GKV-Versicherten im Jahr 2021 hochgerechnet. Im Dossier werden gerundete Zahlen dargestellt.

Tabelle 3-4: Hochrechnung der Anzahl an inzidenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2021 (5 Jahre Vorbeobachtungszeitraum)

Population	Anzahl (N) Gesamtbevölkerung <sup>a</sup> [95 %-KI]	Anzahl pro 100.000 [95 %-KI]
<b>Deutsche Gesamtbevölkerung</b>		
0 - 17 Jahre	519 [317 - 801]	0,62 [0,38 - 0,96]
≥ 18 Jahre	2.982 [2.462 - 3.579]	3,58 [2,96 - 4,30]
männlich	1.271 [940 - 1.680]	1,53 [1,13 - 2,02]
weiblich	2.230 [1.784 - 2.754]	2,68 [2,14 - 3,31]
Gesamt	3.500 [2.935 - 4.143]	4,21 [3,53 - 4,98]
<b>GKV-Versicherte</b>		
0 - 17 Jahre	457 [279 - 705]	0,62 [0,38 - 0,96]
≥ 18 Jahre	2.626 [2.168 - 3.152]	3,58 [2,96 - 4,30]
männlich	1.119 [828 - 1.479]	1,53 [1,13 - 2,02]
weiblich	1.964 [1.571 - 2.425]	2,68 [2,14 - 3,31]
Gesamt	3.082 [2.584 - 3.648]	4,21 [3,53 - 4,98]
<p>a: Hochrechnung basierend auf 3.210.188 Patienten, die zwischen dem 1. Januar 2016 und dem 31. Dezember 2021 kontinuierlich beobachtbar waren (einschließlich Patienten, die zwischen 2016 und 2021 geboren wurden oder im Jahr 2021 verstorben sind), 83.237.124 Individuen in der deutschen Gesamtbevölkerung zum 31.12.2021 und 73.294.342 GKV-Versicherten im Jahr 2021. Quelle: GKV-Routinedatenanalyse [47, 48], Statistisches Bundesamt [49], Bundesministerium für Gesundheit [51]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Die Hochrechnung der Inzidenz von SM auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2021 ergab 3.500 [95 %-KI: 2.935 - 4.143] inzidente SM-Patienten mit mehr weiblichen als männlichen Patienten (2.230 vs. 1.271 Patienten). 3.500 Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung entsprechen einer Rate von 4,21 Patienten pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-4) [47, 48].

Die hochgerechneten Ergebnisse der inzidenten SM-Patienten in der deutschen GKV-Population ergaben, dass im Jahr 2021 3.082 [95 %-KI: 2.584 - 3.648] inzidente SM-Patienten mit mehr weiblichen als männlichen Patienten (1.964 vs. 1.119 Patienten) in der GKV versichert waren. 3.082 Patienten in der deutschen GKV-Population entsprechen einer Rate von 4,21 Patienten pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-4) [47, 48].

### Herleitung der Hochrechnung der Anzahl an inzidenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2021

Die Herleitung der Hochrechnung der Anzahl an inzidenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2021 sowie die entsprechende Sensitivitätsanalyse entsprechen im Aufgriff der Herleitung der Hochrechnung der Anzahl an prävalenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2021. 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 2021*“ 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 [47].

Die geschätzte SM-Prävalenz für das Jahr 2021 lag in unserer Studie bei 12,50 pro 100.000 Einwohner, mit einer durchschnittlichen Prävalenz von 11,45 pro 100.000 Einwohner zwischen 2018 und 2021. Betrachtet man nur Patienten  $\geq 18$  Jahre, sinkt die SM-Prävalenz auf 9,59 pro 100.000 Personen. In einer der am häufigsten zitierten Veröffentlichungen von Cohen et al. 2014, in der die Daten für Individuen  $\geq 15$  Jahre von 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 [7]. In einer italienischen Studie von Zanotti et al. 2021 lag die berechnete Prävalenz der SM in der erwachsenen Bevölkerung zwischen 10,2 und 17,2 pro 100.000 Einwohner [43]. In der retrospektiven schwedischen Studie von Ungerstedt et al. 2022 lag die Prävalenz von erwachsenen Patienten (im Alter von  $\geq 18$  Jahren) mit SM zwischen 2006 und 2020 bei 10,6 pro 100.000 Einwohner [45]. Im Orphanet-Bericht von 2022 wurde die SM-Prävalenz auf der Grundlage europäischer Daten auf 11,3 pro 100.000 Personen geschätzt [44]. Die Inzidenz von SM-Patienten (auf der Grundlage eines 5-Jahres-Zeitraums ohne Diagnose) wurde auf 4,21 [95 %-KI: 3,53 - 4,98] pro 100.000 Personen im Jahr 2021 geschätzt. Werden nur Patienten  $\geq 18$  Jahre berücksichtigt, sinkt die SM-Inzidenz auf 3,58 pro 100.000 Personen. Cohen et al. 2014 schätzten die Inzidenz von SM auf 0,89 pro 100.000 Personen pro Jahr für Personen  $\geq 15$  Jahre [7]. Die mittlere Inzidenz erwachsener SM-Fälle in der Studie von Zanotti et al. 2021 betrug 1,09 pro 100.000 Personen pro Jahr [43]. Die schwedische Studie von Ungerstedt et al. 2022 meldete eine mittlere Inzidenz erwachsener SM-Fälle von 0,77 pro 100.000 Personen pro Jahr [45]. Im Orphanet-Bericht von 2022 wurde die SM-Inzidenz auf der Grundlage europäischer Daten auf 0,6 pro 100.000 Personen geschätzt [44].

Während die Prävalenzschätzungen unserer Studie mit der veröffentlichten Literatur übereinstimmen, sind die Inzidenzschätzungen bis zu sechsmal höher. Aufgrund der unterschiedlichen Einschlusskriterien der untersuchten Populationen, Beobachtungszeiträume, Kodierungsgenauigkeit und Datenquellen ist die Vergleichbarkeit mit unserer Analyse jedoch eingeschränkt. Erstens wurde in unserer Analyse keine Altersbeschränkung vorgenommen. Wenn man unsere Studienpopulation jedoch auf erwachsene Personen (im Alter von  $\geq 18$  Jahren) beschränkt, ist die untersuchte Inzidenz höher als in der Literatur beschrieben, die Prävalenz stimmt mit der in der Literatur beschriebenen Prävalenz überein. Außerdem wurden in der Analyse von Cohen et al. Daten aus den Jahren 1997 bis 2010 verwendet, die möglicherweise veraltet sind. Orphanet führte eine systematische Literaturrecherche durch, um epidemiologische Maße für seltene Krankheiten abzuschätzen, und es war nicht möglich festzustellen, welche Quellen für die Berechnung der Inzidenz verwendet wurden. Da nur wenig Literatur zur Epidemiologie der SM veröffentlicht wurde, könnten die Zahlen ebenfalls veraltet sein. Das gestiegene Bewusstsein für die Krankheit und die weithin verfügbaren diagnostischen Tests könnten zu einer erhöhten Inzidenz geführt haben [54].

Die oben genannten Studien basierten auf europäischen Daten, so dass die Übertragbarkeit auf Deutschland nur eingeschränkt gewährleistet ist. Darüber hinaus könnten die hohen Zahlen in unserer Studie dadurch erklärt werden, dass ein fünfjähriger Vorbeobachtungszeitraum für die Identifizierung von Patienten als Inzidenz zugrunde gelegt wurde, der möglicherweise zu kurz ist und zu einer falschen Klassifizierung von prävalenten Patienten als Inzidenz geführt haben kann, was letztlich zu einer überschätzten Inzidenz führte [55].

