

**Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025**

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Avapritinib (AYVAKYT®)*

Blueprint Medicines (Germany) GmbH,  
a Sanofi Company

### **Modul 3A**

*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, Prüfungsteilnehmer im  
Geltungsbereich des SGB V

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>11</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	12
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	13
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	14
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	18
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	19
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	21
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....	21
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	30
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	34
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	41
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	49
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	50
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....	52
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	58
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer .....	58
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	62
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	67
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	72
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	76
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen .....	80
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	81
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	83
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	85
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	85
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	92
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	93
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	94
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	97
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	97
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	98
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	99
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 .....	102

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben .....	103
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6 .....	106

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: SM-Diagnosekriterien der WHO von 2022 .....	27
Tabelle 3-2: Schrittweise medikamentöse Antimediator-Therapie bei verschiedenen Symptomen der ISM gemäß Leitlinie des NCCN.....	32
Tabelle 3-3: Hochrechnung der Anzahl an prävalenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2021 .....	36
Tabelle 3-4: Hochrechnung der Anzahl an inzidenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2021 .....	37
Tabelle 3-5: Hochrechnung der Anzahl an inzidenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2021 (5 Jahre Vorbeobachtungszeitraum).....	39
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	41
Tabelle 3-7: Hochrechnung der Anzahl an erwachsenen Patienten mit ISM auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2021 .....	43
Tabelle 3-8: Hochrechnung der Anzahl an ISM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Zeitraum 2021 bis 2030 .....	47
Tabelle 3-9: Hochrechnung des Anteils an GKV-versicherten Patienten mit ISM im Zeitraum 2021 bis 2030.....	48
Tabelle 3-10: Prognostizierte Änderung des GKV-Anteils der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Avapritinib für die Jahre 2025 bis 2030.....	49
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	50
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	59
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	63
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	72
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	74
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	75
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	77
Tabelle 3-19: EU-RMP – vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung .....	94
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	99

Tabelle 3-21: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet .....	105
---	-----

**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.....	23
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 und somit zu einer SCF-unabhängigen Signaltransduktion über drei zentrale Signalwege. ....	24
Abbildung 3-3: Symptomatik der SM-Patienten.....	25
Abbildung 3-4: Therapieschema der ISM.....	31

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Abs.	Absatz
ADL	Aktivitäten des täglichen Lebens (Activities of Daily Living)
AdvSM	fortgeschrittene systemische Mastozytose (Advanced Systemic Mastocytosis)
AIDS	erworbenes Immundefizienzsyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
Akt	Proteinkinase B
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
AUC <sub>0-inf</sub>	Fläche unter der Kurve von Zeitpunkt 0 extrapoliert bis unendlich (Area Under the Curve From Time 0 Extrapolated to Infinite Time)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BMM	Knochenmarkmastozytose (Bone Marrow Mastocytosis)
BSC	Best Supportive Care
BSEP	Bile Salt Export Pump
bzw.	beziehungsweise
CD117	Typ III Tyrosinkinase-Rezeptor KIT
CLcr	Kreatinin-Clearance
C <sub>max</sub>	maximale Konzentration (Maximum Concentration)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
CYP3A	Cytochrom P450 Familie 3 Unterfamilie A
D	Asparaginsäure
D842V/D816V	Substitutionsmutation an Position 842/816 von Asparaginsäure zu Valin
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
d. h.	das heißt
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
ECNM	European Competence Network on Mastocytosis
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
Erk	Extracellular Signal-Regulated Kinases
et al.	und andere
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates
e. V.	eingetragener Verein
EZD	extrazelluläre Domäne
F	Phenylalanin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI	gastrointestinal
GIST	gastrointestinale/r Stromatumor/en
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
H	Histidin
H1/H2	Histaminrezeptor 1/2
H $\alpha$ T	hereditäre Alpha Tryptasämie
Halbs.	Halbsatz
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
HR	Histaminrezeptor
I	Isoleucin
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision, German modification
i.d.R.	in der Regel
i.e.	id est
IFN	Interferon
IgE	Immunglobulin E

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
IgG2	Immunglobulin G2
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
ISM	indolente systemische Mastozytose
IU	Internationale Einheit (International Unit)
JAK-STAT	Janus Kinase Signal Transducer and Activator of Transcription
JMD	Juxtamembrandomäne
KI	Konfidenzintervall
KIT	V-Kit Hardy-Zuckerman 4 Feline Sarcoma Viral Oncogene Homolog
KM	Knochenmark
l	Liter
LPFV	last patient first visit
LPI	last patient in
LSF	Lichtschutzfaktor
M2Q	mindestens zwei Quartale
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder)
MAPK/Mek	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MATE1	Multidrug And Toxin Extrusion Protein 1
MATE2-K	Multidrug And Toxin Extrusion Protein 2-K
MCL	Mastzellleukämie (Mast Cell Leukemia)
µg	Mikrogramm
mg	Milligramm
Mio.	Millionen
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomografie
N	Anzahl
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NCT	National Clinical Trial
NF-κB	Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B-Cells

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ng	Nanogramm
NO	Stickstoffmonoxid
ONG	obere Normgrenze
PAF	Plättchenaktivierender Faktor
PDGFRA	Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha)
P-gp	Permeability glycoprotein
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
p.o.	per os
PPH	Protonenpumpenhemmer
PRISM	Perceptions Realities and Insights on Systemic Mastocytosis
PSURs	Periodic Safety Update Reports
QD	einmal täglich (lat.: quaque die)
Raf	Rapid Accelerated Fibrosarcoma Kinase
RANKL	Receptor activator of NF-κB ligand
Ras	Rat Sarcoma Virus GTPase
RMP	Risikomanagement-Plan
SAS	Statistical Analysis System
s.c.	subkutan (subcutaneous)
SCF	Stammzellfaktor (Stem Cell Factor)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SM	systemische Mastozytose
SM-AHN	systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie
SM-AHNMD	systemische Mastozytose assoziiert mit klonaler hämatologischer Nicht-Mastzell-Krankheit
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
SSM	schwelende systemische Mastozytose

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
TK	Tyrosinkinase
TMD	Transmembrandomäne
UE	unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
usw.	und so weiter
V	Valin
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
Y	Tyrosin
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)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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- beziehungsweise 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. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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 systemischen Mastozytose (SM) 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 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 als belegt (5, 6). Im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Avapritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet im Jahr 2024 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) anhand der eingereichten Unterlagen einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt (7). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V ist nach Überschreiten eines Umsatzes von 30 Mio. € innerhalb von zwölf Kalendermonaten ein Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) vorzulegen. Der G-BA hat die Blueprint Medicines (Germany) GmbH (im Folgenden Blueprint Medicines genannt) aufgrund der Überschreitung dieser Umsatzschwelle mit dem Schreiben vom 16. Juli 2025 (8) dazu aufgefordert, entsprechende Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Abs. 1 bis 6 Verfahrensordnung (VerfO) für den Wirkstoff Avapritinib zu übermitteln.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet von Avapritinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer indolenter systemischer Mastozytose, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, wird der Zusatznutzen gegenüber folgender zVT abgeleitet:

- Best Supportive Care (BSC)

### 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).*

Es haben zwei Beratungsgespräche mit dem G-BA stattgefunden. Das erste Beratungsgespräch (Vorgangsnummer: 2020-B-097) erfolgte am 24 Juni 2020. Hierbei legte der G-BA für „Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer indolenter systemischer Mastozytose“ folgende zVT für Avapritinib fest:

- Best Supportive Care (BSC)

Der G-BA merkt in seiner finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch dazu an, dass die Evidenz für Therapieoptionen in der ISM stark limitiert sei. Die Empfehlung der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) beschränke sich im Wesentlichen auf eine Therapie der mediatorbedingten Symptome. Diese Therapieoptionen werden auch von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und im Rahmen des Expertengesprächs empfohlen. Aufgrund der vorliegenden Evidenz habe der G-BA BSC als zVT bestimmt, wobei als BSC diejenige Therapie verstanden werde, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von mediatorbedingten Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleiste. Symptomabhängig wurden folgende Wirkstoffe im off-label Gebrauch vom G-BA für die Behandlung der mediatorbedingten Symptome als geeignet erachtet: H1- und H2-Rezeptorantagonisten, Leukotrienantagonisten Cromoglicinsäure, Kortikosteroide, Protonenpumpenhemmer, Omalizumab, Epinephrin, Bisphosphonate und andere Wirkstoffe, Vitamin D3 (9).

Im Zuge der Neubewertung von Avapritinib nach Überschreitung der 30 Mio. € Umsatzschwelle fand am 28. Mai 2025 das zweite Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2025-B-078) statt (10). Im Rahmen dieses Beratungsgesprächs hat der G-BA im oben genannten Anwendungsgebiet von Avapritinib folgende zVT festgesetzt:

- Individualisierte Therapie unter Auswahl von:
  - Cladribin,
  - Peginterferon alpha-2a +/- Prednison,
  - Midostaurin und
  - BSC

*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. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Blueprint Medicines hält die im Rahmen des zweiten Beratungsgesprächs vom 28. Mai 2025 (Vorgangsnummer 2025-B-078) seitens des G-BA festgelegte zVT für nicht geeignet und begründet dies wie folgt:

Cladribin, Peginterferon alpha-2a +/- Prednison und Midostaurin sind für die Behandlung der ISM nicht zugelassen. Voraussetzung für die Festsetzung einer off-label Therapie als zVT ist laut § 6 Abs. 2 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse als Therapiestandard gilt. Dies ist der Fall, wenn die große Mehrheit der medizinischen Experten die Behandlungsmethode befürwortet und über die Zweckmäßigkeit der Therapie Konsens besteht (11). Aus Sicht von Blueprint Medicines sind diese Bedingungen nicht erfüllt.

Die Fachgesellschaft Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) hat in ihrer Stellungnahme zum o.g. Beratungsverfahren angemerkt, dass eine Optimierung der symptomatischen Therapie den Therapiestandard darstellt (12). In der vom G-BA herangezogenen Leitlinie des NCCN werden Cladribin, Peginterferon alpha-2a +/- Prednison und Midostaurin ebenfalls nicht als regelmäßiger Therapiestandard empfohlen, da Einschränkungen auf spezifische Patientenpopulationen vorgenommen werden (13).

Die DGHO empfiehlt in ihrer aktuellen Leitlinie zur SM eine Anwendung des Wirkstoffs Cladribin im off-label Gebrauch nur als Monotherapie zum raschen Debulking bei hoher Tumorlast, indiziert bei schwelende systemischen Mastocytose (SSM) mit Zeichen einer beginnenden ASM und bei jeder Form der fortgeschrittenen systemischen Mastocytose (Advanced Systemic Mastocytosis, AdvSM) ohne rasch-progredienten Verlauf. Eine Anwendung von Cladribin zur Therapie der ISM wird von der DGHO nicht empfohlen (14). Darüber hinaus wird sowohl in der Leitlinie der DGHO als auch in der Leitlinie des NCCN auf das Toxizitätsprofil von Cladribin hingewiesen (13, 14). Auch in der Fachinformation von Cladribin wird auf ein potenzielles Risiko einer Mutagenese sowie Karzinogenese verwiesen (15, 16).

Zur Verwendung von (Peg-)Interferon (IFN) ist in der Leitlinie der DGHO eine potenzielle Indikation bei ISM und SSM mit therapierefraktärer Osteoporose mit/ohne Frakturen bzw. mit konventionell unkontrollierten Knochenschmerzen angegeben (14). Die DGHO gibt an, dass basierend auf individuellen Erfahrungen bei einzelnen Patienten unter Umständen eine Remission der Symptome bei konventionell therapierefraktärer und symptomatischer GI-Infiltration erreicht werden kann. Es wird außerdem darauf hingewiesen, dass IFN-alpha (auch die pegylierte Form) erhebliche Nebenwirkungen hervorrufen kann, was vor allem bei älteren und psychisch labilen Patienten, wie sie bei SM häufig vorkommen, zu Problemen führen kann (14). Auch die NCCN empfiehlt in ihrer aktuellen Leitlinie die Anwendung von Peginterferon-alpha nur bei Patienten mit refraktären Knochenschmerzen und/oder bei einer Verschlechterung der Knochenmineraldichte unter Bisphosphonattherapie (13).

Der Wirkstoff Midostaurin wird von der NCCN in ihrer aktuellen Leitlinie von 2025 im off-label Gebrauch empfohlen, wenn bei symptomatischen Patienten mit einer ISM, im Anschluss an eine primäre Anti-Mediator-Therapie, mit Avapritinib oder an eine klinische Studie kein ausreichendes Ansprechen erreicht werden kann (13). Hierbei ist zu beachten, dass Avapritinib im Gegensatz zur europäischen Zulassung in den USA für alle Patienten mit ISM zugelassen ist, unabhängig von der vorangegangenen Behandlung (17). Die Empfehlung für Midostaurin basiert auf einer Studie von van Anrooij et al. aus dem Jahr 2018, welche eine offene, nicht randomisierte, monozentrische Phase-2-Studie ist, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Midostaurin bei 20 Patienten mit ISM und schweren Mastzellaktivierungssymptomen, die auf eine Behandlung mit Antihistaminika nicht ansprechen, untersucht wurde (18). Aus Sicht von Blueprint Medicines ist kritisch zu hinterfragen, ob sich die o.g. Evidenz auf alle Patienten des hier relevanten Anwendungsgebiets übertragen lässt. So ist auch in der Leitlinie der DGHO keine Therapie mit Midostaurin im off-label Gebrauch zur Behandlung der ISM vorgesehen (14).

Zudem konnte anhand einer Krankenkassendatenanalyse für den Beobachtungszeitraum 01. Januar 2021 bis 31. Dezember 2021 gezeigt werden, dass bis zum Zeitpunkt der Zulassung von Avapritinib die vom G-BA genannten Behandlungsoptionen in der deutschen Versorgungsrealität kaum bis gar nicht zum Einsatz kamen (19). Stattdessen verdeutlichen die Krankenkassendaten den Einsatz von Basistherapien bei Patienten mit ISM. Hierunter fallen neben H1- und H2-Antihistaminika auch Kortikosteroide und Protonenpumpenhemmer (z. B. Omeprazol), welche auf die rein symptomatische Behandlung in Form von bestmöglicher, patientenindividuell optimierter Behandlung (BSC) bei jenen Patienten ausgerichtet sind. Ein Einsatz von Cladribin oder Peginterferon alpha-2a +/- Prednison fand demzufolge in der Versorgungsrealität von 2021 nicht, der Einsatz von Midostaurin in zu vernachlässigendem Ausmaß statt (19). Ein ähnliches Bild zeigt sich auch anhand neuerer Daten aus einer Patientenbefragung im Rahmen der Perceptions Realities and Insights on Systemic Mastocytosis (PRISM)-Studie, die im Zeitraum von November 2022 bis August 2023 stattfand (20).

