

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Avapritinib (AYVAKYT®)

Blueprint Medicines (Germany) GmbH,
a Sanofi Company

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.10.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	9
1.1 Administrative Informationen.....	9
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	10
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	13
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	14
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	20
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	49
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	55
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	58

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	9
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	10
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Avapritinib (gekürzte Version der in Modul 4A dargestellten Tabelle).....	20
Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens von Avapritinib (gekürzte Version der in Modul 4B dargestellten Tabelle)	28
Tabelle 1-9: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Avapritinib (gekürzte Version der in Modul 4C dargestellten Tabelle).....	42
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	44
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	53
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	53
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	55
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	56

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ADL	Aktivitäten des täglichen Lebens (Activities of Daily Living)
AdvSM	fortgeschrittene systemische Mastozytose (Advanced Systemic Mastocytosis)
AdvSM-SAF	AdvSM-Symptom Assessment Form
Alpha-ID	Alpha-Identifikator
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
a.n.k.	anderenorts nicht klassifiziert
ASK	Arzneistoffkatalog
ASM	aggressive systemische Mastozytose (Aggressive Systemic Mastocytosis)
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BAT	beste verfügbare Therapie (Best Available Therapy)
BSC	Best Supportive Care
B. V.	niederländische Gesellschaft mit beschränkter Haftung (nl.: besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid)
bzw.	beziehungsweise
C7D1	Zyklus 7, Tag 1
CBR	Rate des klinischen Nutzens (Clinical Benefit Rate)
CLcr	Kreatinin-Clearance
CMQ	Customized MedDRA Queries
c/o	care of
CPSF1	Cleavage and Polyadenylation Specificity Factor Subunit 1
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP3A	Cytochrom P450 Familie 3 Unterfamilie A

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
D	Asparaginsäure
DCR	Rate der Krankheitskontrolle (Disease Control Rate)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DKH	Stiftung Deutsche Krebshilfe
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
D842V/D816V	Substitutionsmutation an Position 842/816 von Asparaginsäure zu Valin
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EQ-5D-5L VAS	European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels Visual Analog Scale
et al.	und andere
e. V.	eingetragener Verein
FIP1L1	Factor Interacting with PAPOLA and CPSF1
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GI	Gastrointestinaltrakt
GIST	gastrointestinale/r Stromatumor/en
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
H1/2	Histaminrezeptor 1/2
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
inkl.	inklusive
ISM	indolente systemische Mastozytose
ISM-SAF	ISM-Standard Assessment Form
ITT	Intent-to-Treat

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
i.v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
KIT	V-Kit Hardy-Zuckerman 4 Feline Sarcoma Viral Oncogene Homolog
l	Liter
LS	kleinste Quadrate (Least Square)
MAF	Mutation Allel Fraction
Max	Maximum
MCL	Mastzellleukämie (Mast Cell Leukemia)
MCS	Mental Component Score
MC-QoL	Mastocytosis Quality of Life Questionnaire
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
min	Minimum
min	Minute
ml	Milliliter
mRECIST	modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
MRT	Magnetresonanztomographie
MWD	Mittelwertdifferenz
n	Anzahl
N	Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
n.a.	nicht anwendbar (not applicable)
n.e.	nicht bestimmbar (not estimable)
ng	Nanogramm
OD	Orphan Drug
o.g.	oben genannte
ONG	obere Normgrenze