*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.*

## **1. Herleitungsschritt (Krankenkassendatenanalyse)**

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

Um die voraussichtliche Entwicklung der Zahl der SM-Patienten abzuschätzen, wurde die Prävalenzberechnung für das Jahr 2021 analog für die Jahre 2018 bis 2020 durchgeführt, was zu jeweils 389, 436 bzw. 420 SM-Patienten in den Jahren 2018, 2019 und 2020 führte. Die für die Jahre 2018 bis 2020 ermittelte Zahl der prävalenten SM-Patienten wurde auf Basis der jeweiligen Analysetichproben in der InGef-Forschungsdatenbank sowie der zugrunde liegenden deutschen Gesamtbevölkerung zum 31. Dezember des jeweiligen Jahres hochgerechnet [49].

Um die Zahl der prävalenten SM-Patienten für die kommenden sieben Jahre zu prognostizieren (siehe Tabelle 3-5), wurde die mittlere Prävalenz von 11,45 pro 100.000 Einwohnern berechnet und mit den jeweiligen prognostizierten deutschen Bevölkerungszahlen multipliziert [56]. Die Analyse ergab 9.737 SM-Patienten im Jahr 2028.

Tabelle 3-5: Hochrechnung der Zahl der prävalenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Zeitraum 2022 - 2028

Jahre	Deutsche Gesamtbevölkerung	Prävalente SM-Patienten pro 100.000 Einwohner <sup>a</sup>	Prävalente SM-Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung <sup>a</sup>
2018	83.019.213	10,25	8.513
2019	83.166.711	11,64	9.685
2020	83.155.031	11,39	9.472
2021	83.237.124	12,50	10.405
2022	84.242.200	11,45	9.644
2023	84.475.500		9.670
2024	84.620.800		9.687
2025	84.756.900		9.703
2026	84.877.900		9.716
2027	84.977.400		9.728
2028	85.055.900		9.737

a: Hochrechnung basierend auf durchgängig beobachtbaren oder unterjährig verstorbenen Individuen in der InGef-Forschungsdatenbank im Jahr 2018 - 2020 und Individuen in der deutschen Gesamtbevölkerung im Jahr 2018 - 2020. Die Daten für das Jahr 2021 können Tabelle 3-2 entnommen werden.  
Quelle: GKV-Routinedatenanalyse [47, 48] und Statistisches Bundesamt [49, 56].  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zur Abschätzung der zu erwartenden Entwicklung der Zahl der inzidenten SM-Patienten wurde die Inzidenzberechnung für das Jahr 2021 analog für die Jahre 2018 bis 2020 durchgeführt, was jeweils zu 152, 188 bzw. 166 SM-Patienten in den Jahren 2018, 2019 bzw. 2020 führte. Die Anzahl der für die Jahre 2018 bis 2020 identifizierten inzidenten SM-Patienten wurde auf Basis der jeweiligen Analysetichproben in der InGef-Forschungsdatenbank sowie der zugrunde liegenden deutschen Gesamtbevölkerung zum 31. Dezember des jeweiligen Jahres hochgerechnet [49].

Für die Prognose der Anzahl der SM-Patienten für die kommenden sieben Jahre (siehe Tabelle 3-6) wurde die mittlere Inzidenz von 4,61 pro 100.000 Einwohnern berechnet und mit den jeweiligen hochgerechneten deutschen Bevölkerungszahlen multipliziert [56]. Die Analyse ergab 3.917 SM-Patienten im Jahr 2028.

Tabelle 3-6: Hochrechnung der Zahl der inzidenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Zeitraum 2022 - 2028

Jahre	Deutsche Gesamtbevölkerung	Inzidente SM-Patienten pro 100.000 Einwohner <sup>a</sup>	Inzidente SM-Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung <sup>a</sup>
2018	83.019.213	4,01	3.327
2019	83.166.711	5,02	4.176
2020	83.155.031	4,50	3.744
2021	83.237.124	4,89	4.073
2022	84.242.200	4,61	3.880
2023	84.475.500		3.891
2024	84.620.800		3.897
2025	84.756.900		3.904
2026	84.877.900		3.909
2027	84.977.400		3.914
2028	85.055.900		3.917

a: Hochrechnung basierend auf durchgängig beobachtbaren oder unterjährig verstorbenen Individuen in der InGef-Forschungsdatenbank im Jahr 2018 - 2020 und Individuen in der deutschen Gesamtbevölkerung im Jahr 2018 - 2020. Die Daten für das Jahr 2021 können Tabelle 3-3 entnommen werden.  
Quelle: GKV-Routinedatenanalyse [47, 48] und Statistisches Bundesamt [49, 56].  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert

Eine Sensitivitätsanalyse ergab, dass die 1-Jahres-SM-Inzidenz auf 4,21 [95 %-KI 3,53 - 4,98] pro 100.000 Personen in 2021 sinkt, wenn der diagnosefreie Zeitraum auf fünf Jahre ausgedehnt wird. Demnach wird die 1-Jahres-Inzidenz auf der Grundlage eines zweijährigen diagnosefreien Zeitraums um 16 % überschätzt. Aus diesem Grund wurden die Inzidenzzahlen für 2018 - 2020 um diesen Unterschied angepasst (Tabelle 3-7) [47, 48].

Tabelle 3-7: Angepasste Hochrechnung der Zahl der inzidenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Zeitraum 2022 - 2028 auf Grundlage einer Sensitivitätsanalyse

Jahre	Deutsche Gesamtbevölkerung	Inzidente SM-Patienten pro 100.000 Einwohner <sup>a</sup>	Inzidente SM-Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung <sup>a</sup>
2018	83.019.213	3,44	2.859
2019	83.166.711	4,32	3.589
2020	83.155.031	3,87	3.218
2021	83.237.124	4,21	3.500
2022	84.242.200	3,96	3.335
2023	84.475.500		3.344
2024	84.620.800		3.350
2025	84.756.900		3.355
2026	84.877.900		3.360
2027	84.977.400		3.364
2028	85.055.900		3.367

a: Hochrechnung basierend auf durchgängig beobachtbaren oder unterjährig verstorbenen Individuen in der InGef-Forschungsdatenbank im Jahr 2018 - 2020 und Individuen in der deutschen Gesamtbevölkerung im Jahr 2018 - 2020. Die Daten für das Jahr 2021 können Tabelle 3-4 entnommen werden.  
Quelle: GKV-Routinedatenanalyse [47, 48] und Statistisches Bundesamt [49, 56].  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

### 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 Abschnitt 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](http://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 (AYVAKYT®)	973 [811 - 1.135]	857 [714 - 999]
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 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 [36]. Um die Zielpopulation zu quantifizieren, wurde die in Abschnitt 3.2.3 beschriebene retrospektive Krankenkassendatenanalyse um weitere Abfragen ergänzt und dargestellt [47]. Zusätzlich dazu wurde in einem zweiten Herleitungsschritt die Anzahl der Patienten mit ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, anhand der Aussagen medizinischer Experten bestimmt.

### ***1. Herleitungsschritt (Krankenkassendatenanalyse)***

Die Anzahl der erwachsenen Patienten mit ISM wurden für das letzte verfügbare Jahr in der InGef-Forschungsdatenbank (Jahr 2021) geschätzt. Zur Ermittlung wurden die folgenden Auswahlsschritte durchgeführt [47]:

#### *Auswahlschritt 1:*

Alle Patienten, die zwischen dem 1. Januar 2021 und dem 31. Dezember 2021 mindestens einen Tag lang beobachtet werden konnten (einschließlich Patienten, die im Jahr 2021 geboren oder verstorben sind), wurden in die Analyse einbezogen.