Vergleichbares zeigt sich in den Leitlinienempfehlungen der NCCN aus dem Jahr 2019, in welchen ebenfalls die Versorgungsrealität vor Zulassung von Avapritinib abgebildet wird (21). Zur Behandlung symptomatischer Patienten mit ISM wird neben der Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie eine Anti-Mediator-Therapie zur Symptomkontrolle empfohlen. Die Anwendung von Cladribin und (Peg-)Interferon-alpha wird dagegen, analog zur aktuellen Leitlinie der NCCN, grundsätzlich nur zur Behandlung von Patienten mit AdvSM und einzig in Ausnahmefällen bei Patienten mit ISM empfohlen. Eine Empfehlung von Midostaurin zur Behandlung der ISM findet in der Fassung von 2019 hingegen keine Erwähnung (21). Dies spiegelt sich auch in den Daten zur tatsächlichen Versorgungssituation in den USA aus dem Zeitraum Januar 2017 bis Dezember 2018 wider, welche verdeutlichen, dass eine Behandlung von Patienten mit ISM mit Cladribin, Peginterferon alpha-2a +/- Prednison oder Midostaurin auch vor der Zulassung von Avapritinib i.d.R. nicht stattfand (22). Dementsprechend bilden diese Wirkstoffe aus Sicht von Blueprint Medicines die Versorgungsrealität, wie sie sich ohne Avapritinib darstellen würde, nicht ab.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass laut Leitlinien der DGHO und der NCCN eine Anti-Mediator-Therapie (i.e. BSC) als Standard im oben genannten Anwendungsgebiet empfohlen wird, während die Anwendung von Cladribin, Peginterferon alpha-2a +/- Prednison und Midostaurin nur in ausgewählten Sonderfällen in Betracht gezogen werden sollte (13, 14).

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aussagen und der Leitlinie der DGHO stellt aus Sicht von Blueprint Medicines daher BSC die alleinige zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Entsprechend wurde die im vorliegenden Dossier präsentierte Zulassungsstudie PIONEER, unter Einbeziehung der damals gültigen Leitlinien, konzipiert und durch den Vergleich mit BSC aus Sicht von Blueprint Medicines die Versorgungsrealität bestmöglich abgebildet. Die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Avapritinib in der oben genannten Indikation ist daher auf Basis der Zulassungsstudie PIONEER (BLU-285-2203) zu bewerten.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 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).

Allgemeine Angaben zum Verfahren wurden der VerfO und dem SGB, die Informationen zum Orphan Drug Status 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 zur ersten Nutzenbewertung von Avapritinib im Anwendungsgebiet sind der Internetseite des G-BA zu entnehmen (7). Die Angaben zur Vorlage eines Dossiers zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber einer zVT wurden der Aufforderung durch den G-BA entnommen (8).

Angaben zur zVT wurden den beiden finalen Niederschriften zu den Beratungsgesprächen nach § 8 AM-NutzenV und den dazugehörigen „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ für die Beratungsgespräche mit der Vorgangsnummer 2020-B-097 (9) und der Vorgangsnummer 2025-B-078 (10) entnommen.

Informationen zum Therapiestandard wurden den aktuell gültigen Leitlinien der DGHO (14) und der NCCN (13) sowie den entsprechenden Fachinformationen (15, 16) entnommen. Zudem wurden die Information zur Versorgungsrealität vor Zulassung von Avapritinib einer Krankenkassenanalyse für das Jahr 2021 (19), der Leitlinie der NCCN aus dem Jahr 2019 (21) und einer Publikation zur Versorgungsrealität in den USA für den Zeitraum Januar 2017 bis Dezember 2018 (22) entnommen. Angaben zur aktuellen Versorgungsrealität entstammen einer Patientenbefragung im Rahmen der PRISM-Studie (20).

Weitere Quellen zur Informationsbeschaffung entstammen einer nicht-systematischen Literaturrecherche und Freitextsuche.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments.*

1. Blueprint Medicines (Netherlands) B. V. Fachinformation AYVAKYT® 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg/300 mg Filmtabletten [Stand: April 2024]. 2024.
2. European Medicines Agency (EMA). Public Summary of opinion on orphan designation. Avapritinib for the treatment of mastocytosis. 2018.
3. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report. Ayvakyt (Avapritinib). Treatment of mastocytosis. EU/3/18/2074. 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). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Mai 2025 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 21.10.2025 B1 in Kraft getreten am 22. Oktober 2025. 2025.
6. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung.: 2025 [zuletzt aktualisiert am; abgerufen am 15.09.2025]; abrufbar unter: [https://www.gesetze-im-internet.de/sgeb\\_5/\\_35a.html](https://www.gesetze-im-internet.de/sgeb_5/_35a.html).
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Avapritinib (Neues Anwendungsgebiet: indolente systemische Mastozytose (ISM)) vom 20. Juni 2024. 2024.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Avapritinib (AYVAKYT®) - Überschreitung der Umsatzgrenze von 30 Millionen Euro - 2025-05-A-012. 2025.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2020-B-097, Avapritinib zur Behandlung der indolenten systemischen Mastozytose. 2020.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2025-B-078, Avapritinib zur Behandlung der indolenten systemischen Mastozytose. 2025.

11. Bundessozialgericht (BSG). BSG Urteil v. 13.12.2005 - B 1 KR 21/04 R. 2005.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2025-B-078 Avapritinib. 2025.
13. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Systemic Mastocytosis (Version 1.2025) [Stand: Februar 2025]. 2025.
14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V. Onkopedia-Leitlinie zur systemischen Mastozytose [Stand: Januar 2024]. 2024.
15. Lipomed GmbH. Fachinformation LITAK 2mg/ml Injektionslösung [Stand: Dezember 2024]. 2024.
16. Atnahs Pharma Niederlande B.V. Fachinformation Leustatin 10 mg/10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: März 2025]. 2025.
17. Blueprint Medicines Corporation. Prescribing Information AYVAKYT® (avapritinib) tablets, for oral use. 2024.
18. van Anrooij B, Oude Elberink JNG, Span LFR, de Monchy JGR, Rosati S, Mulder AB, et al. Midostaurin in patients with indolent systemic mastocytosis: An open-label phase 2 trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(3):1006-8 e7.
19. Herold M, Silies H, Schnaidt S, Jacob C. Medication Use in Indolent Systemic Mastocytosis (ISM) in Germany Prior to Avapritinib EMA Approval. 2025.
20. Triggiani M, Hobart J, Alvarez-Twose I, Livideanu CB, Ruëff F, Barete S, et al. Patient-Reported Outcomes and Provider Perceptions of Systemic Mastocytosis: Results From the PRISM Study. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* 2025;55:784-94.
21. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Systemic Mastocytosis (Version 2.2019). *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN.* 2018.
22. Petrilla AA, Sullivan E, Roche M, Cohen J, Norregaard C, Nguyen U, et al. Comorbidity and Disability in Medicare Beneficiaries Newly Diagnosed with Moderate to Severe Indolent Systemic Mastocytosis. Poster number 661: American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology Annual Meeting, Phoenix, AZ, February 25-28, 2022; 2022.

### 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 (KM), der Haut und in verschiedenen Organen wie dem Darm, der Leber, der Milz oder den Lymphknoten auszeichnet (1). Bei mindestens 90 % 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 KM gebildet und migrieren als unreife Vorläuferzellen in verschiedene Körperregionen, wo sie sich erst im Zielorgan vollständig ausdifferenzieren. Die Hauptaufgabe der Mastzellen ist, neben der passiven Effektorwirkung allergischer Reaktionen, die Verstärkung der angeborenen und erworbenen Immunantwort gegenüber fremden Pathogenen oder Allergenen (2). Durch Pathogene und Allergene kommt es bei Patienten mit SM zu einer unkontrollierten Ausschüttung von Mastzell-Mediatoren (wie Histamin, Heparin, Prostaglandinen, Leukotrienen, Zytokinen und Proteasen) (3, 4), welche im Umkehrschluss verantwortlich für die Entstehung der typischen, wiederkehrenden Symptome wie Urtikaria, Pruritus, Übelkeit, Diarrhoe oder Hypotonie sind und bis hin zu lebensbedrohlichen Zuständen wie einem anaphylaktischen Schock führen können (1).

Die SM wird unterschieden in die nicht-fortgeschrittene SM und die fortgeschrittene SM (advanced SM, AdvSM) (5, 6). Die AdvSM ist organinvasiv und hat einen stark negativen Einfluss auf das Überleben der betroffenen Patienten (1). Die ISM, welche die zugrundeliegende Erkrankung des vorliegenden Modul 3A darstellt, wird zu der nicht-fortgeschrittenen SM gezählt und ist weniger organinvasiv. Nach heutigem Kenntnisstand hat die Erkrankung auf die Lebenserwartung der Patienten keinen oder nur einen gering vermindernenden Einfluss (5, 7, 8). Avapritinib ist zur Behandlung der ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen und zur Behandlung der AdvSM sowie, über die Indikation der SM hinaus, zur Behandlung inoperabler oder metastasierter gastrointestinaler Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen, zugelassen (9).

### **Indolente systemische Mastozytose (ISM)**

Die ISM ist eine seltene und schwer symptomatische Erkrankung mit einer Inzidenz von 0,4 bis 0,73 pro 100.000 Einwohnern (10, 11) und einer Prävalenz von 8,24 bis 18 pro 100.000 Einwohnern (10, 11). 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 SSM und der Knochenmarkmastozytose (Bone Marrow Mastocytosis, BMM) den nicht-fortgeschrittenen Subtypen der SM zugeordnet (1, 6, 12, 13). Dabei stellt die ISM mit 65 % der Fälle die am häufigsten vorkommende Variante der SM dar (1).

### ***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 spielt (14). 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. Die TK1 (Exon 13 und 14) beinhaltet eine Adenosintriphosphat (ATP)-Bindetasche (Abbildung 3-1) (15, 16). Bei mindestens 90 % 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).

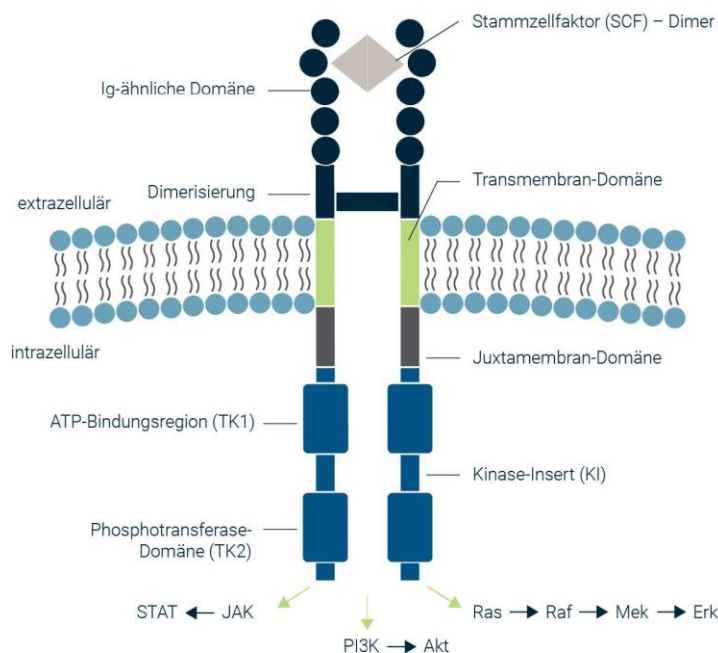


Abbildung 3-1: Struktur des KIT-Rezeptors nach Dimerisierung durch SCF-Bindung. Die physiologische Aktivierung führt zur Signaltransduktion über drei zentrale Signalwege.

Quelle: Verändert nach Gilreath et al. 2019 (17)

Die verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Der natürliche aktivierende Ligand von KIT ist der SCF, ein Zytokin, welches zu den hämatopoetischen Wachstumsfaktoren zählt. Die Aktivierung des als Monomer auf Zellen vorliegenden KIT-Rezeptors erfolgt über eine SCF-vermittelte Homodimerisierung, welche nachfolgend zur ATP-vermittelten Autophosphorylierung von verschiedenen, an der Außenseite der Kinasedomäne lokalisierten Tyrosingruppen führt (Abbildung 3-1) (15, 16). Die Autophosphorylierung bewirkt die Aktivierung mehrerer nachgeschalteter Signalwege, einschließlich des Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK)-, des Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)- und des Janus Kinase Signal Transducer and Activator of Transcription (JAK-STAT)-Signalwegs. Die Signalwege induzieren die Zellproliferation, das Zellwachstum, die Migration, das Zellüberleben, die Zellentwicklung und die Zytokinproduktion der Mastzellen (14).

Die KIT-D816V-Mutation führt in der überwiegenden Mehrheit der Fälle von SM zu einer ligandenunabhängigen konstitutiven KIT-Aktivierung (Abbildung 3-2) und damit zu einer klonalen Expansion und Akkumulation im Gewebe sowie zu einer unkontrollierten Aktivierung der Mastzellen (16), welches mit der im Folgenden beschriebenen Symptomatik der Erkrankung einhergeht.

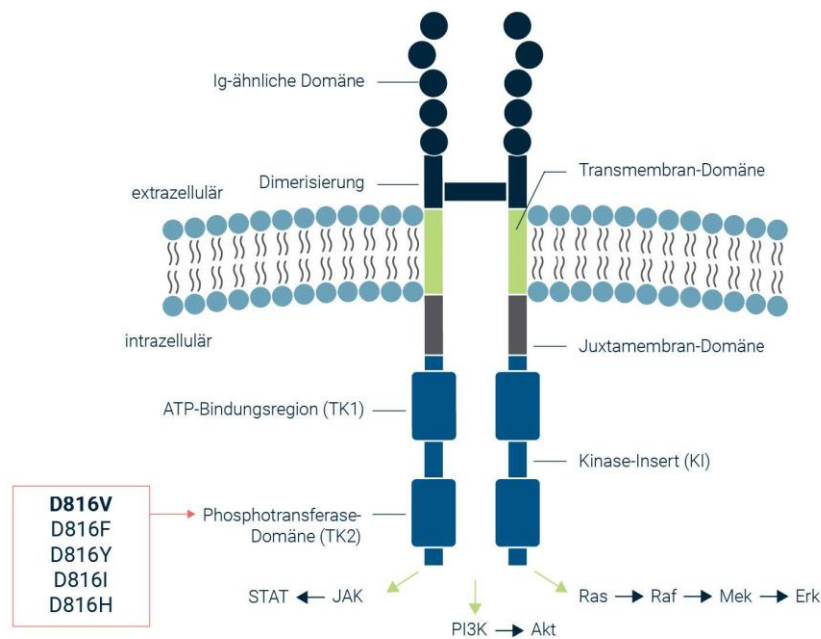


Abbildung 3-2: Durch Mutation im Exon 17 (in > 95 % KIT-D816V-Mutation) kommt es zur Aktivierung der Rezeptorstruktur ohne die Bindung des physiologischen Liganden SCF und somit zu einer SCF-unabhängigen Signaltransduktion über drei zentrale Signalwege.

Quelle: Verändert nach Gilreath et al. 2019 (17)

Die verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

### *Symptomatik und Einfluss auf die Lebensqualität*

Die Symptomatik der SM-Patienten ist patientenindividuell unterschiedlich (Abbildung 3-3). In einer Patientenbefragung im Rahmen der PRISM-Studie gaben Patienten mit SM gastrointestinale Symptome, Allergien/Anaphylaxien, die Haut betreffende Symptome sowie Müdigkeit/Erschöpfung als die belastendsten Symptome an (18). Die ISM zeichnet sich zum Großteil durch Symptome aus, die durch die Ausschüttung von Mastzell-Mediatoren wie Histamin, Heparin, Prostaglandinen, Leukotrienen, Zytokinen und Proteasen ausgelöst werden (3, 4). Die Freisetzung aus den Mastzellen kann spontan oder durch normale tägliche Aktivitäten ausgelöst werden, z. B. durch Nahrungsmittel, Infektionen, natürliche sowie chemische Gerüche, physikalische Reize (wie Hitze, Kälte, Sonnenlicht, etc.), körperliche Anstrengung, bakterielle Proteine, Toxine, Medikamente (wie nichtsteroidale Antirheumatika und allgemeine Anästhetika) sowie Stress (18-20). 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 (21-24). So ergab im Rahmen der PRISM-Studie die Befragung von Patienten mittels verschiedener, validierter Fragebögen, dass Patienten mit ISM sowohl eine verminderte physische als auch mentale Lebensqualität im Vergleich zum Bevölkerungsdurchschnitt aufweisen (18).