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ORR	Gesamtansprechen (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
Pbo	Placebo
PCS	Physical Component Score
PDGFRA	Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha)
PFS	progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PGIC	Patients' Global Impression of Change
PGIS	Patients' Global Impression of Symptom Severity
PRISM	Perceptions Realities and Insights on Systemic Mastocytosis
PS	Propensity Score
PZN	Pharmazentralnummer
RAC-RE	Response Assessment Committee-Response-Evaluable
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SF-12	Twelve-Item Short Form Health Survey
SM	systemische Mastozytose
SM-AHN	systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie
SM-AHNMD	systemische Mastozytose mit assoziierter klonaler hämatologischer Nicht-Mastzellenkrankheit
SSM	schwelende systemische Mastozytose
SUE	schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
s.c.	subkutan (subcutaneous)
TKI	Tyrosinkinase Inhibitor
TSS	Gesamtsymptom-Score (Total Symptom Score)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response)
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
V	Valin
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Blueprint Medicines (Germany) GmbH, a Sanofi Company
Anschrift:	c/o Ruby Leo Workspaces Seidlstraße 5 80335 München Deutschland
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Blueprint Medicines (Netherlands) B. V.
Anschrift:	Gustav Mahlerplein 2 1082 MA Amsterdam Niederlande
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Avapritinib
Handelsname:	AYVAKYT®
ATC-Code:	L01EX18
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	43333
Pharmazentralnummer (PZN)	16742502 (300 mg Avapritinib) 16742494 (200 mg Avapritinib) 16742488 (100 mg Avapritinib) 17531380 (50 mg Avapritinib) 17531397 (25 mg Avapritinib)
ICD-10-GM-Code	ISM D47.0 Indolente systemische Mastozytose AdvSM C94.3 Mastzellleukämie (MCL) C96.2 Bösartiges Mastzelltumor (aggressive systemische Mastozytose) GIST C15.9 Ösophagus, nicht näher bezeichnet C16.9 Magen, nicht näher bezeichnet C17.9 Dünndarm, nicht näher bezeichnet C18.9 Kolon, nicht näher bezeichnet C26.9 Ungenau bezeichnete Lokalisation des Verdauungssystems D48.1 Bindegewebe und andere Weichteilgewebe C49.9 Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, nicht näher bezeichnet