#### *Auswahlschritt 2:*

Der Diagnoseschlüssel D47.0 "Histiozyten- und Mastzelltumor mit ungewissem oder unbekanntem Verhalten" (zu dem unter anderem ISM gehört) wurde verwendet, um relevante Patienten in den GKV-Krankenkassendaten zu identifizieren. Alle Patienten aus Auswahlsschritt 1 mit mindestens einem ICD-10-GM-Diagnosecode D47.0 (unter anderem ISM) im stationären (Haupt- oder Nebendiagnose) oder ambulanten Sektor (verifizierte Diagnose) zwischen dem 1. Januar 2021 und dem 31. Dezember 2021 wurden eingeschlossen.

#### *Auswahlschritt 3:*

Es wurden alle Patienten aus Auswahlsschritt 2 eingeschlossen, die am 31. Dezember 2021 mindestens 18 Jahre alt waren. Das Alter der Patienten wurde anhand der folgenden Formel ermittelt:

$$2021 - \text{Geburtsjahr} = \text{Altersstand am 31. Dezember 2021}$$

#### *Auswahlschritt 4:*

Alle Patienten des Auswahlsschritts 3, die zwischen dem 1. Januar 2021 und dem 31. Dezember 2021 kontinuierlich beobachtbar waren, wurden eingeschlossen (einschließlich Patienten, die im Jahr 2021 geboren oder verstorben sind).

#### *Auswahlschritt 5:*

Alle Patienten des Auswahlsschritts 4 mit mindestens zwei ICD-10-GM-Diagnosecodes D47.0 (unter anderem ISM) im stationären (Haupt- oder Nebendiagnose) und/oder ambulanten Sektor (verifizierte Diagnose) zwischen dem 1. Januar 2021 und dem 31. Dezember 2021 (mindestens zwei Quartale (M2Q) erfüllt) wurden eingeschlossen. (Hinweis: Auch die Kombination aus einer stationären und einer ambulanten Diagnose war ausreichend).

*Auswahlschritt 6:*

Um Überschneidungen auszuschließen, wurden Patienten mit ISM- und AdvSM-Diagnosecode innerhalb desselben Jahres ausgeschlossen. Daher wurden von den im Auswahlschritt 6 identifizierten Patienten diejenigen ausgeschlossen, die zwischen dem 1. Januar 2021 und dem 31. Dezember 2021 mindestens einen ICD-10-GM-Diagnosecode für AdvSM (C94.3 oder C96.2) im stationären Bereich (primäre oder sekundäre Entlassungsdiagnose) und/oder im ambulanten Bereich (verifizierte Diagnose, Zusatzkennzeichen Diagnosesicherheit "G") aufweisen. Die verbleibenden Patienten bildeten die Anzahl von erwachsenen Patienten mit ISM im Jahr 2021. Darüber hinaus wurde die Gesamtzahl der Personen in der InGef-Forschungsdatenbank ermittelt, die zwischen dem 1. Januar 2021 und dem 31. Dezember 2021 kontinuierlich beobachtet werden konnten (einschließlich der Patienten, die im Jahr 2021 verstorben sind).

Nach der Herleitung der Patienten über die genannten Auswahlschritte wurden die epidemiologischen Ergebnisse für die erwachsenen Patienten mit ISM auf die deutsche Bevölkerung sowie auf die GKV-Bevölkerung im Jahr 2021 extrapoliert. Zudem werden Angaben zur Altersverteilung und Geschlechtsverteilung gemacht.

*Anzahl an erwachsenen Patienten mit ISM (Krankenkassendatenanalyse)*

Im Zeitraum vom 1. Januar 2021 bis zum 31. Dezember 2021 waren 4.345.884 Personen für mindestens einen Tag in der InGef-Forschungsdatenbank beobachtbar. Davon hatten 484 Personen mindestens einen ICD-10-GM-Diagnosecode von D47.0 im stationären Bereich (Haupt- oder Nebendiagnose) und/oder im ambulanten Bereich (verifizierte Diagnose). Davon waren 340 Patienten (70,25 %) mindestens 18 Jahre alt. Davon waren 303 Patienten (89,12%) im Jahr 2021 kontinuierlich beobachtbar. Weiterhin hatten 164 Patienten mindestens zwei ICD-10-GM-Diagnosecodes D47.0 im stationären Bereich (Haupt- oder Nebendiagnose) und/oder im ambulanten Bereich (verifizierte Diagnose) im Jahr 2021 (M2Q erfüllt). Nach Ausschluss von 13 Patienten mit einer AdvSM-Diagnose bildeten die verbleibenden 151 Patienten die Population der erwachsenen Patienten mit ISM. Dies entsprach einer geschätzten Rate von 3,89 pro 100.000 Personen (basierend auf n = 3.876.822 Personen in der InGef-Forschungsdatenbank, die zwischen dem 1. Januar 2021 und dem 31. Dezember 2021 kontinuierlich beobachtbar waren (einschließlich der im Jahr 2021 verstorbenen Patienten)) [47, 48].

Mehr als die Hälfte der erwachsenen Patienten mit ISM (Ergebnisse der InGef-Forschungsdatenbank) waren weiblich (63,58 % weibliche und 36,42 % männliche Patienten). Das Durchschnittsalter der erwachsenen Patienten betrug 56,15 Jahre (SD: 16,37 Jahre; Median: 57 Jahre), wobei der jüngste Patient 18 Jahre und der älteste 92 Jahre alt war. Die Verteilung nach Altersgruppen zeigte, dass die Altersgruppe 60 - 69 Jahre den größten Anteil (23,18 %) aller Altersgruppen ausmachte, gefolgt von der Altersgruppe 50 - 59 Jahre (21,85 %) [47, 48].

Hochrechnung der Anzahl an erwachsenen Patienten mit ISM auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2021

Die Anzahl der erwachsenen Patienten mit ISM im Jahr 2021 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 erwachsenen Patienten mit ISM wurde auf die deutsche Gesamtbevölkerung bzw. die GKV-Versicherten im Jahr 2021 hochgerechnet. Im Dossier werden gerundete Zahlen dargestellt.

Tabelle 3-9: Hochrechnung der Anzahl an erwachsenen Patienten mit ISM auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2021

Population	Anzahl (N) Gesamtbevölkerung <sup>a</sup> [95 %-KI]	Anzahl pro 100.000 [95 %-KI]
<b>Deutsche Gesamtbevölkerung</b>		
18 - 29 Jahre	150 [60 - 310]	0,18 [0,07 - 0,37]
30 - 39 Jahre	386 [229 - 611]	0,46 [0,28 - 0,73]
40 - 49 Jahre	580 [382 - 843]	0,70 [0,46 - 1,01]
50 - 59 Jahre	709 [488 - 995]	0,85 [0,59 - 1,20]
60 - 69 Jahre	751 [523 - 1.045]	0,90 [0,63 - 1,26]
70 - 79 Jahre	301 [164 - 504]	0,36 [0,20 - 0,61]
≥ 80 Jahre	365 [213 - 584]	0,44 [0,26 - 0,70]
männlich	1.181 [890 - 1.537]	1,42 [1,07 - 1,85]
weiblich	2.061 [1.670 - 2.517]	2,48 [2,01 - 3,02]
Gesamt	3.242 [2.746 - 3.802]	3,89 [3,30 - 4,57]
<b>GKV-Versicherte</b>		
18 - 29 Jahre	132 [53 - 273]	0,18 [0,07 - 0,37]
30 - 39 Jahre	340 [202 - 538]	0,46 [0,28 - 0,73]
40 - 49 Jahre	510 [336 - 743]	0,70 [0,46 - 1,01]
50 - 59 Jahre	624 [429 - 876]	0,85 [0,59 - 1,20]
60 - 69 Jahre	662 [461 - 920]	0,90 [0,63 - 1,26]
70 - 79 Jahre	265 [145 - 444]	0,36 [0,20 - 0,61]
≥ 80 Jahre	321 [187 - 515]	0,44 [0,26 - 0,70]
männlich	1.040 [783 - 1.353]	1,42 [1,07 - 1,85]
weiblich	1.815 [1.470 - 2.216]	2,48 [2,01 - 3,02]
Gesamt	2.855 [2.418 - 3.348]	3,89 [3,30 - 4,57]