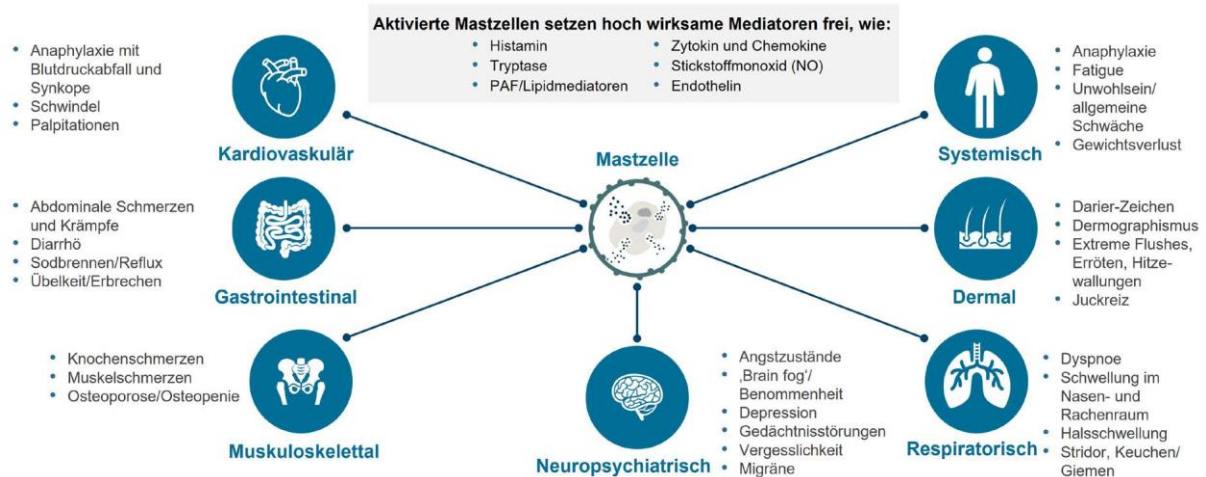


Abbildung 3-3: Symptomatik der SM-Patienten

Quelle: Blueprint Medicines interne Abbildung verändert nach Theoharides et al. 2015 (25), Jennings et al. 2018 (22), Amin et al. 2012 (26), Gülen et al. 2016 (19), Buonomo et al. 2022 (27)

Die verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei ISM-Patienten ist die Haut eines der am stärksten und häufigsten betroffenen Organe (28, 29). 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 Blasenbildungen auf. Des Weiteren kommt es zu generalisierten makulösen oder makulopapulösen, kleinfleckigen Pigmentexanthenen mit positivem Darier-Zeichen (1). Patienten berichten von Unwohlsein, ausgelöst durch ein Gefühl intensiver Hitze der Rötungen, und dass das Hitzegefühl und ein Brennen der Rötungen oft den Beginn einer größeren Mastzell-Aktivierungsattacke anzeigen. Entsprechend lösen die Rötungen Angstgefühle bei den Patienten aus (22).

Durch Mastzell-Aktivierungsattacken können bei Patienten mit SM schwere, lebensbedrohliche Anaphylaxien auftreten, welche meistens mit Immunglobulin E (IgE)-abhängigen Allergien assoziiert sind und häufig durch Hymenopterengift hervorgerufen werden können (1, 3). Bei etwa der Hälfte der ISM-Patienten treten Anaphylaxien auf (29) und werden öfter bei ISM- als bei AdvSM-Patienten beobachtet (1, 18). Im Rahmen der PRISM-Studie berichteten Patienten mit ISM, dass Anaphylaxien bei ihnen am häufigsten durch Nahrungsmittel, Veränderungen der Temperatur oder Stress ausgelöst wurden (18). Viele Patienten haben zudem Angst, dass Medikamente oder deren Wechselwirkungen, bedingt durch die Polypharmazie zur Symptombekämpfung der ISM, eine Anaphylaxie zur Folge haben können (22).

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). Von einer Osteopenie oder Osteoporose und einem damit einhergehenden Risiko für pathologische Frakturen sind etwa 30 bis 50 % der Patienten mit SM betroffen (29). 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 Aktivität der Osteoklasten, die 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 (27).

Zusätzlich treten bei den Patienten zahlreiche gastrointestinale Symptome, insbesondere Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen und Krämpfe sowie Sodbrennen, auf (1, 27). 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 (22).

Auch allgemeine Schwäche, Fatigue und Energiemangel sowie Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit und Schlafstörungen sowie Depressionen können bei Patienten mit ISM auftreten (1, 22). 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 (22).

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 (22). Ergebnisse der TouchStone-SM-Patientenbefragung aus dem Jahr 2022 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 (21). Diese Ergebnisse werden durch die Ergebnisse der PRISM-Studien gestützt (18, 30). Hierbei konnte für Patienten in Deutschland gezeigt werden, dass 28 % der Patienten Angst davor hatten, ihr Zuhause zu verlassen, und etwa 78 % der Patienten Schwierigkeiten hatten, sich bei der Arbeit oder zuhause zu konzentrieren (30). Zudem berichteten 43 % der Patienten, dass aufgrund der Erkrankung ihre Fähigkeit, ihre Arbeit auszuüben oder ihr Beschäftigungsstatus, eingeschränkt ist. Dies äußerte sich z. B. in einer reduzierten Arbeitszeit, einer krankheitsbedingten Arbeitsunfähigkeit, einer freiwilligen Kündigung oder in einem frühzeitigen Eintritt in den Ruhestand (18).

### **Diagnose und Subtypeneinteilung**

Aufgrund des breiten Spektrums an unspezifischen Symptomen bei Patienten mit ISM ist die Diagnosestellung häufig erschwert und erfolgt im Schnitt erst nach neun Jahren (21, 22, 29, 31). Ungefähr 50 % der Patienten konsultieren drei bis sechs verschiedene Ärzte für die Diagnose und Therapie der SM (22).

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, 12).

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 in 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> </ul>

Kriterium	Definition
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tryptase-Basiskonzentration im Serum &gt; 20 ng/ml (im Falle eines nicht zusammenhängenden myeloischen Neoplasie gilt ein erhöhter Tryptasewert nicht als SM-Kriterium); Im Falle einer bekannten H&amp;T sollte der Tryptasewert angepasst werden.</li> </ul>
Quelle: modifiziert nach Valent et al. 2023 (12) Die verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Die Analyse von Knochenmarksaspiraten und -biopsien sowie die Bestimmung des Serum-Tryptasespiegels werden als die wichtigsten diagnostischen Laborparameter für die Diagnosestellung der SM beschrieben (19). 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 (19, 32).

Der Serum-Tryptasespiegel (Normalwert < 11,4 ng/ml) übersteigt bei den meisten Patienten mit SM 20 ng/ml und der Wert korreliert dabei mit der Gesamtbelastung durch die Mastzellen und deren Aktivierung (1, 19). 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 (32). 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 (33).

Die Bestimmung der KIT-D816V-Mutationslast in KM-Aspiraten und/oder peripherem Blut ist neben dem Diagnosekriterium auch ein wichtiger Verlaufsparemeter 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 (34). Eine Aufklärung der Ärzte über den Nutzen genetischer Screenings und ein breiter Zugang zu empfindlichen Screening-Methoden können eine frühere Diagnose und bessere Behandlung von Patienten mit Mastzell-Symptomen bewirken (35). In der PRISM-Studie aus dem Jahr 2022/2023 gaben zwischen 50 und 83 % der behandelnden Ärzte an, den KIT-Status ihrer Patienten mit ISM nicht sicher zu kennen (18).

Nach einer erfolgten SM-Diagnose lässt sich die Differentialdiagnose der ISM anhand von verschiedenen Parametern erheben. Bei der ISM treten keine oder nur eine Organomegalie (B-Finding) und keine Organdysfunktionen (C-Finding) auf, was auch den Unterschied zur AdvSM darstellt. Zudem unterscheidet sich die ISM von der SSM, bei der eine höhere Mastzellbelastung, Organomegalien und Anzeichen für eine Beteiligung mehrerer Zelllinien vorliegen (36). Die BMM wiederum zeichnet sich im Vergleich zur ISM durch eine niedrige Knochenmarksinfiltration und das Fehlen der kutanen Manifestation aus (1). Zudem liegen bei der ISM keine Anzeichen/Kriterien für eine Mastzellleukämie (Mast Cell Leukemia, MCL) oder SM mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) vor (12, 37, 38). In praktisch allen Patienten mit ISM sind KM-Infiltrate (zumindest 1 bis 30 % KM-Infiltration) zu finden, wobei dies in der Regel eine geringere KM-Infiltration 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 eingeschränkte bzw. nur eine gering verminderte Lebenserwartung (5, 7, 8), es kann jedoch in seltenen Fällen (< 5 bis 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 hinweisen (1, 39). Auch ein kontinuierlicher Anstieg des Serum-Tryptasespiegels ist ein Frühzeichen für eine Progression der Erkrankung (1, 40). 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 (41).

### **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 (9).

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

Den Patienten mit ISM stehen zur Behandlung der oben beschriebenen, beeinträchtigenden und heterogenen Symptomatik nur begrenzte Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. 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 überwiegend von präventiven (Vermeidung von Trigger-Faktoren), über symptomatische (z. B. Behandlung von Juckreiz oder Diarrhöe) bis hin zu supportiven (z. B. Osteoporosebehandlung) Therapiemaßnahmen (18, 41). Avapritinib stellt die einzige zugelassene zielgerichtete und krankheitsmodifizierende Therapie der ISM dar (1, 38).

Gemäß der Leitlinie der DGHO umfasst der erste Schritt der Behandlung eine prophylaktische Anti-Mediator-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 (19). 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 gastrointestinaler Symptome 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).

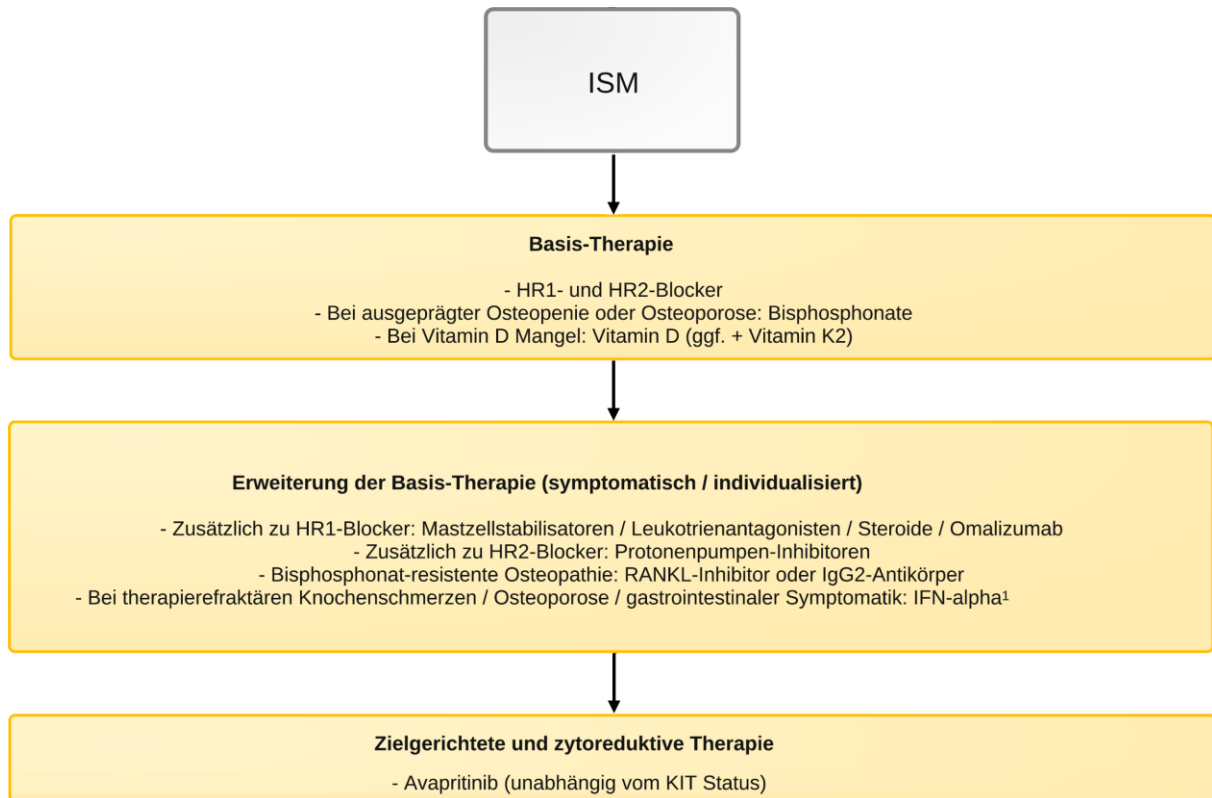


Abbildung 3-4: Therapieschema der ISM

1: nur off-label

Quelle: Verändert nach Onkopedia-Leitlinie (1)

Die verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Symptombasiert und individualisiert kann bei schweren Symptomen oder rezidivierenden Fällen die Basistherapie erweitert werden. Bei anaphylaktischen Anfällen können zusätzlich zum HR1-Blocker vorübergehend Glukokortikosteroide verabreicht werden, diese sollten aber nicht dauerhaft eingenommen werden (19). In refraktären Fällen kann auch die off-label Anwendung des anti-IgE-Antikörpers Omalizumab erwogen werden (1, 27). 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 Therapie mit Interferon-alpha 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, 19). Für die Behandlung einer Bisphosphonat-resistenten Osteopathie oder in refraktären Fällen wird eine Behandlung mit Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand (RANKL)-Inhibitoren oder Immunglobulin G2 (IgG2)-Antikörpern empfohlen.