Alpha-ID	ISM
	<p><u>D47.0</u></p> <p>I133927 Histiocyten- und Mastzelltumor unsicheren oder unbekannten Verhaltens</p> <p>I116205 Indolente systemische Mastozytose</p> <p>I130121 Isolierte Mastozytose des Knochenmarks</p> <p>I18148 Mastozytom</p> <p>I27795 Mastzellentumor</p> <p>I129302 Schwelende systemische Mastozytose</p> <p>I75799 Systemische Krankheit der Gewebsmastzellen</p> <p>I116206 Systemische Mastozytose, assoziiert mit klonaler hämatologischer Nicht-Mastzellen-Krankheit [SM-AHNMD]</p> <p>I75925 Systemische Mastzellenkrankheit</p> <p>AdvSM</p> <p><u>C94.3</u></p> <p>I130122 Akute Mastzellenleukämie</p> <p>I127475 Aleukämische Variante der Mastzellenleukämie</p> <p>I18160 Basophile Leukämie</p> <p>I130123 Chronische Mastzellenleukämie</p> <p>I18159 Mastzellenleukämie</p> <p><u>C96.2</u></p> <p>I116195 Aggressive systemische Mastozytose</p> <p>I85059 Bösartige Mastozytose</p> <p>I133925 Bösartiger Mastzelltumor</p> <p>I85058 Bösartiges Mastozytom</p> <p>I127476 Extrakutanes Mastozytom</p> <p>I12176 Maligne Mastozytose</p> <p>I12174 Maligner Mastzellentumor</p> <p>I12175 Malignes Mastozytom</p> <p>I18161 Mastzellensarkom</p> <p>GIST</p> <p><u>C15.9</u></p> <p>I134850 GIST [Gastrointestinaler Stromatumor] des Ösophagus</p> <p><u>C16.9</u></p> <p>I134867 Gastrointestinaler Stromatumor des Magens</p> <p>I134868 GIST [Gastrointestinaler Stromatumor] des Magens</p> <p><u>C17.9</u></p> <p>I134832 Gastrointestinaler Stromatumor des Dünndarms</p> <p>I134833 GIST [Gastrointestinaler Stromatumor] des Dünndarms</p> <p><u>C18.9</u></p> <p>I134897 Gastrointestinaler Stromatumor des Kolons</p> <p>I134898 GIST [Gastrointestinaler Stromatumor] des Kolons</p> <p><u>C26.9</u></p> <p>I117054 Gastrointestinaler Stromatumor</p> <p>I110652 Gastrointestinales Karzinom</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<u>D48.1</u> I1775 Bindegewebeneubildung I18383 Mesenchymtumor I1773 Tumor des Bindegewebes I1764 Unsichere Neubildung der Weichteile I102297 Unsichere Neubildung des Abdomenbindegewebes a.n.k. I102524 Unsichere Neubildung des abdominopelvinen Bindegewebes a.n.k. I102255 Unsichere Neubildung des Bauchwandbindegewebes I1777 Unsichere Neubildung des Bindegewebes I102303 Unsichere Neubildung des Bindegewebes der Flankengegend a.n.k. I21623 Weichteilneoplasie I21621 Weichteiltumor <u>C49.9</u> I30180 Bösartige Neubildung der Weichteile I30179 Bösartige Neubildung des Bindegewebes I30184 Bösartiger Weichteiltumor I76562 Bösartiges Mesenchymom I30183 Maligner Weichteiltumor I81413 Mesenchymales Sarkom I76598 Mesenchymoma malignum I81414 Pleomorphes Sarkom I79523 Spindelzelliges Synovialsarkom I32751 Synovialom I32749 Synovialsarkom I127391 Undifferenziertes pleomorphes Sarkom I30182 Weichteilkarzinom I81420 Weichteilsarkom
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
AYVAKYT ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen indiziert, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann (siehe Abschnitt 5.1). ^b	11.12.2023	A
AYVAKYT ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie indiziert.	24.03.2022	B
AYVAKYT ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen, indiziert.	24.09.2020	C
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Der Wortlaut von Abschnitt 5.1 kann der Fachinformation von Avapritinib (AYVAKYT®) entnommen werden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	-
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	erwachsene Patienten mit ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann	individualisierte Therapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> • Cladribin, • Peginterferon alpha-2a +/- Prednison, • Midostaurin und • BSC
B	erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie	individualisierte Therapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> • Midostaurin, • Cladribin (nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen) und • Imatinib (nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für mit Midostaurin vorbehandelte Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFRα Fusionsgen)
C	erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRα-D842V-Mutation aufweisen	BSC

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Anwendungsgebiet A (ISM)

Für das Anwendungsgebiet A von Avapritinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, wurde im Rahmen eines Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 28. Mai 2025 (Vorgangsnummer 2025-B-078) eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Cladribin, Peginterferon alpha-2a +/- Prednison, Midostaurin und BSC als zVT festgelegt. Blueprint Medicines hält die 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 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. Aus Sicht von Blueprint Medicines sind diese Bedingungen nicht erfüllt.

Die Fachgesellschaft DGHO hat in ihrer Stellungnahme zum o.g. Beratungsverfahren angemerkt, dass eine Optimierung der symptomatischen Therapie den Therapiestandard darstellt. 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.

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 SSM mit Zeichen einer beginnenden ASM und bei jeder Form der AdvSM ohne rasch-progredienten Verlauf. Eine Anwendung von Cladribin zur Therapie der ISM wird von der DGHO nicht empfohlen. Darüber hinaus wird sowohl in der Leitlinie der DGHO als auch in der Leitlinie des NCCN auf das Toxizitätsprofil von Cladribin hingewiesen. Auch in der Fachinformation von Cladribin wird auf ein potenzielles Risiko einer Mutagenese sowie Karzinogenese verwiesen.

Zur Verwendung von 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. 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. 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.

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. 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. 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. 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.