Population	Anzahl (N) Gesamtbevölkerung <sup>a</sup> [95 %-KI]	Anzahl pro 100.000 [95 %-KI]
a: Hochrechnung basierend auf 3.876.822 Patienten, die zwischen dem 1. Januar 2021 und dem 31. Dezember 2021 kontinuierlich beobachtbar waren, 83.237.124 Individuen in der deutschen Gesamtbevölkerung zum 31. Dezember 2021 und 73.294.342 GKV-Versicherten im Jahr 2021. Quelle: GKV-Routinedatenanalyse [47, 48], Statistisches Bundesamt [49], Bundesministerium für Gesundheit [51]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die Hochrechnung der Anzahl an erwachsenen Patienten mit ISM auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2021 ergab unter Anwendung der M2Q-Kriterien 3.242 Patienten [95 %-KI: 2.746 - 3.802] mit mehr weiblichen als männlichen Patienten (2.061 vs. 1.181 Patienten). 3.242 erwachsene Patienten mit ISM entsprechen einer Rate von 3,89 Patienten pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-9) [47, 48].

Die Hochrechnung der Anzahl an erwachsenen Patienten mit ISM auf die deutsche GKV-Population im Jahr 2021 ergab unter Anwendung der M2Q-Kriterien 2.855 Patienten [95 %-KI: 2.418 - 3.348] mit mehr weiblichen als männlichen Patienten (1.815 vs. 1.040 Patienten). 2.855 erwachsene Patienten mit ISM entsprechen einer Rate von 3,89 Patienten pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-9) [47, 48].

#### Herleitung der Hochrechnung der Anzahl an erwachsenen Patienten mit ISM auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2021

Die Herleitung der Hochrechnung der Anzahl an erwachsenen Patienten mit ISM auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2021 entspricht im Aufgriff der Herleitung der Hochrechnung der Anzahl an prävalenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2021. 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 2021“ entnommen werden.

#### Angaben zur Unsicherheit der Schätzung der erwachsenen Patienten mit ISM

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. ISM ist eine seltene Erkrankung, für die der spezifische ICD-10-GM-Code auch andere seltene Erkrankungen einschließt. In dieser Analyse basierte die Identifizierung der Patienten auf dem folgenden ICD-10-GM-Code D47.0 "Histiozyten- oder Mastzelltumor mit ungewissem oder unbekanntem Verhalten", welcher folgende Erkrankungen umfasst: ISM, Mastozytom, nicht spezifiziert; Mastzelltumor, nicht spezifiziert; und SM-AHNMD. Daher können die Prävalenz und Inzidenz von SM und ISM überschätzt werden. Außerdem wurde zur Identifizierung von inzidenten SM-Patienten ein zweijähriger Vorbeobachtungszeitraum zugrunde gelegt, der möglicherweise zu kurz ist und dazu führen könnte, dass prävalente Patienten fälschlicherweise als inzident eingestuft werden, was letztlich zu einer überschätzten Inzidenz führt [55]. Um dieser Einschränkung zu begegnen, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

Zur Bestimmung der Inzidenz wurde der diagnosefreie Vorbeobachtungszeitraum auf fünf Jahre festgelegt, um die maximale Anzahl der in der InGef-Datenbank verfügbaren Jahre widerzuspiegeln und eine möglichst genaue Angabe der Inzidenz zu gewährleisten.

Die Zahl der Studien, die detaillierte Informationen über die Anzahl der erwachsenen Patienten mit ISM liefern, ist begrenzt. Die Ergebnisse der durchgeführten GKV-Krankenkassendatenanalyse zeigten, dass die Anzahl an erwachsenen Patienten mit ISM im Jahr 2021 3,89 Patienten [95 %-KI: 3,30 - 4,57] pro 100.000 Personen beträgt. Die Prävalenz von ISM-Patienten (im Alter von  $\geq 15$  Jahren wurde auch in der Studie von Cohen et al. 2014 untersucht und ergab 8,24 pro 100.000 Personen) [7]. Die Studie von van Doormaal et al. 2013 schätzte die Prävalenz für ISM und SSM zusammen in der Bevölkerung im Alter von  $\geq 15$  Jahren auf 13 Fälle pro 100.000 Einwohner [46].

Berücksichtigt man nur die Personen mit einer ISM-Diagnose, die im Jahr 2021 kontinuierlich beobachtbar waren und bei denen mindestens eine D47.0 Diagnose erfasst wurde ( $n = 303$ ), würde die Rate (7,82 pro 100.000 Personen) in etwa der von Cohen et al. berichteten Rate entsprechen [7]. In unserer Analyse wurde einerseits nach mindestens zwei erfassten ISM-Diagnosen gefragt, andererseits wurden die Patienten mit AdvSM-Diagnose ausgeschlossen, was zu einer Verringerung der Rate führte. Soweit wir wissen, ist die vorliegende Studie die erste Analyse, die epidemiologische Zahlen für ISM anhand von Krankenkassendaten schätzt. Die bisher veröffentlichte Literatur umfasste Kohorten- und Registerstudien. Mit den methodischen Unterschieden, einschließlich der Anwendung von M2Q-Kriterien, lassen sich die Abweichungen bei den Zahlen erklären.

Das Durchschnittsalter der erwachsenen Personen mit ISM betrug 56,15 Jahre (SD: 16,37) und das mediane Alter 57 Jahre. Bei Patienten im Alter von  $\geq 18$  Jahren wurde das mediane Alter der ISM-Patienten von Zanotti et al. 2021 auf 44 Jahre und von Ungerstedt et al. 2022 auf 53 Jahre geschätzt [43, 45]. Auch hier ist die Vergleichbarkeit mit anderen europäischen Studien begrenzt. Die InGef-Forschungsdatenbank enthält jedoch eine Stichprobe von etwa vier Millionen Versicherten, die nach Alter, Geschlecht und Region der deutschen Bevölkerung gemäß DESTATIS bereinigt sind [49]. Somit sind die Studienergebnisse repräsentativ für die jeweilige deutsche Bevölkerung.

## 2. Herleitungsschritt (Medizinische Expertenmeinungen)

Anhand einer orientierenden Literaturrecherche konnten keine Daten für die Bestimmung der Zielpopulation von Avapritinib (erwachsene Patienten mit ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann) ermittelt werden. Aufgrund dessen wurden zur Bestimmung der Zielpopulation von Avapritinib medizinische Expertenmeinungen herangezogen. Der Anteil der Patienten im Anwendungsgebiet wird von den medizinischen Experten auf 25 - 35 % der erwachsenen Patienten mit ISM beziffert.

Legt man die in der Krankenkassendatenanalyse ermittelten Ergebnisse für die Anzahl der erwachsenen Patienten mit ISM in der deutschen Gesamtbevölkerung und in der GKV zugrunde (siehe Tabelle 3-9, Herleitungsschritt 1), ergeben sich folglich für die Zielpopulation von Avapritinib 973 Patienten [Spanne: 811 - 1.135] in der deutschen Gesamtbevölkerung und 857 Patienten [Spanne: 714 - 999] in der GKV.

### 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 (AYVAKYT®)	Erwachsene Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann (Zielpopulation).	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	857 [714 - 999]
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 ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, 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 PIONEER-Studie 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 Erkrankung in einer händischen Suche relevante Publikationen identifiziert. Die Beschreibung der Zielpopulation erfolgte anhand der Fachinformation von Avapritinib [36]. 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 [47].