Analog zur Leitlinie der DGHO empfiehlt das NCCN in seiner Leitlinie initial, neben der Identifizierung und Vermeidung der Auslöser, die medikamentöse Anti-Mediator-Therapie zur Kontrolle der Symptomatik. Dabei wird ein schrittweises Behandlungsschema verfolgt, das sich in der Auswahl der Komponenten und der Dosierung nach der patientenindividuellen Symptomatik richtet. Insgesamt empfiehlt das NCCN in seiner internationalen Leitlinie zur Behandlung der SM ein ähnliches Therapieregime zur Behandlung der ISM wie die DGHO in ihrer Leitlinie (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Schrittweise medikamentöse Antimediator-Therapie bei verschiedenen Symptomen der ISM gemäß Leitlinie des NCCN

Organbeteiligung/Symptome	Schrittweise Behandlung <sup>a,b</sup>
Haut: Pruritus, Hitzewallungen, Urticaria, Angioödem Dermatographismus	1. H1- und H2-Blocker 2. Leukotrien-Rezeptorantagonisten 3. Aspirin 4. Ketotifen <sup>c</sup> 5. Topische Cromoglicinsäure (Salbe/Zusatz 1-4 %) <sup>c</sup>
Gastrointestinaltrakt: Diarrhoe, abdominale Krämpfe, Übelkeit, Erbrechen	1. H1-Blocker 2. Cromoglicinsäure 3. Protonenpumpeninhibitoren 4. Leukotrien-Rezeptorantagonisten 5. Ketotifen <sup>c</sup>
Neurologisch: Kopfschmerzen, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Brain fog	1. H1- und H2-Blocker 2. Cromoglicinsäure 3. Aspirin 4. Ketotifen <sup>c</sup>
Kardiovaskular: Präsynkope, Tachykardie	1. H1- und H2-Blocker 2. Kortikosteroide 3. Omalizumab
Pulmonär: Keuchen, Schwellung im Hals	1. H1- und H2-Blocker 2. Kortikosteroide 3. Omalizumab
Naso-Okulär: Verstopfte Nase, Juckreiz in der Nase, gerötete Bindehaut	1. H1- und H2-Blocker 2. Kortikosteroide 3. Cromoglicinsäure
<p>a: Standarddosens müssen titriert werden. Bei Symptomen, die auf eine Behandlung mit Standarddosens nicht ansprechen, können höhere Dosen erforderlich sein.</p> <p>b: Die Verwendung dieser Medikamente in einem schrittweisen Behandlungsplan kann je nach Patientenszenario variieren.</p> <p>c: Als Kombinationspräparat erhältlich</p> <p>Quelle: (38)</p> <p>Die verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Wenn mit den beschriebenen Therapieoptionen keine ausreichende Kontrolle der heterogenen mittelschweren bis schweren Symptome der ISM-Patienten erzielt werden kann, stellt eine Behandlung mit Avapritinib gemäß der Leitlinien die einzige zielgerichtete Therapieoption dar (1, 38). Mit einer Behandlung mit Avapritinib können die krankheitsassoziierten Parameter wie die Serum-Tryptasekonzentration, die KIT-D816V-Mutationslast und die Mastzell-Aggregate im Knochenmark verringert werden. Dies stellt einen Hinweis auf eine Reduktion der Mastzellen dar (1, 42).

Bei der ISM besteht aufgrund der limitierten Therapiemöglichkeiten ein hoher Bedarf an wirksamen und sicheren Therapieoptionen, um die Symptomlast und die schlechte Lebensqualität, die durch die erhöhte Ausschüttung von Mastzell-Mediatoren hervorgerufen werden, zu verbessern. Die Aufrechterhaltung der Funktionalität, einschließlich sozialer, körperlicher und funktioneller Fähigkeiten, sind für ISM-Patienten mit lebenslangen, chronisch beeinträchtigenden Symptomen ein maßgebliches Therapieziel. Die KIT-D816V-Mutation stellt aufgrund ihrer zentralen Rolle bei der systemischen Mastozytose einen wichtigen Ansatzpunkt für die Wirkung von Avapritinib als erste zugelassene, zielgerichtete und krankheitsmodifizierende Therapie dar.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Avapritinib**

Avapritinib ist ein hoch-selektiver und potenter Typ-I-Tyrosinkinase-Inhibitor mit Aktivität gegen KIT-Exon-17-Mutationen, einschließlich der häufigsten Mutation D816V. Die KIT-D816V-Mutation führt zu einer konstitutiven, ligandenunabhängigen Dimerisierung und Aktivierung des Mastzell-Rezeptors. Im Gegensatz zu vielen anderen KIT-Inhibitoren, die auf die inaktive Konformation von KIT abzielen, kann Avapritinib an die aktive Konformation der Tyrosinkinase KIT, die durch die D816-Mutation ausgelöst wird, binden. Avapritinib besetzt die ATP-Bindungsstelle des KIT-Rezeptors, ohne die benachbarte hydrophobe Tasche zu beeinträchtigen (17, 43). 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 beziehungsweise 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise 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 Anwendungsgebiet anhand einer orientierenden Literaturrecherche identifizieren. Im Folgenden werden zunächst die identifizierten Publikationen zur Prävalenz und Inzidenz der SM und ISM kurz zusammengefasst.

In einer im Jahr 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 (10). 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 (11). 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. aus dem Jahr 2021 wurde die Epidemiologie der SM über einen 15-jährigen Zeitraum in der Verona Provinz und Veneto Region analysiert (44). 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 Orphanet-Report aus dem Jahr 2022 gibt die Inzidenz für die SM mit 0,6 pro 100.000 Einwohner und die Prävalenz mit 11,3 pro 100.000 Einwohner an (45). Ähnliche Werte wurden auch in der im Jahr 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 (46). 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 (10). Auch Kibsgaard et al. haben in ihrer Studie die ISM näher untersucht und dabei die Inzidenz auf 0,4 pro 100.000 Einwohner geschätzt (11). Die Prävalenz war in dieser Studie mit 18 pro 100.000 Einwohner deutlich höher angegeben als bei Cohen et al. Eine niederländische Studie aus dem Jahr 2013 hat eine Prävalenz für alle nicht-fortgeschrittenen SM-Subtypen (ISM und SSM zusammen) von 13 pro 100.000 Einwohner ermittelt (47).

Im Rahmen des Nutzendossiers zur Bewertung von Avapritinib als Orphan Drug in der Indikation zur Behandlung erwachsener Patienten mit ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, wurde eine unterstützende Datenanalyse durchgeführt, um die neuesten epidemiologischen Daten zur Prävalenz und Inzidenz von Patienten mit SM in Deutschland bereitzustellen und die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation von Avapritinib zu quantifizieren (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 (49, 50). In dieser Datenanalyse wurde die Prävalenz und Inzidenz für die SM und die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation für das Jahr 2021 ermittelt. Aufgrund der Aktualität der Daten wird die Krankenkassendatenanalyse aus dem Jahr 2021 auch für das vorliegende Nutzendossier herangezogen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Datenanalyse zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der Patienten mit SM im Jahr 2021 für die Gesamtbevölkerung und für die GKV-Versicherten dargestellt. Die Anzahl an erwachsenen Patienten mit ISM sowie die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation werden in Abschnitt 3.2.4 dargestellt. Die detaillierte Beschreibung der Methodik der Datenanalyse und der Herleitung der Zielpopulation sind im Modul 3A des Orphan Drug Nutzendossiers (48) und im Bericht der Krankenkassendatenanalyse (49, 50) enthalten.

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

Die aus der Analyse der InGef-Forschungsdatenbank gewonnenen Ergebnisse zur Anzahl der prävalenten SM-Patienten im Jahr 2021 wurden auf die deutsche Gesamtbevölkerung bzw. auf die GKV-Versicherten im Jahr 2021 hochgerechnet und sind in Tabelle 3-3 dargestellt. Im Dossier werden gerundete Zahlen dargestellt.

Tabelle 3-3: 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]
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.</p> <p>Quelle: GKV-Routinedatenanalyse (49, 50), Statistisches Bundesamt (51), Bundesministerium für Gesundheit (52)</p> <p>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). Dabei entsprechen 10.405 Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung einer Rate von 12,50 Patienten pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-3) (49, 50).

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). Dabei entsprechen 9.162 Patienten in der deutschen GKV-Population einer Rate von 12,50 Patienten pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-3) (49, 50).

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

Hauptanalyse

Es wurden die aus der Analyse der InGef-Forschungsdatenbank gewonnenen Ergebnisse zur Anzahl der inzidenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung bzw. die GKV-Versicherten im Jahr 2021 hochgerechnet und in Tabelle 3-4 dargestellt. Im Dossier werden gerundete Zahlen dargestellt. In der Hauptanalyse zur administrativen 1-Jahres-Inzidenz lag der Vorbeobachtungszeitraum bei zwei Jahren.

Tabelle 3-4: 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.</p> <p>Quelle: GKV-Routinedatenanalyse (49, 50), Statistisches Bundesamt (51), Bundesministerium für Gesundheit (52)</p> <p>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). Dabei entsprechen 4.073 Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung einer Rate von 4,89 Patienten pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-4) (49, 50).

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. Dabei entsprechen 3.586 Patienten in der deutschen GKV-Population einer Rate von 4,89 Patienten pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-4) (49, 50).

### Sensitivitätsanalyse

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 und sind in Tabelle 3-5 dargestellt. Im Dossier werden gerundete Zahlen dargestellt. In der Sensitivitätsanalyse zur administrativen 1-Jahres-Inzidenz lag der Vorbeobachtungszeitraum bei fünf Jahren

Tabelle 3-5: 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]
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 (49, 50), Statistisches Bundesamt (51), Bundesministerium für Gesundheit (52) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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). Dabei entsprechen 3.500 Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung einer Rate von 4,21 Patienten pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-5) (49, 50).

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. Dabei entsprechen 3.082 Patienten in der deutschen GKV-Population einer Rate von 4,21 Patienten pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-5) (49, 50).

#### 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 vorhandenen Daten aus verschiedenen Datenquellen zur Epidemiologie und Behandlung von SM vergleichbar (50).

Die geschätzte SM-Prävalenz für das Jahr 2021 lag in der durchgeführten Analyse 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 (10). 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 (44). 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 (46). Im Orphanet-Bericht aus dem Jahr 2022 wurde die SM-Prävalenz auf der Grundlage europäischer Daten auf 11,3 pro 100.000 Personen geschätzt (45). 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 (10). Die mittlere Inzidenz erwachsener SM-Fälle in der Studie von Zanotti et al. 2021 betrug 1,09 pro 100.000 Personen pro Jahr (44). Die schwedische Studie von Ungerstedt et al. 2022 meldete eine mittlere Inzidenz erwachsener SM-Fälle von 0,77 pro 100.000 Personen pro Jahr (46). Im Orphanet-Bericht aus dem Jahr 2022 wurde die SM-Inzidenz auf der Grundlage europäischer Daten auf 0,6 pro 100.000 Personen geschätzt (45).

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 nun mehr als 15 Jahre alt sind. Orphanet führte eine systematische Literaturrecherche durch, um epidemiologische Maße für seltene Krankheiten abzuschätzen. 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 (53).

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 inzident geführt haben kann, was letztlich zu einer überschätzten Inzidenz führte (54).

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls 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.

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 3-6: 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 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

**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 (9). Um die Zielpopulation zu quantifizieren, wurde mithilfe der retrospektiven Krankenkassendatenanalyse die Anzahl der erwachsenen Patienten mit ISM ermittelt (50). 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.

Die Ergebnisse der Herleitung sind im Folgenden dargestellt, die detaillierte Beschreibung der Herleitung kann dem Modul 3A des Nutzenbewertungsverfahrens von Avapritinib zur Behandlung eines seltenen Leidens (Vorgangsnummer 2024-01-01-D-1011) (48) entnommen werden.

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

Die Anzahl der erwachsenen Patienten mit ISM wurden für das Jahr 2021 in der InGef-Forschungsdatenbank geschätzt.

***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 gemäß der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision, German modification (ICD-10-GM) Diagnosecode von D47.0 im stationären Bereich (Haupt- oder Nebendiagnose) und/oder im ambulanten Bereich (verifizierte Diagnose). Von diesen 484 Personen waren 340 Patienten (70,25 %) mindestens 18 Jahre alt und 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 (mindestens 2 Quartale (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)) (49, 50).

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 bis 69 Jahre den größten Anteil (23,18 %) aller Altersgruppen ausmachte, gefolgt von der Altersgruppe 50 bis 59 Jahre (21,85 %) (49, 50).

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 3-7 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 3-7: 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]

Population	Anzahl (N) Gesamtbevölkerung <sup>a</sup> [95 %-KI]	Anzahl pro 100.000 [95 %-KI]
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]
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 (49, 50), Statistisches Bundesamt (51), Bundesministerium für Gesundheit (52) 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). Dabei entsprechen 3.242 erwachsene Patienten mit ISM einer Rate von 3,89 Patienten pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-7) (49, 50).

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). Dabei entsprechen 2.855 erwachsene Patienten mit ISM einer Rate von 3,89 Patienten pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-7) (49, 50).

#### 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 assoziiert mit klonaler hämatologischer Nicht-Mastzell-Krankheit (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 (54). 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 (10). 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 (47).

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 (10). 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 (44, 46). 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 Statistischem Bundesamt (DESTATIS) bereinigt sind (51). 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. Hierzu wurden medizinische Experten aus den für die Behandlung der systemischen Mastozytose spezialisierten klinischen Zentren (European Competence Network on Mastocytosis (ECNM)-Zentren) befragt, wie hoch der Anteil der Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose in ihrer klinischen Praxis sei, die mittelschwere bis schwere Symptome haben, die mit symptomatischer Therapie nicht ausreichend kontrolliert werden können. Der Anteil der Patienten mit mittelschweren bis schweren Symptomen, die nicht ausreichend behandelt werden können, wird zusammenfassend von den Experten mit 25 bis 35 % angegeben. Betrachtet man die gesamte Versorgungslandschaft in Deutschland, ist eher davon auszugehen, dass der Anteil dieser Patienten im niedergelassenen Bereich niedriger ist.

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 3-7, Herleitungsschritt 1), ergeben sich folglich für die Zielpopulation von Avapritinib 973 Patienten [Spanne: 811 bis 1.135] in der deutschen Gesamtbevölkerung und 857 Patienten [Spanne: 714 bis 999] in der GKV.

### **Einordnung der Patientenzahlen in Bezug zu früheren Beschlüssen**

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt bisher nur ein Beschluss für eine Nutzenbewertung vor. Hierbei handelt es sich um das Orphan Drug Dossier von Avapritinib aus dem Jahr 2024 (55). In dem Nutzendossier wurde ebenfalls die im vorliegenden Dossier präsentierte Krankenkassendatenanalyse in ihrer Ausführlichkeit zur Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation zugrunde gelegt. Der G-BA hat die gerundete Spanne von 715 bis 1.000 Patienten im Beschluss vom 20. Juni 2024 bestätigt (55).

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Um abzuschätzen, inwieweit sich die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre verändern wird, wurden entsprechend dem Vorgehen zur Herleitung der Zielpopulation (siehe Herleitungsschritte 1 und 2) die Patientenzahlen basierend auf der Krankenkassendatenanalyse und der medizinischen Expertenmeinung vorausberechnet (56).

Zunächst wurde die Veränderung der Anzahl an Patienten mit ISM in der deutschen Gesamtbevölkerung für die Jahre 2022 bis 2030 hochgerechnet. Hierzu wurde die geschätzte Rate für Patienten mit ISM von 3,89 pro 100.000 Personen herangezogen, die im Rahmen der Herleitung der Zielpopulation ermittelt wurde (siehe Herleitungsschritt 1). Die Rate wurde für das Jahr 2021 berechnet und stellt die aktuelle Datengrundlage zur Abschätzung der Anzahl an Patienten mit ISM dar. Zur Berechnung der Patientenzahl wurde die geschätzte Rate auf die fortgeschriebene bzw. vorausberechnete deutsche Gesamtbevölkerung für die Jahre 2022 bis 2030 angewendet (Tabelle 3-8) (51, 57, 58).