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. 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. Ein ähnliches Bild zeigt sich auch anhand neuerer Daten aus einer Patientenbefragung im Rahmen der PRISM-Studie, die im Zeitraum von November 2022 bis August 2023 stattfand.

Vergleichbares zeigt sich in den Leitlinienempfehlungen der NCCN aus dem Jahr 2019, in welchen ebenfalls die Versorgungsrealität vor Zulassung von Avapritinib dargestellt wird. 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. 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. 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.

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.

Anwendungsgebiet B (AdvSM)

Für das Anwendungsgebiet B von Avapritinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie wurde im Rahmen eines Beratungsgespräches mit dem G-BA vom 28. Mai 2025 (Vorgangsnummer 2025-B-079) eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Midostaurin, Cladribin (nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen) und Imatinib (nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für mit Midostaurin vorbehandelte Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFR Fusionsgen) als zVT festgelegt. Blueprint Medicines hält die festgelegt zVT für nicht geeignet und begründet dies wie folgt:

Cladribin und Imatinib sind für die Behandlung der AdvSM nicht zugelassen und kommen off-label zum Einsatz. Voraussetzung für die Festsetzung einer off-label Therapie als zVT ist laut § 6 Abs. 2 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. Aus Sicht von Blueprint Medicines sind diese Bedingungen nicht erfüllt.

Sowohl in ihrer Leitlinie als auch in ihrer Stellungnahme zum Beratungsverfahren hat die DGHO Cladribin und Imatinib nicht als Therapiestandard benannt. Vielmehr wird darauf hingewiesen, dass neben Avapritinib Midostaurin den Therapiestandard darstellt, sofern die Patienten in der Erstlinientherapie nicht mit Midostaurin behandelt wurden. Die Fachgesellschaft DGHO empfiehlt in ihrer aktuellen Leitlinie zur SM eine Anwendung von Cladribin im off-label Gebrauch nur als Monotherapie zum raschen Debulking bei hoher Tumorlast, indiziert bei SSM mit Zeichen einer beginnenden ASM und bei jeder Form der AdvSM ohne rasch-progredienten Verlauf. Eine Anwendung von Cladribin zur Therapie einer AdvSM über das rasche Debulking hinaus wird von der DGHO nicht empfohlen. Bei Patienten mit AdvSM zeigt Cladribin nur ein partielles und zeitlich sehr begrenztes Ansprechen.

Auch in der vom G-BA herangezogenen Leitlinie des NCCN werden Cladribin und Imatinib nicht als regelmäßiger Therapiestandard empfohlen, da Einschränkungen auf spezifische Patientenpopulationen hinsichtlich der Wirksamkeit vorgenommen werden. Darüber hinaus wird sowohl in der Leitlinie der DGHO als auch in der Leitlinie des NCCN auf das Toxizitätsprofil von Cladribin hingewiesen. Auch in der Fachinformation von Cladribin wird auf ein potenzielles Risiko zur Mutagenese und Karzinogenese verwiesen. Verschiedene Registerdatenanalysen, auch aus Deutschland, zeigen, dass Cladribin in der Versorgungsrealität der SM nur einen geringen Stellenwert aufweist.

Imatinib wird ausschließlich bei Patienten mit AdvSM ohne KIT-D816V-Mutation oder mit unbekanntem Mutationsstatus angewendet. Es ist davon auszugehen, dass der Anteil an Patienten mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sehr gering ist, da dieser als Nebenkriterium der Diagnosekriterien der WHO gelistet ist und somit regulär im Rahmen der Diagnostik bestimmt wird. Über 90 % der Patienten mit SM weisen eine KIT-D816V-Mutation auf und kommen folglich für eine Behandlung mit Imatinib nicht in Frage.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aussagen und der Leitlinie der DGHO, stellt aus Sicht von Blueprint Medicines daher die bestmögliche, patientenindividuell optimierte Behandlung (BSC) – einschließlich der Behandlung mit Midostaurin – die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