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. Gülen T, Akin C. Anaphylaxis and Mast Cell Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2022;42(1):45-63.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Kibsgaard L, Deleuran M, Flohr C, Langan S, Braae Olesen A, Vestergaard C. How "benign" is cutaneous mastocytosis? A Danish registry-based matched cohort study. *Int J Womens Dermatol.* 2020;6(4):294-300.
9. Khoury JD, Solary E, Abala 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.
10. 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.
11. Brockow K. Epidemiology, Prognosis, and Risk Factors in Mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(2):283-95.
12. Piris-Villaespesa M, Alvarez-Twose I. Systemic Mastocytosis: Following the Tyrosine Kinase Inhibition Roadmap. *Front Pharmacol.* 2020;11:443.

13. 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).
14. 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.
15. Gilreath JA, Tchertanov L, Deininger MW. Novel approaches to treating advanced systemic mastocytosis. *Clin Pharmacol*. 2019;11:77-92.
16. Marone G, Spadaro G, Granata F, Triggiani M. Treatment of mastocytosis: pharmacologic basis and current concepts. *Leuk Res*. 2001;25(7):583-94.
17. Mesa RA, Sullivan EM, Dubinski D, Carroll B, Slee VM, Jennings SV, et al. Patient-reported outcomes among patients with systemic mastocytosis in routine clinical practice: Results of the TouchStone SM Patient Survey. *Cancer*. 2022;128(20):3691-9.
18. Jennings SV, Slee VM, Zack RM, Verstovsek S, George TI, Shi H, et al. Patient Perceptions in Mast Cell Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(3):505-25.
19. Jensen B, Broesby-Olsen S, Bindslev-Jensen C, Nielsen DS. Everyday life and mastocytosis from a patient perspective—a qualitative study. *J Clin Nurs*. 2018;28(7-8):1114-24.
20. Pulfer S, Ziehfrend S, Gebhard J, Hindelang B, Biedermann T, Brockow K, et al. Health-Related Quality of Life and Influencing Factors in Adults with Nonadvanced Mastocytosis—A Cross-Sectional Study and Qualitative Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(8):3166-75 e2.
21. Theoharides TC, Valent P, Akin C. Mast Cells, Mastocytosis, and Related Disorders. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1885-6.
22. Amin K. The role of mast cells in allergic inflammation. *Respir Med*. 2012;106(1):9-14.
23. Buonomo A, Nucera E, Criscuolo M. Treatment of Indolent and Advanced Systemic Mastocytosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2022;14(1):e2022040.
24. Aberer E, Sperr WR, Bretterkieber A, Avian A, Hadzijusufovic E, Kluin-Nelemans HC, et al. Clinical Impact of Skin Lesions in Mastocytosis: A Multicenter Study of the European Competence Network on Mastocytosis. *J Invest Dermatol*. 2021;141(7):1719-27.
25. Gülen T, Häggglund H, Dahlen B, Nilsson G. High prevalence of anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis - a single-centre experience. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(1):121-9.
26. Green T, Powell D, Baisley W, Lahue B. German Patient Outcomes of the PRISM Survey. 2023.

27. Grifoni FI, Sciume M, Ceparano G, Lavezzari M, Galassi G, Pravettoni V, et al. Demystifying the diagnostic criteria of indolent systemic mastocytosis. *Hematol Oncol.* 2022;40(1):122-4.
28. Sandes AF, Medeiros RS, Rizzatti EG. Diagnosis and treatment of mast cell disorders: practical recommendations. *Sao Paulo Med J.* 2013;131(4):264-74.
29. Horny HP, Sotlar K, Sperr WR, Valent P. Systemic mastocytosis with associated clonal haematological non-mast cell lineage diseases: a histopathological challenge. *J Clin Pathol.* 2004;57(6):604-8.
30. Hoermann G, Gleixner KV, Dinu GE, Kundi M, Greiner G, Wimazal F, et al. The KIT D816V allele burden predicts survival in patients with mastocytosis and correlates with the WHO type of the disease. *Allergy.* 2014;69(6):810-3.
31. Curtis C, Vaughn JE. Not quite "mast"ered: Patients and providers report limitations in the management of systemic mastocytosis. *Cancer.* 2022;128(20):3599-601.
32. Gerds AT, Gotlib J, Abdelmessieh P, Ali H, Castells M, Dunbar A, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>), Systemic Mastocytosis, Version 4.2023 [Stand: August 2023]. 2023.
33. Escribano L, Alvarez-Twose I, Sanchez-Munoz L, Garcia-Montero A, Nunez R, Almeida J, et al. Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: A long-term study of the Spanish Network on Mastocytosis in a series of 145 patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(3):514-21.
34. Matito A, Morgado JM, Alvarez-Twose I, Sanchez-Munoz L, Pedreira CE, Jara-Acevedo M, et al. Serum Tryptase Monitoring in Indolent sSstemic Mastocytosis: Association with Disease Features and Patient Outcome. *PLoS One.* 2013;8(10):e76116.
35. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2021 Update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2021;96(4):508-25.
36. Blueprint Medicines (Netherlands) B. V. Fachinformation AYVAKYT<sup>®</sup> 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg/300 mg Filmtabletten [Stand: Dezember 2023]. 2023.
37. Slapnicar C, Trinkaus M, Hicks L, Vadas P. Efficacy of Omalizumab in Indolent Systemic Mastocytosis. *Case Rep Hematol.* 2019;2019:3787586.
38. Greiner G, Gurbisz M, Ratzinger F, Witzeneder N, Class SV, Eisenwort G, et al. Molecular quantification of tissue disease burden is a new biomarker and independent predictor of survival in mastocytosis. *Haematologica.* 2020;105(2):366-74.
39. Broesby-Olsen S, Vestergaard H, Mortz CG, Jensen B, Havelund T, Hermann AP, et al. Omalizumab prevents anaphylaxis and improves symptoms in systemic mastocytosis: Efficacy and safety observations. *Allergy.* 2018;73(1):230-8.

40. Lemal R, Fouquet G, Terriou L, Vaes M, Livideanu CB, Frenzel L, et al. Omalizumab therapy for mast cell-mediator symptoms in patients with ISM, CM, MMAS, and MCAS. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(7):2387-95 e3.
41. Blueprint Medicines Corporation. Studienbericht PIONEER. A 3-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Avapritinib (BLU-285), a Selective KIT Mutation-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, in Indolent and Smoldering Systemic Mastocytosis with Symptoms Inadequately Controlled with Standard Therapy [Stand: 20. Oktober 2022]. 2022.
42. 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).
43. Zanotti R, Bonifacio M, Isolan C, Tanasi I, Crosera L, Olivieri F, et al. A Multidisciplinary Diagnostic Approach Reveals a Higher Prevalence of Indolent Systemic Mastocytosis: 15-Years' Experience of the GISM Network. *Cancers (Basel).* 2021;13(24).
44. Orphanet. Orphanet Berichtsreihe. Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben. Prävalenz, Inzidenz oder Anzahl publizierter Fälle sortiert nach Krankheiten (Alphabetische Liste) 2022.
45. Ungerstedt J, Ljung C, Klimkowska M, Gülen T. Clinical Outcomes of Adults with Systemic Mastocytosis: A 15-Year Multidisciplinary Experience. *Cancers (Basel).* 2022;14(16).
46. van Doormaal JJ, Arends S, Brunekreeft KL, van der Wal VB, Sietsma J, van Voorst Vader PC, et al. Prevalence of indolent systemic mastocytosis in a Dutch region. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(5):1429-31 e1.
47. Schnaidt S, Jacob C. Final report. Prevalence and incidence of patients with systemic mastocytosis (SM) and the prevalence of adult patients with indolent systemic mastocytosis (ISM) in Germany. Analysis of German claims data to support the epidemiology section (Module 3) of the AMNOG Dossier (§ 35a SGB V) for avapritinib. 2023.
48. Schnaidt S, Jacob C. Incidence and Prevalence of Patients with Systemic Mastocytosis and the Prevalence of Adult Patients With Indolent Systemic Mastocytosis (ISM) in Germany. Analysis of German Claims Data to Support the Epidemiology Section (Module 3) of the AMNOG Dossier (§ 35a SGB V) for Avapritinib. Result tables. 2023.
49. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2021 [Stand 20. Juni 2022]. 2022.
50. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2010 bis 2022. Kennzahlen und Faustformeln. 2022.

51. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige, und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2021. Ergebnisse der GKV-Statistik KM 1/13. [Stand 31. März 2022]. 2022.
52. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung und Erwerbstätigkeit. Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011 - Fachserie 1 Reihe 1.3 - 2020 2021.
53. Dunnigan K. Confidence Interval Calculation for Binomial Proportions. 2008.
54. 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. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(9):3121-7 e1.
55. 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 Serv Res.* 2012;47(2):746-55.
56. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021). 12421-0001: Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung. BEV-VARIANTE-02. 2023.

### 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 Tabelle 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)
<b>zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Avapritinib (AYVAKYT®)	Erwachsene Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann (Zielpopulation).	kontinuierlich, 25 mg Avapritinib einmal täglich <sup>a</sup>	365	1
<b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
nicht zutreffend <sup>b</sup>				
<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 beträgt die empfohlene Dosis von Avapritinib 25 mg oral einmal täglich. Die gleichzeitige Anwendung von Avapritinib mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wird eine angepasste Anfangsdosis von Avapritinib empfohlen. Die Anfangsdosis von Avapritinib sollte bei Patienten mit ISM von 25 mg oral einmal täglich auf 25 mg oral jeden zweiten Tag 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 im Anwendungsgebiet [2].</p> <p>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 ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann – entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

Alle Angaben zum Behandlungsmodus stammen aus der Fachinformation von Avapritinib [1]. Die empfohlene Dosis von Avapritinib beträgt 25 mg oral einmal täglich. Die gleichzeitige Anwendung von Avapritinib mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wird eine angepasste Anfangsdosis von Avapritinib empfohlen. Die Anfangsdosis von Avapritinib sollte bei Patienten mit ISM von 25 mg oral einmal täglich auf 25 mg oral jeden zweiten Tag reduziert werden.

Die Angaben in Tabelle 3-11 beziehen sich auf die empfohlene Dosis von 25 mg Avapritinib einmal täglich auf nüchternen Magen bei Patienten mit ISM [1].

*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)
<b>zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Avapritinib (AYVAKYT®)	Erwachsene Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann (Zielpopulation).	kontinuierlich, 25 mg Avapritinib einmal täglich <sup>a</sup>	365
<b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
nicht zutreffend <sup>b</sup>			
<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 beträgt die empfohlene Dosis von Avapritinib 25 mg oral einmal täglich. Die gleichzeitige Anwendung von Avapritinib mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wird eine angepasste Anfangsdosis von Avapritinib empfohlen. Die Anfangsdosis von Avapritinib sollte bei Patienten mit ISM von 25 mg oral einmal täglich auf 25 mg oral jeden zweiten Tag 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 im Anwendungsgebiet [2].</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

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

Die empfohlene Dosis von Avapritinib beträgt laut Fachinformation 25 mg oral einmal täglich auf nüchternen Magen [1]. Diese einmal tägliche Dosis von 25 mg ist auch die empfohlene Höchstdosis, die von Patienten mit ISM nicht überschritten werden darf. Die Behandlung von ISM sollte fortgesetzt werden bis die Erkrankung 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 Dosis von 25 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)
<b>zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Avapritinib (AYVAKYT®)	Erwachsene Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann (Zielpopulation).	365 <sup>a</sup>	25 mg	Der berechnete Jahreshöchstverbrauch beträgt 9.125 mg.
<b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
nicht zutreffend <sup>b</sup>				

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)
<p>a: Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis von Avapritinib 25 mg oral einmal täglich. Die gleichzeitige Anwendung von Avapritinib mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wird eine angepasste Anfangsdosis von Avapritinib empfohlen. Die Anfangsdosis von Avapritinib sollte bei Patienten mit ISM von 25 mg oral einmal täglich auf 25 mg oral jeden zweiten Tag 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 im Anwendungsgebiet [2].</p> <p>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 Dosis von Avapritinib beträgt 25 mg oral einmal täglich [1]. Die gleichzeitige Anwendung von Avapritinib mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wird eine angepasste Anfangsdosis von Avapritinib empfohlen. Die Anfangsdosis von Avapritinib sollte bei Patienten mit ISM von 25 mg oral einmal täglich auf 25 mg oral jeden zweiten Tag reduziert werden [1].

Der Jahresverbrauch von Avapritinib pro Patient und Jahr bezogen auf die empfohlene Dosis von 25 mg Avapritinib täglich und 365 Behandlungstagen pro Jahr berechnet sich folgendermaßen:

$$\text{Dosierung} \times \text{Behandlungstage} = \text{Jahresverbrauch pro Patient und Jahr}$$

$$25 \text{ mg} \times 365 \text{ Tage} = 9.125 \text{ mg}$$

### 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</b>		
Avapritinib (AYVAKYT®)	16.868,70 € <sup>a,b</sup> 30 Filmtabletten (25 mg/Filmtablette) <sup>a</sup>	15.216,22 €
<b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
nicht zutreffend <sup>c</sup>		
<p>a: Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis von Avapritinib 25 mg oral einmal täglich. Die gleichzeitige Anwendung von Avapritinib mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wird eine angepasste Anfangsdosis von Avapritinib empfohlen. Die Anfangsdosis von Avapritinib sollte bei Patienten mit ISM von 25 mg oral einmal täglich auf 25 mg oral jeden zweiten Tag reduziert werden [1].</p> <p>b: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V [2,00 €] und Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers [1.650,48 €] 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>Quelle: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten von Avapritinib für Patienten im Anwendungsgebiet [2] und Fachinformation Avapritinib [1].</p> <p>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<sup>®</sup> (Stand: 16. November 2023). Der Apothekenabgabepreis für eine Packung Avapritinib mit 30 Filmtabletten beträgt 16.868,70 € (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 Apothekenrabatt beträgt nach § 130 Abs. 1a SGB V für verschreibungspflichtige Präparate 2,00 €. Hinzu kommt der gesetzliche Herstellerabschlag von 12 % für patentgeschützte, nicht festbetragsgeregelte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers auf den Herstellerabgabepreis nach § 130a Abs. 1b SGB V (Tabelle 3-15).