Tabelle 3-8: Hochrechnung der Anzahl an ISM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Zeitraum 2021 bis 2030

Jahre	Gesamtbevölkerung [N] <sup>a</sup>	Geschätzte Rate an Patienten mit ISM pro 100.000 Personen [95 %-KI] <sup>b</sup>	Anzahl (N) Gesamtbevölkerung [95 %-KI] <sup>c</sup>
2021	83.237.124	3,89 [3,30 – 4,57]	3.242 [2.746 – 3.802]
2022	83.118.501		3.237 [2.742 – 3.797]
2023	83.456.045		3.251 [2.753 – 3.812]
2024	83.577.140		3.255 [2.757 – 3.818]
2025	83.491.249		3.252 [2.754 – 3.814]
2026	84.877.900		3.306 [2.800 – 3.877]
2027	84.977.400		3.310 [2.803 – 3.882]
2028	85.055.900		3.313 [2.806 – 3.885]
2029	85.113.900		3.315 [2.807 – 3.888]
2030	85.151.700		3.317 [2.809 – 3.890]
<p>a: Bevölkerungsdaten vom Statistischen Bundesamt für das Jahr 2021 auf Grundlage des Zensus 2011 (51), Bevölkerungsdaten für die Jahre 2022 – 2025 auf Grundlage des Zensus 2022 (58) und prognostizierte Zahlen für die Jahre 2026 – 2030 basieren auf der Bevölkerungsvorausberechnung (57)</p> <p>b: Hochrechnung basierend auf durchgängig beobachtbaren oder unterjährig verstorbenen erwachsenen Patienten mit ISM in der InGef-Forschungsdatenbank im Jahr 2021 im Verhältnis zur Anzahl an kontinuierlich beobachtbaren Personen in der InGef-Forschungsdatenbank im Jahr 2021 (n = 3.876.822) (50)</p> <p>c: Anzahl Gesamtbevölkerung ergibt sich aus der Anwendung der geschätzten Rate für Patienten mit ISM auf die deutsche Gesamtbevölkerung.</p> <p>Quelle: GKV-Routinedatenanalyse (49, 50), Prognose der Patientenzahlen in der Zielpopulation der ISM (56), Statistisches Bundesamt (51, 57, 58)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Im Anschluss wurde der Anteil an GKV-versicherten Patienten mit ISM hochgerechnet. Hierbei wurden für die Jahre 2021 bis 2025 die Zahlen der Mitglieder der GKV des Bundesministeriums für Gesundheit herangezogen (52, 59-62) und ins Verhältnis zur Gesamtbevölkerung der entsprechenden Jahre gesetzt (51, 57, 58). Da für die Jahre 2026 bis 2030 keine Mitgliederzahlen für die gesetzlich Versicherten vorliegen, wurde der aktuelle Anteil aus dem Jahr 2025 zur Fortschreibung der Folgejahre angenommen (GKV-Versicherte: 74.617.856; Gesamtbevölkerung: 83.491.249; Anteil GKV-Versicherte in Deutschland: 89,4 %; Stand: 30. Juni 2025). Zur Ermittlung der Anzahl der GKV-versicherten ISM-Patienten wurde der prozentuale Anteil der GKV-Versicherten auf die prognostizierten Patientenzahlen der deutschen Gesamtbevölkerung angewendet (Tabelle 3-9) (56).

Tabelle 3-9: Hochrechnung des Anteils an GKV-versicherten Patienten mit ISM im Zeitraum 2021 bis 2030

Jahre	Anzahl (N) Gesamtbevölkerung [95 %-KI] <sup>a</sup>	Anteil GKV-Versicherte [%] <sup>b</sup>	Anzahl (N) GKV-Versicherte [95 %-KI]
2021	3.242 [2.746 – 3.802]	88,1	2.855 [2.418 – 3.348]
2022	3.237 [2.742 – 3.797]	88,6	2.868 [2.429 – 3.363]
2023	3.251 [2.753 – 3.812]	89,0	2.892 [2.449 – 3.392]
2024	3.255 [2.757 – 3.818]	89,1	2.901 [2.457 – 3.403]
2025	3.252 [2.754 – 3.814]	89,4	2.906 [2.461 – 3.409]
2026	3.306 [2.800 – 3.877]		2.955 [2.502 – 3.465]
2027	3.310 [2.803 – 3.882]		2.958 [2.505 – 3.469]
2028	3.313 [2.806 – 3.885]		2.961 [2.507 – 3.472]
2029	3.315 [2.807 – 3.888]		2.963 [2.509 – 3.475]
2030	3.317 [2.809 – 3.890]		2.964 [2.510 – 3.476]
a: Anzahl Gesamtbevölkerung aus Tabelle 3-8			
b: Prozentualer Anteil der GKV-Versicherten in Deutschland berechnet anhand der GKV-Versicherten in Bezug auf die deutsche Gesamtbevölkerung im entsprechenden Jahr für 2021 – 2025. Für die Fortschreibung der Jahre 2026 – 2030 wurde der prozentuale Anteil aus dem Jahr 2025 herangezogen.			
Quelle: GKV-Routinedatenanalyse (49, 50), Prognose der Patientenzahlen in der Zielpopulation der ISM (56), Statistisches Bundesamt (51, 57, 58), Bundesministerium für Gesundheit (52, 59-62)			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Das Anwendungsgebiet von Avapritinib umfasst erwachsene Patienten mit ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann (9). Zur Bestimmung der Zielpopulation wurden medizinische Experten zum Anteil der Patienten im Anwendungsgebiet befragt, die den Anteil auf 25 bis 35 % der erwachsenen Patienten mit ISM bezifferten. Unter Anwendung dieses Anteils auf die Hochrechnung der Patientenzahlen der GKV-Versicherten (Tabelle 3-9) ergibt sich die prognostizierte Änderung des GKV-Anteils der Zielpopulation für die Jahre 2025 bis 2030 (Tabelle 3-10) (56).

Tabelle 3-10: Prognostizierte Änderung des GKV-Anteils der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Avapritinib für die Jahre 2025 bis 2030

Jahre	GKV-Anteil der Zielpopulation		
	weiblich (N) [95 %-KI]	männlich (N) [95 %-KI]	Gesamt <sup>a</sup> (N) [95 %-KI]
2025	554 [462 – 647]	318 [265 – 371]	872 [727 – 1.017]
2026	564 [470 – 657]	323 [269 – 377]	886 [739 – 1.034]
2027	564 [470 – 658]	323 [269 – 377]	887 [740 – 1.035]
2028	565 [471 – 659]	324 [270 – 377]	888 [740 – 1.036]
2029	565 [471 – 659]	324 [270 – 378]	889 [741 – 1.037]
2030	565 [471 – 660]	324 [270 – 378]	889 [741 – 1.037]
<p>a: Die Berechnung der zugrundeliegenden Angaben erfolgte mittels Microsoft Excel Version 2501. Es kann aufgrund von Folgeberechnungen (Rundungen inklusive) durch das Programm zu Abweichungen zwischen den Gesamtangaben und den Einzelangaben kommen.</p> <p>Quelle: Prognose der Patientenzahlen in der Zielpopulation der ISM (56)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Die Prognose zeigt für die kommenden fünf Jahre eine weitestgehend stabile Entwicklung der Anzahl gesetzlich versicherter Patienten mit ISM. Bei der ISM handelt es sich um eine seltene Erkrankung mit entsprechend geringen Patientenzahlen. Trotz einer wachsenden Bevölkerung in Deutschland steigt die Spanne an GKV-Patienten der Zielpopulation von 727 bis 1.017 Patienten im Jahr 2025 nur auf 741 bis 1.037 Patienten im Jahr 2030 (Tabelle 3-10) (56). Die Berechnungen zur Entwicklung des GKV-Anteils in der Zielpopulation sind mit Unsicherheiten behaftet. Dies betrifft vor allem die Identifizierung der Zielpopulation über den ICD-10-GM-Diagnosecode D47.0, der neben der ISM noch weitere hämatologische Erkrankungen umfasst.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: 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 3-11 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 und Modul 3A des Orphan Drug Nutzendossiers (48) 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 beziehungsweise 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 (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise 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 Freihandsuche relevante Publikationen identifiziert. Die Beschreibung der Zielpopulation erfolgte anhand der Fachinformation von Avapritinib (9). 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 (50) sowie Daten des Statistischen Bundesamts zu den Bevölkerungszahlen (51, 57, 58) und Daten des Bundesministeriums für Gesundheit für die Zahlen zu den Mitgliedern der GKV herangezogen (52, 59-62).

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

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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: Januar 2024]. 2024.
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. *Immunology and allergy clinics of North America.* 2022;42(1):45-63.
4. Ustun C, Keklik Karadag F, Linden MA, Valent P, Akin C. Systemic Mastocytosis: Current Status and Challenges in 2024. *Blood Adv.* 2025.
5. Sperr WR, Kundi M, Alvarez-Twose I, van Anrooij B, Oude Elberink JNG, Gorska A, et al. International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2019;6(12):e638-e49.
6. 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.
7. 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):1923-34.
8. Mukherjee S, Cattie DJ, Shaheen D, Powell D, Green T. Decreased Survival Among Patients with Indolent Systemic Mastocytosis: A Population-Level Retrospective Cohort Analysis Using Healthcare Claims Dataset. *Blood.* 2023;142.
9. Blueprint Medicines (Netherlands) B. V. Fachinformation AYVAKYT® 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg/300 mg Filmtabletten [Stand: April 2024]. 2024.
10. 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.
11. 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.
12. Valent P, Akin C, Sperr WR, Horny H-P, Arock M, Metcalfe DD, et al. New Insights into the Pathogenesis of Mastocytosis: Emerging Concepts in Diagnosis and Therapy. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease.* 2023;18(Volume 18, 2023):361-86.

13. Khoury JD, Solary E, Ablu 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.
14. Piris-Villaespesa M, Alvarez-Twose I. Systemic Mastocytosis: Following the Tyrosine Kinase Inhibition Roadmap. *Front Pharmacol*. 2020;11:443.
15. 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).
16. 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.
17. Gilreath JA, Tchertanov L, Deininger MW. Novel approaches to treating advanced systemic mastocytosis. *Clin Pharmacol*. 2019;11:77-92.
18. Triggiani M, Hobart J, Alvarez-Twose I, Livideanu CB, Ruëff F, Barete S, et al. Patient-Reported Outcomes and Provider Perceptions of Systemic Mastocytosis: Results From the PRISM Study. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2025;55:784-94.
19. Gülen T, Hägglund H, Dahlén B, Nilsson G. Mastocytosis: the puzzling clinical spectrum and challenging diagnostic aspects of an enigmatic disease. *Journal of internal medicine*. 2016;279(3):211-28.
20. Marone G, Spadaro G, Granata F, Triggiani M. Treatment of mastocytosis: pharmacologic basis and current concepts. *Leukemia research*. 2001;25(7):583-94.
21. 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.
22. Jennings SV, Slee VM, Zack RM, Verstovsek S, George TI, Shi H, et al. Patient Perceptions in Mast Cell Disorders. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2018;38(3):505-25.
23. 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.
24. Pulfer S, Ziehefreund 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.
25. Theoharides TC, Valent P, Akin C. Mast Cells, Mastocytosis, and Related Disorders. *N Engl J Med*. 2015;373(2):163-72.

26. Amin K. The role of mast cells in allergic inflammation. *Respir Med.* 2012;106(1):9-14.
27. Buonomo A, Nucera E, Criscuolo M. Treatment of Indolent and Advanced Systemic Mastocytosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2022;14(1):e2022040.
28. Aberer E, Sperr WR, Bretterklieber A, Avian A, Hadzijušević 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.
29. Siebenhaar F, Brehler R, Christen D, Hartmann K, Altrichter S, Joest M, et al. Mastocytosis in the age of precision medicine. *Allergo Journal International.* 2025;34(3):57-68.
30. Green T, Powell D, Baisley W, Lahue B. German Patient Outcomes of the PRISM Survey. 2023.
31. 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.
32. Sandes AF, Medeiros RS, Rizzatti EG. Diagnosis and treatment of mast cell disorders: practical recommendations. *Sao Paulo Med J.* 2013;131(4):264-74.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Tefferi A, Shah S, Reichard KK, Hanson CA, Pardanani A. Smoldering mastocytosis: Survival comparisons with indolent and aggressive mastocytosis. *Am J Hematol.* 2019;94(1):E1-E2.
37. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Systemic Mastocytosis, Version 4.2023 [Stand: August 2023]. 2023.
38. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Systemic Mastocytosis (Version 1.2025) [Stand: Februar 2025]. 2025.

39. 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.
40. Matito A, Morgado JM, Alvarez-Twose I, Sanchez-Munoz L, Pedreira CE, Jara-Acevedo M, et al. Serum Tryptase Monitoring in Indolent Sstemic Mastocytosis: Association with Disease Features and Patient Outcome. *PloS one.* 2013;8(10):e76116.
41. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2023 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2023;98(7):1097-116.
42. 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.
43. Evans EK, Gardino AK, Kim JL, Hodous BL, Shutes A, Davis A, et al. A precision therapy against cancers driven by KIT/PDGFR mutations. *Science translational medicine.* 2017;9(414).
44. 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).
45. Orphanet. Orphanet Berichtsreihe. Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben. Prävalenz, Inzidenz oder Anzahl publizierter Fälle sortiert nach Krankheiten (Alphabetische Liste) 2022.
46. 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).
47. 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.
48. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Avapritinib (AYVAKYT®). Modul 3 A. 2023.
49. 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.
50. 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.

51. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2021. 2022 [zuletzt aktualisiert am; abgerufen am 26.09.2025]; abrufbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Avapritinib (Neues Anwendungsgebiet: indolente systemische Mastozytose (ISM)) vom 20. Juni 2024. 2024.
56. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Prognose der Patientenzahlen in der Zielpopulation der ISM. 2025.
57. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021). 12421-0001: Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung. BEV-VARIANTE-02.: 2025 [zuletzt aktualisiert am; abgerufen am 01.09.2025]; abrufbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0001&bypass=true&levelindex=0&levelid=1677508395292#abreadcrumb>.
58. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2022 - 2025. 2025 [zuletzt aktualisiert am; abgerufen am 26.09.2025]; abrufbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-basis-2022.html>.
59. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige, und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2022. Ergebnisse der GKV-Statistik KM 1/13. [Stand 21. März 2023]. 2023.
60. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige, und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2023. Ergebnisse der GKV-Statistik KM 1/13. [Stand 7. Mai 2024]. 2024.

61. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige, und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2024. Ergebnisse der GKV-Statistik KM 1/13. [Stand 26. März 2025]. 2025.
62. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige, und Krankenstand. Monatswerte Januar - August 2025 Ergebnisse der GKV-Statistik KM 1. [Stand 28. August 2025]. 2025.