Anwendungsgebiet C (GIST)

Für das Anwendungsgebiet C von Avapritinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, wurde im Rahmen eines Beratungsgespräches mit dem G-BA zur frühen Studienberatung vom 25. Juni 2020 (Vorgangsnummer 2020-B-012) BSC als zVT festgelegt. Zwar ist seit dem Jahr 2021 neben Avapritinib auch der Wirkstoff Ripretinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem GIST, die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben, zugelassen, allerdings wird eine Therapie mit Ripretinib gemäß der Leitlinie der DGHO und der Leitlinie der DKG, der Stiftung DKH und AWMF nicht bei Patienten empfohlen, bei denen eine PDGFRA-D842V-Mutation vorliegt. Die Zulassung von Ripretinib hat aus Sicht von Blueprint Medicines somit keine Auswirkung auf die durch den G-BA festgelegte zVT. Blueprint Medicines stimmt daher der Bestimmung von BSC als zVT zu.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Anwendungsgebiet A (ISM)

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Avapritinib im zu bewertenden Anwendungsgebiet wird auf Basis des zweiten Teils (RCT-Phase) der pivotalen Zulassungsstudie PIONEER (BLU-285-2203) abgeleitet. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden die Daten der ITT- sowie Safety-Population verwendet. Die Ergebnisse werden in Tabelle 1-7 zusammengefasst und das Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt eingeschätzt.

Die ausführliche Darstellung aller Ergebnisse ist Modul 4A zu entnehmen.

Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Avapritinib (gekürzte Version der in Modul 4A dargestellten Tabelle)