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

<b>Avapritinib (AYVAKYT<sup>®</sup>)</b>	<b>Berücksichtigung gesetzlich vorgeschriebener Rabatte</b>	<b>Kosten in Euro</b>
30 Filmtabletten (25 mg/Filmtablette)	Apothekenverkaufspreis inklusive MwSt.	16.868,70 €
	Herstellerrabatt <sup>a</sup>	- 1.650,48 € = 12 % vom Herstellerabgabepreis (13.754,00 €)
	Apothekenrabatt <sup>b</sup>	- 2,00 €
	Apothekenverkaufspreis abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte	<b>15.216,22 €</b>
a: nach § 130a Abs. 1b SGB V b: nach § 130 Abs. 1a SGB V Quelle: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten von Avapritinib für Patienten im Anwendungsgebiet [2]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Nach Berücksichtigung dieser gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte betragen die Kosten für eine Packung Avapritinib mit 30 Filmtabletten á 25 mg 15.216,22 € (siehe Tabelle 3-14 und Tabelle 3-15). Bei der Berechnung der Kosten wurde die wirtschaftlichste verordnungsfähigste 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
<b>zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Avapritinib (AYVAKYT®)	Erwachsene Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann (Zielpopulation).	entfällt	entfällt	entfällt

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
<b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
nicht zutreffend <sup>a</sup>				
<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 im Anwendungsgebiet [2].</p> <p>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
<b>zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Avapritinib (AYVAKYT®)	Erwachsene Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann (Zielpopulation).	entfällt	entfällt
<b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
nicht zutreffend <sup>a</sup>			
<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 im Anwendungsgebiet [2].</p> <p>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
<b>zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Avapritinib (AYVAKYT®)	Erwachsene Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann (Zielpopulation).	185.181,40 €	entfällt	entfällt	185.181,40 €
<b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
nicht zutreffend <sup>a</sup>					

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
<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 im Anwendungsgebiet [2].</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Die Jahrestherapiekosten für Avapritinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, 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<sup>®</sup> (Stand: 16. November 2023) entnommen und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berücksichtigt. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten für die empfohlene Dosis von 25 mg Avapritinib täglich wurde die kostengünstigste Packung berücksichtigt (30 Filmtablette á 25 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 Packung 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 185.181,40 € 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
<b>zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Avapritinib (AYVAKYT®)	15.216,22 €	12,17 (365 Tage pro Jahr/ 30 Filmtabletten pro Packung)	185.181,40 €
<b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
nicht zutreffend <sup>a</sup>			
<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 im Anwendungsgebiet [2].</p> <p>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 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].

Laut Abschnitt 3.2.4 beträgt die geschätzte Anzahl prävalenter Patienten in der GKV innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht, 857 Patienten [714 - 999].

### Kontraindikationen

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 PIONEER von Avapritinib herangezogen werden. Hier zeigte sich je für einen Patienten der Per Protocol-Population im Avapritinib + Best Supportive Care (BSC)-Arm sowie einen Patienten im Placebo + BSC-Arm ein unerwünschtes Ereignis (UE), dass zum Abbruch der Therapie führte.

Die Ergebnisse aus der Zulassungsstudie erlaubt 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: 16. November 2023). 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 AYVAKYT® 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg/300 mg Filmtabletten [Stand: Dezember 2023]. 2023.
2. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten von Avapritinib für Patienten im Anwendungsgebiet. 2023.

### **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: Dezember 2023) entnommen [1].

#### **Anforderungen an die Diagnostik**

Es liegen keine Anforderungen an die Diagnostik für Patienten mit ISM vor.

#### **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 Diagnose und Behandlung von Erkrankungen hat, bei denen die Anwendung von Avapritinib angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.1).

#### **Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung**

AYVAKYT 25 mg Filmtabletten sind drei Jahre 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 ISM***

Bei ISM beträgt die empfohlene Dosis von Avapritinib 25 mg oral einmal täglich auf nüchternen Magen (siehe Art der Anwendung). Diese einmal tägliche Dosis von 25 mg ist auch die empfohlene Höchstdosis, die von Patienten mit ISM nicht überschritten werden darf. Die Behandlung von ISM sollte fortgesetzt werden, bis die Erkrankung fortschreitet oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Die gleichzeitige Anwendung von Avapritinib mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

**Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen**

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

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

Bei Patienten mit GIST, AdvSM oder ISM werden Dosisreduktionen und -anpassungen bei Nebenwirkungen empfohlen und sind in den Tabellen 3-21 und 3-22 dargestellt.

Tabelle 3-21: Empfohlene Dosisreduktionen für AYVAKYT bei Nebenwirkungen

Dosisreduktion	GIST (Anfangsdosis 300 mg)	AdvSM (Anfangsdosis 200 mg)	ISM (Anfangsdosis 25 mg)*
Erste	200 mg einmal täglich	100 mg einmal täglich	25 mg einmal jeden zweiten Tag
Zweite	100 mg einmal täglich	50 mg einmal täglich	-
Dritte	-	25 mg einmal täglich	-

\*ISM-Patienten, bei denen eine Dosisreduktion unter 25 mg einmal jeden zweiten Tag erforderlich ist, müssen die Behandlung absetzen.

Tabelle 3-22: Empfohlene Dosisanpassungen für AYVAKYT bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad*	Anpassung der Dosis
<b>Patienten mit GIST, AdvSM oder ISM</b>		
<b>Intrakranielle Blutung</b> (siehe Abschnitt 4.4)	Alle Grade	AYVAKYT dauerhaft absetzen.
<b>Kognitive Auswirkungen**</b> (siehe Abschnitt 4.4)	Grad 1	Die gleiche Dosis beibehalten, die Dosis reduzieren oder unterbrechen bis zur Verbesserung auf Baselinenniveau oder Ausheilung. Fortsetzen der Therapie mit der gleichen Dosis oder einer reduzierten Dosis.
	Grad 2 oder Grad 3	Die Therapie bis zur Verbesserung auf Baselinenniveau, Grad 1 oder Ausheilung unterbrechen. Fortsetzen der Therapie mit der gleichen Dosis oder einer reduzierten Dosis.
	Grad 4	AYVAKYT dauerhaft absetzen.
<b>Andere Nebenwirkungen</b> (siehe auch Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8)	Grad 3 oder Grad 4	Die Therapie unterbrechen, bis Grad 2 oder weniger erreicht wird. Fortsetzen der Therapie mit der gleichen Dosis oder einer reduzierten Dosis, falls vertretbar.

Nebenwirkung	Schweregrad*	Anpassung der Dosis
<b>Patienten mit AdvSM</b>		
<b>Thrombozytopenie</b> (siehe Abschnitt 4.4)	Weniger als $50 \times 10^9/l$	Die Dosisgabe bis zum Erreichen einer Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$ unterbrechen, dann die Therapie mit einer reduzierten Dosis fortsetzen (siehe Tabelle 1). Wenn sich die Thrombozytenzahl nicht auf über $50 \times 10^9/l$ erholt, Thrombozytentransfusionen in Betracht ziehen.
*Schweregrad der Nebenwirkungen, abgestuft nach den Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) des National Cancer Institute (NCI) Version 4.03 und 5.0 **Nebenwirkungen mit Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens ( <i>Activities of Daily Living</i> , ADL) bei Nebenwirkungen Grad 2 oder höher		

### ***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). Für Patienten mit ISM ab 75 Jahren liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 5.1).

#### *Leberfunktionsstörung*

Für Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin unterhalb der oberen Normgrenze [ONG] und Aspartat-Aminotransferase (AST)  $> \text{ONG}$  oder Gesamtbilirubin über 1 bis  $1,5 \times \text{ONG}$  und jegliche AST) und für Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin über  $1,5$  bis  $3,0 \times \text{ONG}$  und jegliche AST) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wird eine angepasste Anfangsdosis von Avapritinib empfohlen. Die Anfangsdosis von Avapritinib sollte bei Patienten mit ISM von 25 mg oral einmal täglich auf 25 mg oral jeden zweiten Tag reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

### *Nierenfunktionsstörung*

Für Patienten mit leichter und moderater Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [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*

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Fällen von Überdosierung aus klinischen Studien mit Avapritinib vor. 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**

### ***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.

Bei Patienten mit ISM können kognitive Auswirkungen ein Symptom der Krankheit sein. Patienten mit ISM müssen ihren Arzt informieren, wenn sie neue kognitive Symptome bei sich feststellen oder bestehende kognitive Symptome sich verschlechtern.

### ***Flüssigkeitsretention***

Bei Patienten mit ISM wurden lokalisierte Ödeme (peripher, Gesicht) mit einer Häufigkeitskategorie von mindestens häufig gemeldet (siehe Abschnitt 4.8).