### 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 3-18 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. 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 beziehungsweise 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.*

Tabelle 3-12: 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 (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
<b>zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Avapritinib (AYVAKYT®)	erwachsene Patienten mit ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann (Zielpopulation)	kontinuierlich, 1 x 25 mg täglich, p.o. <sup>a</sup>	365	1	365
<b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
individualisierte Therapie unter Auswahl von:					
Cladribin s.c. (LITAK®)	Zielpopulation (keine Zulassung)	0,14 mg/kg KG 1 x täglich an Tag 1 – 5 eines 28-Tage-Zyklus, s.c.	3 – 6	5	15 – 30
Cladribin i.v. (LEUSTATIN®)	Zielpopulation (keine Zulassung)	0,14 mg/kg KG 1 x täglich an Tag 1 – 5 eines 28-Tage-Zyklus, i.v.	3 – 6	5	15 – 30
Peginterferon alpha-2a (PEGASYS®)	Zielpopulation (keine Zulassung)	kontinuierlich, 1 x 90-180 µg wöchentlich, s.c.	52,10	1	52,10

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Peginterferon alpha-2a (PEGASYS®) + Prednison (PREDNISON acis®)	Zielpopulation (keine Zulassung)	kontinuierlich, 1 x 90-180 µg wöchentlich, s.c.	52,10	1	52,10
		kontinuierlich, 5 mg 1 x täglich bis 25 mg 2 x täglich, p.o.	365	1	365
Midostaurin (RYDAPT®)	Zielpopulation (keine Zulassung)	kontinuierlich, 2 x 100 mg täglich <sup>b</sup> , p.o.	730	0,50	365
BSC	Zielpopulation	nicht bestimmbar, da patientenindividuell unterschiedlich			
<i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i>					
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).					
b: Gemäß der Leitlinie der DGHO kann in Abhängigkeit von z. B. Alter, Komorbidität und/oder Allgemeinzustand u.U. zu Beginn eine Dosierung von 2 x 50 mg/Tag und weitere Anpassung entsprechend Wirkung und Nebenwirkungen erfolgen (2).					
Quellen: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten für Patienten mit ISM (3), Fachinformation (1), Leitlinie der DGHO (2)					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

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 beträchtlichem Zusatznutzen.

## **Zu bewertendes Arzneimittel**

### ***Avapritinib***

Alle Angaben zum Behandlungsmodus stammen aus der Fachinformation von Avapritinib (1). 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 Avapritinib von 25 mg oral einmal täglich. Die gleichzeitige Anwendung von Avapritinib mit starken oder moderaten Cytochrom P450 Familie 3 Unterfamilie A (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. Diese einmal tägliche Dosis von 25 mg ist auch die empfohlene Höchstdosis, die von Patienten mit ISM nicht überschritten werden darf.

## **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

### ***Individualisierte Therapie unter Auswahl von:***

- Cladribin
- Peginterferon alpha-2a +/- Prednison,
- Midostaurin und
- BSC

Die Angaben zum off-label Einsatz von Cladribin, Peginterferon alpha-2a +/- Prednison und Midostaurin zur Therapiekontrolle der systemischen Mastozytose stammen aus den aktuellen Therapieprotokollen der Leitlinie der DGHO (2).

### ***Cladribin***

Für Cladribin wird bei subkutaner (s.c.) oder intravenöser (i.v.) Anwendung eine Dosis von 0,14 mg/kg Körpergewicht jeweils an fünf aufeinanderfolgenden Tagen eines 28-Tage-Zyklus für insgesamt drei bis sechs Zyklen empfohlen (2). Es erfolgt demnach eine einmalige Behandlung mit Cladribin an 15 bis 30 Tagen pro Patient pro Jahr (Tabelle 3-12).

### ***Peginterferon alpha-2a +/- Prednison***

Die Anwendung von Peginterferon alpha-2a sollte kontinuierlich einmal wöchentlich als subkutane Injektion in einer anfänglichen Dosis von 90 µg erfolgen. Die Dosis kann individuell auf 180 µg pro Woche gesteigert werden. Die Behandlung mit Peginterferon alpha-2a erfolgt einmal wöchentlich an insgesamt 52,10 Tagen pro Patient und Jahr und sollte langfristig erfolgen (Tabelle 3-12).

Die Behandlung mit Peginterferon alpha-2a kann zusätzlich um die Gabe von Prednison ergänzt werden. Die zusätzliche Behandlung mit Prednison sollte kontinuierlich einmal täglich über eine orale Einnahme erfolgen. Die anfängliche Dosis kann bis zu 50 mg betragen, welche auf zwei Einzeldosen á 25 mg morgens und abends aufgeteilt werden kann (4-6). Die Dosis wird im Verlauf der Behandlung patientenindividuell auf bis zu 5 mg reduziert. Die Behandlung mit Prednison erfolgt demnach ein- bis zweimal täglich an 365 Tagen pro Patient und Jahr (Tabelle 3-12).

### **Midostaurin**

Für Midostaurin wird die Einnahme von 2 x 100 mg täglich oral empfohlen. Die Behandlung mit Midostaurin sollte fortgesetzt werden bis die Erkrankung fortschreitet oder eine inakzeptable Toxizität auftritt (2). Eventuell kann mit einer Dosis Midostaurin von 2 x 50 mg täglich begonnen werden. Die Behandlung erfolgt zweimal täglich an 365 Tagen pro Patient und Jahr (Tabelle 3-12).

### **BSC**

Im Rahmen der BSC kommen verschiedene Arzneimittel zum Einsatz, die in Abhängigkeit von der Symptomatik patientenindividuell angewendet werden (siehe Abschnitt 3.1.2). Daher sind der Behandlungsmodus, die Anzahl und Dauer der Behandlung sowie die Behandlungstage pro Jahr nicht bestimmbar und die Kosten nicht bezifferbar.

### **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 (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). 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. Patienten-gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls 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 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	9.125 mg
<b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
individualisierte Therapie unter Auswahl von:				
Cladribin s.c. (LITAK®)	Zielpopulation (keine Zulassung)	15 – 30	20 mg <sup>b</sup>	300 – 600 mg <sup>b</sup>
Cladribin i.v. (LEUSTATIN®)	Zielpopulation (keine Zulassung)	15 – 30	20 mg <sup>b</sup>	300 – 600 mg <sup>b</sup>
Peginterferon alpha-2a (PEGASYS®)	Zielpopulation (keine Zulassung)	52,10	0,90 – 0,18 mg <sup>c</sup>	4,69 – 9,38 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Peginterferon alpha-2a (PEGASYS®) +	Zielpopulation (keine Zulassung)	52,10	0,90 – 0,18 mg <sup>c</sup>	4,69 – 9,38 mg
Prednison (PREDNISON acis®)		365	5 – 50 mg <sup>d</sup>	1.825 – 18.250 mg
Midostaurin (RYDAPT®)	Zielpopulation (keine Zulassung)	365	100 mg <sup>c,e</sup>	73.000 mg
BSC	Zielpopulation	nicht bestimmbar, da patientenindividuell unterschiedlich		

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).

b: Die Berechnung der zu verabreichenden Dosis basiert auf dem durchschnittlichen Körpergewicht in Deutschland von 77,7 kg (7).

c: Es liegt keine Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet vor. Es handelt sich daher um eine off-label-Anwendung. Die Angaben zum Behandlungsmodus und der Dosierung wurden der Leitlinie der DGHO entnommen (2).

d: Es liegt keine Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet vor. Es handelt sich daher um eine off-label-Anwendung. Die Angaben zum Behandlungsmodus und der Dosierung wurden basierend auf den Empfehlungen der Leitlinie des NCCN (8) anhand der Publikationen von Hauswirth et al. (2003) (4) und Delaporte et al. (1995) (5) sowie zudem Lim et al. (2009) (6) ermittelt.

e: Die Angabe basiert auf der empfohlenen Dosis von 2 x 100 mg Midostaurin täglich. Gemäß der Leitlinie der DGHO kann in Abhängigkeit von z. B. Alter, Komorbidität und/oder Allgemeinzustand u.U. zu Beginn eine Behandlung mit einer Dosierung von 2 x 50 mg/Tag und weitere Anpassung entsprechend Wirkung und Nebenwirkungen erfolgen (2).

Quellen: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten für Patienten mit ISM (3), Fachinformation (1), Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (7)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### ***Avapritinib***

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 Reduktion der Anfangsdosis von Avapritinib sollte von 25 mg oral einmal täglich auf 25 mg oral jeden zweiten Tag erfolgen (1). Die Dosis von 25 mg ist zudem die empfohlene Höchstdosis, die von Patienten mit ISM nicht überschritten werden darf (1).

Für den Jahresverbrauch pro Patient wurde die Anzahl der Behandlungstage mit der empfohlenen Dosis von 25 mg Avapritinib täglich multipliziert:  $365 \times 25 \text{ mg} = 9.125 \text{ mg}$ . Es fällt kein Verwurf an (Tabelle 3-13).

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Individualisierte Therapie unter Auswahl von:***

- Cladribin
- Peginterferon alpha-2a +/- Prednison,
- Midostaurin und
- BSC

Die Angaben zum off-label Einsatz von Cladribin, Peginterferon alpha-2a +/- Prednison und Midostaurin zur Therapiekontrolle der systemischen Mastozytose stammen aus den aktuellen Leitlinienempfehlungen der DGHO und des NCCN (2, 8). Zur Ermittlung der Dosierung von Prednison wurden zudem die Publikationen von Hauswirth et al. (2003) (4), Delaporte et al. (1995) (5) und Lim et al. (2009) (6) herangezogen.

**Cladribin**

Der Jahresverbrauch von Cladribin wurde basierend auf den Angaben der Leitlinie der DGHO berechnet. Die Dosierung erfolgt in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Patienten und beträgt 0,14 mg/kg Körpergewicht. Die Behandlung erfolgt s.c. oder i.v. an fünf aufeinanderfolgenden Tagen eines 28-Tage-Zyklus für drei bis sechs Zyklen (2). Der Jahresverbrauch von Cladribin pro Patient berechnet sich aus der empfohlenen Dosierung, die anhand des durchschnittlichen Körpergewichts in Deutschland von 77,7 kg ermittelt wurde, einschließlich des anfallenden Verwurfs (Verbrauch pro Gabe: 10,88 mg; Verbrauch pro Gabe mit Verwurf: 20 mg) sowie der Anzahl an Behandlungstagen von 15 bis 30 Tagen. Der Jahresverbrauch beträgt  $15 \times 20 \text{ mg} = 300 \text{ mg}$  für die untere Spanne und  $30 \times 20 \text{ mg} = 600 \text{ mg}$  für die obere Spanne (Tabelle 3-13).

**Peginterferon alpha-2a +/- Prednison**

Der Jahresverbrauch von Peginterferon alpha-2a wurde basierend auf den Angaben der Leitlinie der DGHO berechnet. Die anfängliche Dosis beträgt 90 µg und kann individuell auf 180 µg pro Woche gesteigert werden. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich einmal wöchentlich (2). Für den Jahresverbrauch pro Patient wurde die Anzahl der Behandlungstage mit der minimalen und maximalen empfohlenen Dosis pro Anwendung multipliziert. Somit ergibt sich für den Jahresverbrauch eine Spanne von  $52,10 \times 0,90 \text{ mg} = 4,69 \text{ mg}$  bis  $52,10 \times 0,18 \text{ mg} = 9,38 \text{ mg}$  (Tabelle 3-13).

Der Jahresverbrauch von Prednison wurde basierend auf den Empfehlungen der Leitlinie des NCCN (8) anhand der Publikationen von Hauswirth et al. (2003) (4), Delaporte et al. (1995) (5) und von Lim et al. (2009) (6) ermittelt. Die initiale Dosierung beträgt 50 mg, die auf zwei Einzeldosen á 25 mg morgens und abends aufgeteilt werden kann. Es erfolgt eine Reduzierung der Dosis auf bis zu 5 mg täglich. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich ein- bis zweimal täglich, abhängig von der Höhe der Dosierung (9). Für den Jahresverbrauch pro Patient wurde die Anzahl der Behandlungstage mit der initialen Dosis sowie der Erhaltungsdosis pro Tag multipliziert. Somit ergibt sich für den Jahresverbrauch eine Spanne von  $365 \times 5 \text{ mg} = 1.825 \text{ mg}$  bis  $365 \times 50 \text{ mg} = 18.250 \text{ mg}$ . Es fällt kein Verwurf an (Tabelle 3-13).

**Midostaurin**

Der Jahresverbrauch von Midostaurin wurde basierend auf den Angaben der Leitlinie der DGHO berechnet. Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 100 mg. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich (2). Der Jahresverbrauch von Midostaurin pro Patient berechnet sich aus der empfohlenen Dosis von  $2 \times 100 \text{ mg}$  an 365 Behandlungstagen im Jahr und beträgt  $365 \times 200 \text{ mg} = 73.000 \text{ mg}$ . Es fällt kein Verwurf an (Tabelle 3-13).

**BSC**

Im Rahmen der BSC kommen verschiedene Arzneimittel zum Einsatz, die in Abhängigkeit von der Symptomatik patientenindividuell angewendet werden (siehe Abschnitt 3.1.2). Daher können keine Angaben zum Jahresverbrauch gemacht werden.

### 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. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. 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 (zum Beispiel 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®)	15.149,74 € <sup>a</sup> 30 Filmtabletten (25 mg/Filmtablette) <sup>b</sup>	14.283,36 € (864,61 € <sup>c</sup> ; 1,77 € <sup>d</sup> )
<b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
individualisierte Therapie unter Auswahl von:		
Cladribin s.c. (LITAK®)	2.006,52 € <sup>a</sup> 5 x 5 ml Injektionslösung (2 mg/ml)	1.750,35 € (254,40 € <sup>c</sup> ; 1,77 € <sup>d</sup> )
Cladribin i.v. (LEUSTATIN®)	507,59 € <sup>a</sup> 1 x 10 ml Injektionslösung (10 mg/10 ml)	482,27 € (23,55 € <sup>f</sup> ; 1,77 € <sup>d</sup> )
Peginterferon alpha-2a (PEGASYS®)	<u>untere Spanne:</u> 243,37 € <sup>a</sup> 1 Fertigspritze (90 µg)	<u>untere Spanne:</u> 201,34 € (40,26 € <sup>g</sup> ; 1,77 € <sup>d</sup> )
	<u>obere Spanne:</u> 1.147,68 € 4 Fertigspritzen (180 µg)	<u>obere Spanne:</u> 1.082,99 € (62,92 € <sup>c</sup> ; 1,77 € <sup>d</sup> )

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel 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
Peginterferon alpha-2a (PEGASYS®) + Prednison (PREDNISON acis®)	<u>untere Spanne:</u> 243,37 € <sup>a</sup> + 16,74 € <sup>a</sup> = 260,11 € 1 Fertigspritze (90 µg) + 100 Tabletten (5 mg/Tablette)  <u>obere Spanne:</u> 1.147,68 € <sup>a</sup> + 57,38 € <sup>a</sup> = 1.205,06 € 4 Fertigspritzen (180 µg) + 50 Tabletten (50 mg/Tablette)	<u>untere Spanne:</u> 201,34 € + 14,54 € = 215,88 € (40,26 € <sup>g</sup> ; 0,43 € <sup>h</sup> ; 3,54 € <sup>d</sup> )  <u>obere Spanne:</u> 1.082,99 + 61,80 € = 1.144,79 € (62,92 € <sup>c</sup> ; 4,49 € <sup>h</sup> ; 3,54 € <sup>d</sup> )
Midostaurin (RYDAPT®)	14.424,69 € <sup>a</sup> 112 Weichkapseln (25 mg/Weichkapsel)	13.602,41 € (820,51 € <sup>c</sup> ; 1,77 € <sup>d</sup> )
BSC	nicht bestimmbar, da patientenindividuell unterschiedlich	

a: Apothekenverkaufspreis inklusive MwSt. gemäß Lauer-Taxe® (Stand: 01. September 2025)

b: Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis von Avapritinib 25 mg oral einmal täglich. 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 muss vermieden werden. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wird eine reduzierte Anfangsdosis von Avapritinib von 25 mg oral einmal täglich auf 25 mg oral jeden zweiten Tag empfohlen (1).