Nutzendimension/ Endpunkt	Effektschätzer	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Avapritinib 25 mg + BSC vs. Pbo + BSC)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität			
Krankheitsspezifische Symptomatik gemäß ISM-SAF			
<i>Anteil der Patienten mit einer Reduktion des TSS des ISM-SAF im Vergleich zur Baseline</i>			
≥ 50 %ige Reduktion TSS	RR	2,56 [1,19; 5,48]; 0,016	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
≥ 30 %ige Reduktion TSS	RR	1,57 [1,05; 2,36]; 0,028	
≥ 15 %ige Reduktion TSS der Skalenspannweite (≥ 16,5 Punkte)	RR	1,47 [0,94; 2,27]; 0,088	
GI-Domäne (≥ 4,5 Punkte)	RR	0,94 [0,64; 1,38]; > 0,999	
Haut-Domäne (≥ 4,5 Punkte)	RR	1,94 [1,27; 2,96]; 0,002	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension/ Endpunkt	Effektschätzer	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Avapritinib 25 mg + BSC vs. Pbo + BSC)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
neurokognitives Symptomcluster (≥ 4,5 Punkte)	RR	1,26 [0,82; 1,93]; 0,294	
Serum-Tryptasekonzentration			
Veränderung der Serum- Tryptasekonzentration im Vergleich zur Baseline	ΔLS-MWD Hedges'g	-35,85 [-47,09; -24,61]; < 0,0001 -0,82 [-1,14; -0,52)	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit ≥ 50 %iger Reduktion der Serum- Tryptasekonzentration im Vergleich zur Baseline	RR	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht belegt
KIT-D816V-Mutationslast			
Veränderung der KIT- D816V-Mutationslast im Blut im Vergleich zur Baseline	ΔLS-MWD Hedges'g	-1,28 [-1,98; -0,58]; < 0,001 -0,48 [-0,79; -0,18]	Zusatznutzen nicht belegt
Anteil der Patienten mit ≥ 50 %iger Reduktion der KIT-D816V- Mutationslast im Blut im Vergleich zur Baseline	RR	11,18 [4,21; 29,65]; < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Mastzellen im Knochenmark			
Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark zur Baseline	ΔLS-MWD Hedges'g	-1,51 [-4,58; 1,56]; 0,334 -0,13 [-0,45; 0,18]	Zusatznutzen nicht belegt
Anteil der Patienten mit ≥ 50 %iger Reduktion der Mastzellen im Knochenmark	RR	2,64 [1,53; 4,56]; < 0,001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
EQ-5D-5L VAS			
Veränderung der EQ-5D-5L VAS zur Baseline	ΔLS-MWD Hedges'g	6,40 [0,93; 11,87]; 0,022 0,31 [-0,00; 0,63]	Zusatznutzen wird von den Responderanalysen abgeleitet
≥ 15 % der Skalenspannweite der EQ- 5D-5L VAS zur Baseline	RR	2,88 [1,36; 6,12]; 0,006	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension/ Endpunkt	Effektschätzer	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Avapritinib 25 mg + BSC vs. Pbo + BSC)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Schwere der Erkrankung gemäß PGIC			
<i>Veränderung der Schwere der Erkrankung gemäß PGIC</i>			
Gesamteinschätzung der Veränderungen durch den Patienten	ΔLS-MWD Hedges'g	1,52 [0,98; 2,07]; < 0,0001 0,73 [0,43; 1,06]	Zusatznutzen wird von den Responderanalysen abgeleitet
<i>Anteil der Patienten mit einer Veränderung</i>			
Gesamteinschätzung der Veränderungen durch den Patienten (Anteil der Patienten, die zu Studienende ≥ Stufe 5, zum Ausgangswert, erreicht haben)	RR	2,40 [1,45; 3,95]; < 0,001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Grad der Veränderung (≤ 1,5)	RR	5,81 [0,64; 53,03]; 0,119	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere der Erkrankung gemäß PGIS			
Veränderung des PGIS im Vergleich zur Baseline	ΔLS-MWD Hedges'g	-0,43 [-0,75; -0,10]; 0,010 -0,35 [-0,67; -0,04]	Zusatznutzen wird von den Responderanalysen abgeleitet