### ***QT-Intervall-Verlängerung***

Bei Patienten mit ISM sind Beurteilungen des QT-Intervalls mittels EKG in Betracht zu ziehen, insbesondere bei Patienten mit gleichzeitig vorliegenden Faktoren, die eine QT-Verlängerung hervorrufen könnten (z. B. Alter, vorbestehende Herzrhythmusstörungen usw.).

### ***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 müssen während der Behandlung und bis 6 Wochen nach der letzten Dosis mit AYVAKYT eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis 2 Wochen nach der letzten Dosis von 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. Ausgehend von den präklinischen Daten von Tieren könnte eine Behandlung mit Avapritinib jedoch die Fruchtbarkeit von Männern und Frauen beeinträchtigen (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. Bei Patienten mit ISM muss die gleichzeitige Anwendung von Avapritinib mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren vermieden 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 IIb (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 auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

#### **C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen**

##### ***Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports, PSURs)***

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen.

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel 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 3-23 dargestellt.

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

Tabelle 3-23: EU-RMP – vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlung für die Risikominimierung	
	routinemäßige	zusätzliche
Arzneimittel-Wechselwirkungen mit moderaten oder starken CYP3A-Inhibitoren oder Induktoren	<p><b>Routinemäßige Risikokommunikation:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4, 4.5 und 5.2</li> <li>Packungsbeilage Abschnitt 2</li> </ul> <p><b>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bei Patienten mit ISM muss die gleichzeitige Anwendung mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren vermieden werden, wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation angegeben.</li> </ul> <p><b>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>eingeschränkte ärztliche Verschreibung</li> </ul>	-
Intrakranielle Blutungen	<p><b>Routinemäßige Risikokommunikation:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8</li> <li>Packungsbeilage Abschnitt 2</li> </ul> <p><b>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Empfehlung, die Behandlung dauerhaft abzubrechen, wenn eine intrakranielle Blutung beliebigen Grades auftritt, ist in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation enthalten.</li> <li>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 Packungsbeilage enthalten.</li> <li>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 enthalten.</li> </ul> <p><b>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>eingeschränkte ärztliche Verschreibung</li> </ul>	-

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlung für die Risikominimierung	
	routinemäßige	zusätzliche
Kognitive Effekte	<p><b>Routinemäßige Risikokommunikation:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4, 4.7 und 4.8</li> <li>Packungsbeilage Abschnitt 2</li> </ul> <p><b>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Ereignissen der Grade 1 bis 3 sind in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 enthalten.</li> <li>Die Empfehlung zum dauerhaften Absetzen der Therapie bei Auftreten von kognitiven Effekten des Schweregrades 4 ist in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten.</li> </ul> <p><b>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>eingeschränkte ärztliche Verschreibung</li> </ul>	-
Herztoxizität, einschließlich QT-Verlängerung	<p><b>Routinemäßige Risikokommunikation:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fachinformation Abschnitt 4.4, 4.8 und 5.1</li> <li>Packungsbeilage Abschnitt 2 und 4</li> </ul> <p><b>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bei Patienten mit ISM sollte die Empfehlung für Intervallbewertungen der QT mittels EKG in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit gleichzeitigen Faktoren, die die QT verlängern könnten (z. B. Alter, vorbestehende Herzrhythmusstörungen usw.).</li> </ul> <p><b>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>eingeschränkte ärztliche Verschreibung</li> </ul>	-
embryofötale Toxizität	<p><b>Routinemäßige Risikokommunikation:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fachinformation Abschnitt 4.6 und 5.3</li> <li>Packungsbeilage Abschnitt 2</li> </ul> <p><b>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Empfehlung für Patientinnen im gebärfähigen Alter, während der Behandlung und 6 Wochen nach der letzten Avapritinib-Dosis eine wirksame Empfängnisverhütung zu verwenden, und für männliche Patienten mit weiblichen Partnern im gebärfähigen Alter, während der Behandlung und 2 Wochen nach der letzten Avapritinib-Dosis eine wirksame Empfängnisverhütung zu verwenden, ist in Abschnitt 4.6 der Fachinformation und in Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthalten.</li> </ul> <p><b>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>eingeschränkte ärztliche Verschreibung</li> </ul>	-

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlung für die Risikominimierung	
	routinemäßige	zusätzliche
Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	<p><b>Routinemäßige Risikokommunikation:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.2 und 5.2</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitt 3</li> </ul> <p><b>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Empfehlung für Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C), die Anfangsdosis von 25 mg pro Tag auf 25 mg jeden zweiten Tag für Patienten mit ISM zu reduzieren, ist in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten.</li> </ul> <p><b>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• eingeschränkte ärztliche Verschreibung</li> </ul>	-
Arzneimittel-Wechselwirkungen mit CYP3A Substraten	<p><b>Routinemäßige Risikokommunikation:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.5 und 5.2</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitt 2</li> </ul> <p><b>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine</li> </ul> <p><b>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• eingeschränkte ärztliche Verschreibung</li> </ul>	-
<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: Dezember 2023]. 2023.
2. Blueprint Medicines (Netherlands) B. V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2023.
3. Blueprint Medicines Corporation. EU-Risk-Management Plan for AYVAKYT (Avapritinib). 2023.

### 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 3-24 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 3-24 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 3-24: 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	Zerebrale Bildgebung mittels MRT oder CT	<b>Abschnitt 4.4</b> „Vor Beginn der Behandlung mit Avapritinib <u>sollte</u> unabhängig von der Dosis das Risiko einer intrakraniellen Blutung bei Patienten mit möglicherweise erhöhtem Risiko sorgfältig geprüft werden. Dies gilt auch für Patienten mit einer Vorgeschichte eines Gefäßaneurysmas, einer intrakraniellen Blutung oder eines zerebrovaskulären Ereignisses innerhalb des letzten Jahres oder mit gleichzeitiger Anwendung von Antikoagulanzen oder bestehender Thrombozytopenie.“	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)
		<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 Ihren behandelnden Arzt 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> <p>Bei Patienten mit beobachteten intrakraniellen Blutungen während der Behandlung mit Avapritinib bei jeder Indikation <u>muss</u> Avapritinib unabhängig vom Schweregrad der Blutung dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2)“</p>	
2	Kognitive Funktionen	<p><b>Abschnitt 4.4</b></p> <p>„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.</p> <p>[...]</p> <p>Bei Patienten mit ISM können kognitive Auswirkungen ein Symptom der Krankheit sein. Patienten mit ISM müssen ihren Arzt informieren, wenn sie neue kognitive Symptome bei sich feststellen oder bestehende kognitive Symptome sich verschlechtern.“</p>	nein
2	Intervallmäßige Beurteilung der QT-Zeit mittels EKG	<p><b>Abschnitt 4.4</b></p> <p>„Bei Patienten mit ISM sind Beurteilungen des QT-Intervalls mittels EKG <u>in Betracht zu ziehen</u>, insbesondere bei Patienten mit gleichzeitig vorliegenden Faktoren, die eine QT-Verlängerung hervorrufen könnten (z. B. Alter, vorbestehende Herzrhythmusstörungen usw.).“</p>	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)
3	Ausschluss einer Schwangerschaft	<b>Abschnitt 4.6</b> „Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter <u>muss</u> vor Beginn der AYVAKYT-Behandlung bestimmt werden.“	ja
4	Behandlung einer Überdosierung	<b>Abschnitt 4.9</b> „Im Fall einer vermuteten Überdosierung <u>sollte</u> die Gabe von Avapritinib unterbrochen werden und es sollten unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.“	nein
Quelle: Fachinformation Avapritinib [1]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Stand der Information: Dezember 2023 [1].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-24, 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 3-24 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: 4. Quartal 2023 [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: Dezember 2023]. 2023.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) [Stand: 4. Quartal 2023]. 2023.