Zur Behandlung von Nebenwirkungen kann basierend auf der Schwere und klinischen Manifestation eine Unterbrechung der Behandlung mit oder ohne Dosisreduktion erwogen werden. Es werden Dosisreduktionen und -anpassungen bei Nebenwirkungen von 25 mg oral einmal täglich auf 25 mg oral jeden zweiten Tag empfohlen

c: Herstellerrabatt von 7 % des Herstellerabgabepreises nach § 130a SGB V Abs. 1

d: Apothekenrabatt von 1,77 € je Präparat nach § 130 SGB V Abs. 1

e: Summe der Rabatte aus Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 3b (10 %) und Herstellerrabatt für wirkstoffgleiche nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 1 (6 % vom Herstellerabgabepreis)

f: Herstellerrabatt für wirkstoffgleiche nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 1 (6 % vom Herstellerabgabepreis)

g: Summe der Rabatte aus Herstellerrabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel von 7 % auf den Herstellerabgabepreis nach § 130a SGB V Abs. 1 und Preismoratorium nach § 130a SGB V Abs. 3a

h: Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 3b (10 %)

Quelle: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten für Patienten mit ISM (3)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*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 (Avapritinib á 25 mg) sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien basieren auf einer Online-Abfrage in der Lauer-Taxe® (Stand: 01. September 2025). Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die wirtschaftlichste Packung gewählt. Arzneimittel, die außer Vertrieb sind, sowie Musterpackungen, Klinikpackungen und Importpräparate wurden nicht berücksichtigt.

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. Die Details der Berechnungen können der Excel-Tabelle zur Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten für Patienten mit ISM entnommen werden (3).

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### ***Avapritinib***

Der Apothekenabgabepreis für eine Packung Avapritinib mit 30 Filmtabletten beträgt 15.149,74 € (Tabelle 3-14). Aufgrund des Direktvertriebs von Avapritinib fällt kein Großhandelszuschlag an. Nach Berücksichtigung des gesetzlichen Apothekenabgabepreises gemäß § 130 SGB V Abs. 1 für verschreibungspflichtige Präparate (1,77 €) und des gesetzlichen Herstellerabschlags von 7 % für patentgeschützte, nicht festbetragsgeregelte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers auf den Herstellerabgabepreis nach § 130a SGB V Abs. 1 (864,61 €) betragen die Kosten für eine Packung Avapritinib mit 30 Filmtabletten á 25 mg (entspricht der empfohlenen Anfangsdosis von Avapritinib) 14.283,36 € (Tabelle 3-14). Bei der Berechnung der Kosten wurde die wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße gewählt.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Individualisierte Therapie unter Auswahl von:***

- Cladribin
- Peginterferon alpha-2a +/- Prednison,
- Midostaurin und
- BSC

**Cladribin**

Für Cladribin zur subkutanen Anwendung (s.c.) beträgt der Apothekenabgabepreis für eine Packung mit 5 x 5 ml Injektionslösung (2 mg/ml) 2.006,52 € (Tabelle 3-14). Nach Berücksichtigung des gesetzlichen Apothekenabgabepreises gemäß § 130 SGB V Abs. 1 für verschreibungspflichtige Präparate (1,77 €), des gesetzlichen Herstellerabschlags von 10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß §130a SGB V Abs. 3b (159,00 €) und des Rabatts von 6 % auf den Herstellerabgabepreis für wirkstoffgleiche, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß §130a SGB V Abs. 1 (95,40 €) betragen die Kosten für eine Packung Cladribin s.c. 1.750,35 € (Tabelle 3-14).

Der Apothekenabgabepreis für Cladribin zur intravenösen Anwendung (i.v.) beträgt 507,59 € für eine Packung mit 1 x 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (10 mg/10 mL) Cladribin (Tabelle 3-14). Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabgabepreises gemäß § 130 SGB V Abs. 1 für verschreibungspflichtige Präparate (1,77 €) und des Rabatts von 6 % auf den Herstellerabgabepreis für wirkstoffgleiche, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß §130a SGB V Abs. 1 (23,55 €) betragen die Kosten für eine Packung Cladribin i.v. 482,27 € (Tabelle 3-14).

**Peginterferon alpha-2a+/- Prednison**

Der Apothekenabgabepreis für Peginterferon alpha-2a hängt von der Dosierung ab und wird daher als Spanne angegeben. Der Apothekenabgabepreis für eine Packung mit einer Fertigspritze á 90 µg beträgt 243,37 € (Tabelle 3-14). Nach Berücksichtigung des gesetzlichen Apothekenabgabepreises gemäß § 130 SGB V Abs. 1 für verschreibungspflichtige Präparate (1,77 €), des gesetzlichen Herstellerabschlags von 7 % für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß §130a SGB V Abs. 1 (12,85 €) und des Preismoratoriums nach § 130a SGB V Abs. 3a (27,41 €) betragen die Kosten für eine Packung Peginterferon alpha-2a mit einer Fertigspritze 201,34 € (Tabelle 3-14).

Der Apothekenabgabepreis für eine Packung mit vier Fertigspritzen á 180 µg beträgt 1.147,68 € (Tabelle 3-14). Nach Berücksichtigung des gesetzlichen Apothekenabgabepreises gemäß § 130 SGB V Abs. 1 für verschreibungspflichtige Präparate (1,77 €) und des gesetzlichen Herstellerabschlags von 7 % für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß §130a SGB V Abs. 1 (62,92 €) betragen die Kosten für eine Packung Peginterferon alpha 2a mit vier Fertigspritzen 1.082,99 €. Somit ergibt sich nach Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte eine Preisspanne von 201,34 € bis 1.082,99 € (Tabelle 3-14).

Der Apothekenabgabepreis für Prednison hängt ebenfalls von der Dosierung ab und wird daher ebenfalls als Spanne angegeben. Der Apothekenabgabepreis für eine Packung Prednison mit 100 Tabletten á 5 mg beträgt 16,74 € (Tabelle 3-14). Nach Berücksichtigung des gesetzlichen Apothekenabgabepreises gemäß § 130 SGB V Abs. 1 für verschreibungspflichtige Präparate (1,77 €) und des gesetzlichen Herstellerabschlags von 10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß §130a SGB V Abs. 3b (0,43 €) betragen die Kosten für eine Packung Prednison mit 100 Tabletten á 5 mg 14,54 € (Tabelle 3-14).

Der Apothekenabgabepreis für eine Packung Prednison mit 50 Tabletten á 50 mg beträgt 57,38 € (Tabelle 3-14). Nach Berücksichtigung des gesetzlichen Apothekenabgabepreises gemäß § 130 SGB V Abs. 1 für verschreibungspflichtige Präparate (1,77 €) und des gesetzlichen Herstellerabschlags von 10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 3b (4,49 €) betragen die Kosten für eine Packung Prednison mit 50 Tabletten á 50 mg 61,80 €.

Entsprechend den separaten Preisspannen für Peginterferon alpha-2a und Prednison ergibt sich für die Kombination beider Wirkstoffe eine Preisspanne von 215,88 € bis 1.144,79 € (Tabelle 3-14).

### ***Midostaurin***

Der Apothekenabgabepreis für eine Packung Midostaurin mit 112 Weichkapseln á 25 mg beträgt 14.424,69 € (Tabelle 3-14). Nach Berücksichtigung des gesetzlichen Apothekenabgabepreises gemäß § 130 SGB V Abs. 1 für verschreibungspflichtige Präparate (1,77 €) und des gesetzlichen Herstellerabschlags von 7 % für patentgeschützte, nicht festbetragsgeregelte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers auf den Herstellerabgabepreis nach § 130a SGB V Abs. 1 (820,51 €) betragen die Kosten für eine Packung Midostaurin 13.602,41 € (Tabelle 3-14).

### ***BSC***

Im Rahmen der BSC kommen verschiedene Arzneimittel zum Einsatz, die in Abhängigkeit von der Symptomatik patientenindividuell angewendet werden. Daher sind die Kosten nicht bezifferbar.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-15: 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 beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Avapritinib (AYVAKYT®)	erwachsene Patienten mit 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 beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
zweckmäßige Vergleichstherapie				
individualisierte Therapie unter Auswahl von:				
Cladribin s.c. (LITAK®)	Zielpopulation (keine Zulassung)	entfällt	entfällt	entfällt
Cladribin i.v. (LEUSTATIN®)	Zielpopulation (keine Zulassung)	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	5 x pro 28-Tage-Zyklus	15 – 30
Peginterferon alpha-2a (PEGASYS®)	Zielpopulation (keine Zulassung)	entfällt	entfällt	entfällt
Peginterferon alpha-2a (PEGASYS®) + Prednison (PREDNISON acis®)	Zielpopulation (keine Zulassung)	entfällt	entfällt	entfällt
Midostaurin (RYDAPT®)	Zielpopulation (keine Zulassung)	entfällt	entfällt	entfällt
BSC	Zielpopulation	nicht bestimmbar, da patientenindividuell unterschiedlich		
Quelle: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten für Patienten mit ISM (3), Tragende Gründe zum Beschluss im Verfahren zu Midostaurin zur Behandlung der AdvSM (10), Hilfstaxe Anlage 3 (11, 12) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

### Zu bewertendes Arzneimittel

#### Avapritinib

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

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für keinen der vom G-BA als zVT benannten Wirkstoffe liegt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Zulassung vor, sodass zur Bewertung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen die Therapieprotokolle der Leitlinie der DGHO herangezogen werden (2).

In den Therapieprotokollen der Leitlinie der DGHO wird für Cladribin s.c./i.v. eine Zusatzmedikation mit Cotrimoxazol und Aciclovir und für die Behandlung mit Midostaurin eine prophylaktische Gabe von Antiemetika empfohlen (2). Laut dem G-BA werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt (10, 13). Entsprechend dem Vorgehen des G-BA im Nutzenbewertungsverfahren von Midostaurin im Anwendungsgebiet wurden für Midostaurin und Cladribin s.c. keine zusätzlichen GKV-Leistungen berechnet (Tabelle 3-15).

Für Cladribin i.v. fallen hinsichtlich sonstiger GKV-Leistungen gemäß der Hilfstaxe Zuschläge für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitung an (11, 12, 14). Die Leistung ist bei jeder Behandlung mit Cladribin i.v. erforderlich und dementsprechend bei 15 bis 30 Behandlungen pro Patient pro Jahr zu berücksichtigen (Tabelle 3-15).

Bei der Anwendung von Peginterferon alpha-2a +/- Prednison fallen gemäß den Therapieprotokollen der Leitlinie der DGHO keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (2).

Im Rahmen der BSC kommen verschiedene Arzneimittel zum Einsatz, die in Abhängigkeit von der Symptomatik patientenindividuell angewendet werden. Daher können keine Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemacht werden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
entfällt	entfällt
<b>Sonstige GKV-Leistungen</b>	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €
Quellen: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten für Patienten mit ISM (3), Tragende Gründe zum Beschluss im Verfahren zu Midostaurin zur Behandlung der AdvSM (10), Hilfstaxe Anlage 3 (11, 12) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

In der Fachinformation von Avapritinib sowie in den Therapieprotokollen der Leitlinie der DGHO werden keine Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemacht, die direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehen (1, 2, 10). Für Cladribin i.v. fallen gemäß der Hilfstaxe Zuschläge für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung an (11, 12). Die Kosten betragen 100 € und entsprechen den Angaben des G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss im Verfahren zu Midostaurin (10).

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: 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 beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Avapritinib (AYVAKYT®)	erwachsene Patienten mit 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>			
individualisierte Therapie unter Auswahl von:			
Cladribin s.c. (LITAK®)	Zielpopulation (keine Zulassung)	entfällt	entfällt
Cladribin i.v. (LEUSTATIN®)	Zielpopulation (keine Zulassung)	Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitung	1.500 € – 3.000 €
Peginterferon alpha-2a (PEGASYS®)	Zielpopulation (keine Zulassung)	entfällt	entfällt
Peginterferon alpha-2a (PEGASYS®) + Prednison (PREDNISON acis®)	Zielpopulation (keine Zulassung)	entfällt	entfällt
Midostaurin (RYDAPT®)	Zielpopulation (keine Zulassung)	entfällt	entfällt
BSC	Zielpopulation	nicht bestimmbar, da patientenindividuell unterschiedlich	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Quelle: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten für Patienten mit ISM (3) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Für die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Avapritinib sowie für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Cladribin s.c., Peginterferon alpha-2a +/- Prednison und Midostaurin fallen keine Zusatzkosten an. Bei Cladribin i.v. fallen Zusatzkosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung an (11, 12). Diese betragen 1.500 € bis 3.000 € pro Patient pro Jahr. Im Rahmen der BSC kommen verschiedene Arzneimittel zum Einsatz, die in Abhängigkeit von der Symptomatik patientenindividuell angewendet werden. Daher können keine Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemacht werden (Tabelle 3-17).

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

*Geben Sie in Tabelle 3-18 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. 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 beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.*

Tabelle 3-18: 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. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Avapritinib (AYVAKYT®)	erwachsene Patienten mit ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann (Zielpopulation)	173.780,88 €	entfällt	entfällt	173.780,88 €
<b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
individualisierte Therapie unter Auswahl von:					
Cladribin s.c. (LITAK®)	Zielpopulation (keine Zulassung)	10.502,10 € – 21.004,20 €	entfällt	entfällt	10.502,10 € – 21.004,20 €
Cladribin i.v. (LEUSTATIN®)	Zielpopulation (keine Zulassung)	14.468,10 € – 28.936,20 €	entfällt	1.500 € - 3.000 €	15.968,10 € – 31.936,20 €
Peginterferon alpha-2a (PEGASYS®)	Zielpopulation (keine Zulassung)	10.489,81 € – 14.105,94 €	entfällt	entfällt	10.489,81 € – 14.105,94 €
Peginterferon alpha-2a (PEGASYS®) + Prednison (PREDNISON acis®)	Zielpopulation (keine Zulassung)	10.542,89 € – 14.557,08 €	entfällt	entfällt	10.542,89 € – 14.557,08 €
Midostaurin (RYDAPT®)	Zielpopulation (keine Zulassung)	354.634,26 €	entfällt	entfällt	354.634,26 €
BSC	Zielpopulation	nicht bestimmbar, da patientenindividuell unterschiedlich			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Quelle: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten für Patienten mit ISM (3) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten in Tabelle 3-18 für das zu bewertende Arzneimittel sowie die zweckmäßigen Vergleichstherapien basiert auf den Daten einer Online-Abfrage in der Lauer-Taxe® (Stand: 01. September 2025). Es wurden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berücksichtigt. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde jeweils die wirtschaftlichste Packungsgröße gemäß der empfohlenen Dosis berücksichtigt. Die detaillierte Berechnung kann der Excel-Tabelle zur Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten für Patienten im Anwendungsgebiet entnommen werden (3).