≥ 15 % der Skalenspannweite des PGIS zur Baseline	RR	1,54 [1,07; 2,21]; 0,020	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
BSC Gebrauch			
Anteil an Patienten mit einem verringerten Gebrauch von BSC	RR	1,92 [0,98; 3,78]; 0,059	Zusatznutzen nicht belegt
Anaphylaxie-Episoden mit Epinephrin-Einsatz			
Anteil an Patienten mit Anaphylaxie-Episoden, die einen Epinephrin- Einsatz erfordern	RR	0,336 [0,057; 1,964]; 0,226	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension/ Endpunkt	Effektschätzer	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Avapritinib 25 mg + BSC vs. Pbo + BSC)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mastozytose auf der Haut			
Veränderung der Mastozytose auf der Haut im Vergleich zur Baseline			
am stärksten betroffene Körperregion	ΔLS-MWD Hedges'g	-3,92 [-7,25; -0,59]; 0,022 -0,53 [-1,07; -0,02]	Zusatznutzen nicht belegt
hinterer Oberschenkel	ΔLS-MWD Hedges'g	-2,06 [-6,19; 2,08]; 0,324 -0,22 [-0,75; 0,29]	
hinterer Torso	ΔLS-MWD Hedges'g	-2,42 [-7,34; 2,50]; 0,329 -0,22 [-0,75; 0,29]	
vorderer Oberschenkel	ΔLS-MWD Hedges'g	-2,05 [-7,74; 3,63]; 0,474 -0,16 [-0,69; 0,35]	
vorderer Torso	ΔLS-MWD Hedges'g	-5,17 [-9,52; -0,82]; 0,020 -0,53 [-1,08; -0,03]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
MC-QoL			
Veränderung des MC-QoL im Vergleich zur Baseline			
Gesamtscore	ΔLS-MWD Hedges'g	-9,80 [-15,09; -4,51]; < 0,001 -0,49[-0,81; -0,18]	Zusatznutzen wird von den Responderanalysen abgeleitet
> 15 % der Skalenspannweite			
Gesamtscore	RR	1,54 [1,15; 2,08]; 0,004	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
SF-12			
> 15 % der Skalenspannweite			
PCS (≥ 9,1 Punkte)	RR	1,43 [1,01; 2,03]; 0,042	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
MCS (≥ 8,5 Punkte)	RR	1,19 [0,87; 1,63]; 0,285	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse			
Jegliche UE	RR	0,977 [0,899; 1,061]; 0,575	kein Schaden
SUE	RR	0,441 [0,166; 1,166]; 0,099	
nicht-schwere UE (CTCAE-Grad ≤ 2)	RR	0,984 [0,900; 1,076]; 0,721	
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	RR	1,007 [0,581; 1,746]; 0,980	
UE, die zum Therapieabbruch führen	RR	1,511 [0,160; 14,263]; 0,719	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension/ Endpunkt	Effektschätzer	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Avapritinib 25 mg + BSC vs. Pbo + BSC)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
UE, die zum Tod führen	RR	n.a. [n.a.; n.a.]; n.a.		
UESI				
UESI – kognitive Effekte	RR	0,671 [0,154; 2,919]; 0,595		
schwerwiegende UESI – kognitive Effekte	RR	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.		
nicht-schwere UESI (CTCAE-Grad ≤ 2) – kognitive Effekte	RR	1,007 [0,189; 5,367]; 0,993		
schwere UESI (CTCAE- Grad ≥ 3) – kognitive Effekte	RR	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.		
UESI – intrakranielle Blutungen	RR	n.a. [n.a.; n.a.]; n.a.		
schwerwiegende UESI – intrakranielle Blutungen	RR	n.a. [n.a.; n.a.]; n.a.		
nicht-schwere UESI (CTCAE-Grad ≤ 2) – intrakranielle Blutungen	RR	n.a. [n.a.; n.a.]; n.a.		
schwere UESI (CTCAE- Grad ≥ 3) – intrakranielle Blutungen	RR	n.a. [n.a.; n.a.]; n.a.		
Ödeme CMQ				
Ödeme CMQ	RR	2,266 [1,113; 4,614]; 0,024		
schwerwiegende Ödeme CMQ	RR	n.a. [n.a.; n.a.]; n.a.		
nicht-schwere Ödeme CMQ (CTCAE-Grad ≤ 2)	RR	2,266 [1,113; 4,614]; 0,024		
schwere Ödeme CMQ (CTCAE-Grad ≥ 3)	RR	n.a. [n.a.; n.a.]; n.a.		
Ödeme CMQ, die zum Therapieabbruch führen	RR	n.a. [n.a.; n.a.]; n.a.		
Datenschnitt 23. Juni 2022				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Morbidität