### Zu bewertendes Arzneimittel

#### *Avapritinib*

Die Jahrestherapiekosten für Avapritinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, sind in Tabelle 3-18 dargestellt. Bei der zugrundeliegenden wirtschaftlichsten Packungsgröße von 30 Filmtabletten á 25 mg pro Packung werden 12,17 Packungen pro Patient und Jahr benötigt. Die Jahrestherapiekosten betragen 173.780,88 € pro Patient. 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.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### *Individualisierte Therapie unter Auswahl von:*

- Cladribin
- Peginterferon alpha-2a +/- Prednison,
- Midostaurin und
- BSC

**Cladribin**

Die Jahrestherapiekosten für Cladribin s.c. und Cladribin i.v. zur Behandlung erwachsener Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie sind in Tabelle 3-18 dargestellt. Bei subkutaner Anwendung (s.c.) von Cladribin werden bei der zu Grunde liegenden wirtschaftlichsten Packungsgröße von 5 x 5 ml Injektionslösung (2 mg/ml) pro Packung für Cladribin s.c. 6 bis 12 Packungen pro Patient und Jahr benötigt. Die Jahrestherapiekosten betragen 10.502,10 € bis 21.004,20 € pro Patient (s.c.). Für Cladribin bei intravenöser Anwendung (i.v.) werden bei 1 x 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (10 mg/ml) pro Packung 30 bis 60 Packungen pro Patient und Jahr benötigt. Die Jahrestherapiekosten betragen 15.968,10 € bis 31.936,20 € pro Patient (i.v.). Bei der Behandlung mit Cladribin i.v. sind Zusatzkosten für sonstige GKV-Leistungen in Höhe von 1.500 € bis 3.000 € pro Patient pro Jahr berücksichtigt.

Cladribin ist für die Behandlung der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, dementsprechend erfolgt die Therapie off-label (2). Der G-BA betrachtet Cladribin für alle Patienten in der Zielpopulation von Avapritinib als zweckmäßige Vergleichstherapie (15).

**Peginterferon alpha-2a +/- Prednison**

Die Jahrestherapiekosten für Peginterferon alpha-2a +/- Prednison zur Behandlung erwachsener Patienten mit ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, sind in Tabelle 3-18 dargestellt. Bei den zu Grunde liegenden wirtschaftlichsten Packungsgrößen von einer Fertigspritze á 90 µg und vier Fertigspritzen á 180 µg pro Packung werden 52,10 bzw. 13,03 Packungen pro Patient und Jahr benötigt. Die Jahrestherapiekosten betragen somit 10.489,81 € bis 14.105,94 € pro Patient.

Bei einer zusätzlichen Behandlung mit Prednison fallen zusätzliche Jahrestherapiekosten von 53,07 € bis 451,14 € an. Die zu Grunde liegenden wirtschaftlichsten Packungsgrößen enthalten 100 Tabletten á 5 mg bzw. 50 Tabletten á 50 mg. Daraus ergibt sich ein Bedarf von 3,65 bzw. 7,30 Packungen pro Patient und Jahr. Insgesamt betragen die Jahrestherapiekosten für eine Behandlung mit Peginterferon alpha-2a + Prednison somit 10.542,89 € bis 14.557,08 € (Tabelle 3-18).

Peginterferon alpha-2a +/- Prednison ist für die Behandlung der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, dementsprechend erfolgt die Therapie off-label (2). Der G-BA betrachtet Peginterferon alpha-2a +/- Prednison für alle Patienten in der Zielpopulation von Avapritinib als zweckmäßige Vergleichstherapie (15).

**Midostaurin**

Die Jahrestherapiekosten für Midostaurin zur Behandlung erwachsener Patienten mit ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, sind in Tabelle 3-18 dargestellt. Bei der zu Grunde liegenden wirtschaftlichsten Packungsgröße von 112 Weichkapseln werden 26,07 Packungen pro Patient und Jahr benötigt. Die Jahrestherapiekosten betragen somit 354.634,26 € pro Patient.

Midostaurin ist für die Behandlung der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, dementsprechend erfolgt die Therapie off-label (2). Der G-BA betrachtet Midostaurin für alle Patienten in der Zielpopulation von Avapritinib als zweckmäßige Vergleichstherapie (15).

**BSC**

Im Rahmen der BSC kommen verschiedene Arzneimittel zum Einsatz, die in Abhängigkeit von der Symptomatik patientenindividuell angewendet werden. Daher sind der Behandlungsmodus, die Anzahl und Dauer der Behandlung sowie die Behandlungstage pro Jahr nicht bestimmbar und die Jahrestherapiekosten nicht bezifferbar.

**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. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

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). Avapritinib ist das einzige Arzneimittel, das in dem genannten Anwendungsgebiet zugelassen ist.

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 bis 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.

**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 sowie zur 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 beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise 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, Cladribin, Peginterferon alpha-2a, Prednison und Midostaurin in der Lauer-Taxe<sup>®</sup> (Stand: 01. September 2025). Die Angaben zum Behandlungsschema und der Dosierung von Avapritinib wurden der Fachinformation entnommen (1). Die Angaben zum off-label Einsatz von Cladribin, Peginterferon alpha-2a +/- Prednison und Midostaurin zur Therapiekontrolle der systemischen Mastozytose stammen aus den aktuellen Therapieprotokollen der Leitlinie der DGHO (2) sowie der Leitlinie der NCCN (8).

Die Berechnungen der Kosten unter Einbezug aller gesetzlich vorgeschrieben Rabatte aus der Arzneimittelpreisverordnung wurden in Microsoft Excel durchgeführt und auf zwei Nachkommastellen gerundet (3).

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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: April 2024]. 2024.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V. Onkopedia-Leitlinie zur systemischen Mastozytose [Stand: Januar 2024]. 2024.
3. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten für Patienten mit ISM [Stand Lauer-Taxe: 1. September 2025]. 2025.
4. Hauswirth AW, Simonitsch-Klupp I, Uffmann M, Koller E, Sperr WR, Lechner K, et al. Response to therapy with interferon alpha-2b and prednisolone in aggressive systemic mastocytosis: report of five cases and review of the literature. *Leukemia research*. 2004;28(3):249-57.
5. Delaporte E, Piérard E, Wolthers BG, Desreumaux P, Janin A, Cortot A, et al. Interferon- $\alpha$  in combination with corticosteroids improves systemic mast cell disease. *British Journal of Dermatology*. 1995;132(3):479-82.
6. Lim KH, Pardanani A, Butterfield JH, Li CY, Tefferi A. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol*. 2009;84(12):790-4.
7. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 2025 [zuletzt aktualisiert am; abgerufen am 01.09.2025]; abrufbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Systemic Mastocytosis (Version 1.2025) [Stand: Februar 2025]. 2025.
9. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation Prednison acis [Stand: März 2022]. 2022.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Midostaurin (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Grenze: systemische Mastozytose) vom 2. Mai 2024. 2024.

11. Gemeinsame Schiedsstelle nach § 129 Abs. 8 SGB V. Schiedsspruch zur Festsetzung der Zuschläge für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen, parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern in Anlage 3 Teil 2 und parenteraler Calcium- und Natriumfolinatlösungen in Anlage 3 Teil 6 des Vertrages über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) sowie auf Festsetzung angepasster Wirkstoffe. 2022.
12. Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-Spitzenverband), Deutscher Apothekerverband e.V. (DAV). Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Rechtlich unverbindliche Lesefassung Anlage 3 zur Hilfstaxe idF 37. Ergänzungsvereinbarung [Stand: 1. Juni 2025]. 2025.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Mai 2025 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 21.10.2025 B1 in Kraft getreten am 22. Oktober 2025. 2025.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Midostaurin (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze: systemische Mastozytose) vom 02. Mai 2024. 2024.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2025-B-078, Avapritinib zur Behandlung der indolenten systemischen Mastozytose. 2025.

### 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: April 2024) 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).

Ergänzende Erläuterung zu den Angaben in der Fachinformation: Aufgrund der heterogenen Symptome, die mit der Erkrankung einhergehen, sind dies im Versorgungsalltag sowohl Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie als auch Fachärzte anderer Fachgebiete mit Erfahrung und Expertise in der indolenten systemischen Mastozytose.

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

AYVAKYT 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg und 300 mg Filmtabletten sind vier 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 klinischer 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 1 und 2 dargestellt.

Tabelle 1: Empfohlene Dosisreduktionen für AYVAKYT bei Nebenwirkungen

<b>Dosisreduktion</b>	<b>GIST (Anfangsdosis 300 mg)</b>	<b>AdvSM (Anfangsdosis 200 mg)</b>	<b>ISM (Anfangsdosis 25 mg)*</b>
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 2: Empfohlene Dosisanpassungen für AYVAKYT bei Nebenwirkungen

<b>Nebenwirkung</b>	<b>Schweregrad*</b>	<b>Anpassung der Dosis</b>
<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.
<p>*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</p> <p>**Nebenwirkungen mit Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens (Activities of Daily Living, ADL) bei Nebenwirkungen Grad 2 oder höher</p>		

### ***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 Elektrokardiogramm (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 in 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.

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen*****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  $AUC_{0-\infty}$  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  $AUC_{0-\infty}$  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 (RMP)***

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (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 Europäische Arzneimittel-Agentur;
- 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 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 3-19 dargestellt.

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

Tabelle 3-19: EU-RMP – vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlung für die Risikominimierung	
	routinemäßige	zusätzliche
Arzneimittel-Wechselwirkungen mit moderaten oder starken CYP3A-Inhibitoren oder Induktoren (alle Indikationen)	<b>Routinemäßige Risikokommunikation:</b> <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> <b>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bei Patienten mit GIST und AdvSM muss die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren vermieden werden. Die gleichzeitige Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, muss die Anfangsdosis von Avapritinib von 300 mg oral QD auf 100 mg oral QD für Patienten mit GIST und von 200 mg oral QD auf 50 mg oral QD für Patienten mit AdvSM reduziert werden, wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation angegeben.</li> <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> <b>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>eingeschränkte ärztliche Verschreibung</li> </ul>	-
intrakranielle Blutungen (ISM)	<b>Routinemäßige Risikokommunikation:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8</li> <li>Packungsbeilage Abschnitt 2</li> </ul> <b>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Empfehlung, die Behandlung dauerhaft abubrechen, wenn eine intrakranielle Blutung beliebigen Grades auftritt, ist in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation enthalten.</li> </ul>	-

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlung für die Risikominimierung	
	routinemäßige	zusätzliche
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Empfehlung, die Behandlung vorübergehend abubrechen 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>	
kognitive Effekte (ISM)	<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 (alle Indikationen)	<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>Für Patienten mit GIST und AdvSM ist die Empfehlung für QT-Intervall-Bewertungen durch Elektrokardiographie bei gleichzeitiger Einnahme von Avapritinib mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern können, in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.</li> <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>	-

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlung für die Risikominimierung	
	routinemäßige	zusätzliche
	<b>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>eingeschränkte ärztliche Verschreibung</li> </ul>	
embryofötale Toxizität (alle Indikationen)	<b>Routinemäßige Risikokommunikation:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fachinformation Abschnitt 4.6 und 5.3</li> <li>Packungsbeilage Abschnitt 2</li> </ul> <b>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen:</b> <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> <b>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>eingeschränkte ärztliche Verschreibung</li> </ul>	-
Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (alle Indikationen)	<b>Routinemäßige Risikokommunikation:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fachinformation Abschnitt 4.2 und 5.2</li> <li>Packungsbeilage Abschnitt 3</li> </ul> <b>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Empfehlung für Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C), die Anfangsdosis von 300 mg auf 100 mg oral QD für Patienten mit GIST, von 200 mg auf 100 mg oral QD für Patienten mit AdvSM und 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> <b>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>eingeschränkte ärztliche Verschreibung</li> </ul>	-

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlung für die Risikominimierung	
	routinemäßige	zusätzliche
Arzneimittel-Wechselwirkungen mit CYP3A Substraten (alle Indikationen)	<b>Routinemäßige Risikokommunikation:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fachinformation Abschnitt 4.5 und 5.2</li> <li>Packungsbeilage Abschnitt 2</li> </ul> <b>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>keine</li> </ul> <b>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>eingeschränkte ärztliche Verschreibung</li> </ul>	-
Quelle: EU-RMP für Avapritinib (3) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

*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 gegebenenfalls 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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: April 2024]. 2024.
2. Blueprint Medicines (Netherlands) B. V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2024.
3. Blueprint Medicines Corporation. EU-Risk Management Plan for AYVAKYT (avapritinib). 2023.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des 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 3-20 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 gegebenenfalls 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 gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-20 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 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) 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 sollte 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

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) 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	Überwachung der kognitiven Funktionsfähigkeit	<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

Numer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) 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	intervallmäßige Beurteilung der QT-Zeit mittels EKG	<b>Abschnitt 4.4</b> „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.).“	nein
4	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
5	Behandlung einer Überdosierung	<b>Abschnitt 4.9</b> „Im Fall einer vermuteten Überdosierung <u>sollte</u> die Gabe von Avapritinib unterbrochen werden und es <u>sollten</u> 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: April 2024 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-20, 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 3-20 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 2025 (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 gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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: April 2024]. 2024.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) [Stand: 4. Quartal 2025]. 2025.

### **3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben**

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

*Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.*

Tabelle 3-21: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Num- mer	Studien- titel	Name des Studienre- gisters/der Studienergebnis- datenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup>	Status	Bei laufen- den Studien: Datum LPI/LPFV	Zulass- ungs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prü- fungs- teil- nehmer über alle Prüf- stellen	Anzahl der Prü- fungs- teil- nehmer an deut- schen Prüf- stellen
1	PIO- NEER (BLU- 285- 2203)	ClinicalTrials.gov: NCT03731260 (1) EU Clinical Trials Register: 2018-000588-99 (2) EU Clinical Trials (CTIS): 2024-512585-34-00 (3) WHO ICTRP: CTIS2024-512585- 34-00 (4) NL-OMON52372 (5) EUCTR2018- 000588-99-GB (6)	lau- fend <sup>b</sup>	LPI: 06.01.2022	ja	(7)	212 <sup>c</sup>	34 <sup>c</sup>
<b>Gesamt</b>							212	34
<b>In Prozent (%)</b>								16,0
<sup>a</sup> : Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) <sup>b</sup> : Teil 2 der Studie ist abgeschlossen. <sup>c</sup> : Im Dossier wird nur Teil 2 der Studie (RCT-Part) dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

### 3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. ClinicalTrials.gov. NCT03731260: (PIONEER) Study to Evaluate Efficacy and Safety of Avapritinib (BLU-285), A Selective KIT Mutation-targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, Versus Placebo in Patients With Indolent Systemic Mastocytosis. 2024 [zuletzt aktualisiert am 07.08.2024; abgerufen am 15.09.2025]; abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03731260>.
2. EU Clinical Trials Register. 2018-000588-99: 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 Systemic Mastocytosis. 2019 [zuletzt aktualisiert am 15.03.2019; abgerufen am 15.09.2025]; abrufbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000588-99>.
3. EU Clinical Trials - Clinical Trials Information System (CTIS). 2024-512585-34-00: A Study of Avapritinib in Patients with Indolent and Systemic Mastocytosis (BLU-285-2203). 2025 [zuletzt aktualisiert am 16.05.2025; abgerufen am 15.09.2025]; abrufbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512585-34-00>.
4. World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. CTIS2024-512585-34-00: A Study of Avapritinib in Patients with Indolent and Systemic Mastocytosis. 2025 [zuletzt aktualisiert am 01.09.2025; abgerufen am 15.09.2025]; abrufbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-512585-34-00>.
5. World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. NL-OMON52372: 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. 2025 [zuletzt aktualisiert am 08.09.2025; abgerufen am 15.09.2025]; abrufbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52372>.
6. World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. EUCTR2018-000588-99-GB: A Study of Avapritinib in Patients with Indolent and Smoldering Systemic Mastocytosis. 2020 [zuletzt aktualisiert am 30.11.2020; abgerufen am 15.09.2025]; abrufbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000588-99-GB>.
7. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. SAS-Auszug Rekrutierung nach Land und Prüfstelle - Indikation: ISM. 2025.