Krankheitsspezifische Symptomatik gemäß ISM-SAF

Für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion im Vergleich zur Baseline des TSS um $\geq 50\%$ (RR [95 %-KI]: 2,56 [1,19; 5,48]; $p = 0,016$) sowie um $\geq 30\%$ (RR [95 %-KI]: 1,57 [1,05; 2,36]; $p = 0,028$) konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Avapritinib + BSC gezeigt werden. Die Analyse der Patienten mit einer $\geq 15\%$ igen Reduktion der Skalen Spannweite zeigte zudem für die Haut-Domäne einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Avapritinib + BSC (RR [95 %-KI]: 1,94 [1,27; 2,96]; $p = 0,002$).

Veränderungen der Serum-Tryptasekonzentration

Für die mittlere Veränderung der Serum-Tryptasekonzentration zeigte sich ein statistisch signifikanter und zudem klinisch relevanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC (Δ LS-MWD [95 %-KI]: -35,85 [-47,09; -24,61]; $p < 0,0001$; Hedges'g [95 %-KI]: -0,82 [-1,14; -0,52]).

Eine $\geq 50\%$ ige Reduktion der Serum-Tryptasekonzentration trat bei 53,9 % (76/141) der Patienten im Avapritinib + BSC-Arm auf. Im Gegensatz dazu konnte in diesem Zeitraum bei keinem Patienten im Pbo + BSC-Arm die Serum-Tryptasekonzentration um $\geq 50\%$ reduziert werden, daher war eine Auswertung nicht möglich.

Veränderungen der KIT-D816V-Mutationslast im Blut

Für die mittlere Veränderung der KIT-D816V-MAF im Blut zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC (Δ LS-MWD [95 %-KI]: -1,28 [-1,98; -0,58]; $p < 0,001$; Hedges'g [95 %-KI]: -0,48 [-0,79; -0,18]).

Eine $\geq 50\%$ ige Reduktion der KIT-D816V-MAF im Blut konnte bei 67,8 % (80/118) der Patienten, die mit Avapritinib + BSC behandelt wurden und nur bei 6,3 % (4/63) der Patienten, die mit Pbo + BSC behandelt wurden, erzielt werden. Hierbei lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Avapritinib + BSC vor (RR [95 %-KI]: 11,18 [4,21; 29,65]; $p < 0,0001$).

Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark

Im Verlauf der Studie nahm der Anteil der Mastzellen im Knochenmark sowohl im Avapritinib + BSC-Arm als auch im Pbo + BSC-Arm ab. Für den Endpunkt Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Eine $\geq 50\%$ ige Reduktion der Aggregate konnte im Avapritinib + BSC-Arm für 52,8 % (56/106) der Patienten und im Pbo + BSC-Arm für 22,8 % (13/57) der Patienten erreicht werden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Avapritinib + BSC (RR [95 %-KI]: 2,64 [1,53; 4,56]; $p < 0,001$).

EQ-5D-5L VAS

Für die mittlere Veränderung des Endpunktes EQ-5D-5L VAS zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC (Δ LS-MWD [95 % KI]: 6,40 [0,93; 11,87]; $p = 0,022$; Hedges'g [95 %-KI]: 0,31 [-0,00; 0,63]).

Bei 28,4 % (40/141) der Patienten im Avapritinib + BSC-Arm und bei 9,9 % (7/71) der Patienten im Pbo + BSC-Arm kam es zu einer ≥ 15 %igen Veränderung der EQ-5D-5L VAS von Baseline bis zu C7D1. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Avapritinib + BSC (RR [95 %-KI]: 2,88 [1,36; 6,12]; $p = 0,006$).

Schwere der Erkrankung gemäß PGIC/PGIS

Für die mittlere Veränderung der Schwere der Erkrankung gemäß PGIC zeigte sich bei der Gesamteinschätzung der Veränderungen durch den Patienten (Δ LS-MWD [95 %-KI]: 1,52 [0,98; 2,07]; $p < 0,0001$; Hedges'g [95 %-KI]: 0,73 [0,43; 1,06]), als auch für den Grad der Veränderung (Δ LS-MWD [95 %-KI]: -1,28 [-1,82; -0,75]; $p < 0,0001$; Hedges'g [95 %-KI]: -0,63 [-0,95; -0,32]) ein statistisch signifikanter und zudem klinisch relevanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC. Zudem zeigte sich bei der Gesamteinschätzung der Veränderung durch den Patienten für den Anteil der Patienten mit einer mindestens moderaten (≥ 5) Verbesserung bis zu C7D1 ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC (RR [95 %-KI]: 2,40 [1,45; 3,95]; $p < 0,001$). Bei einer Verbesserung des Grad der Veränderung um ≥ 15 % der Skalenspannweite konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden.

Für die mittlere Veränderung der Schwere der Erkrankung gemäß PGIS (Δ LS-MWD [95 %-KI]: -0,43 [-0,75; -0,10]; $p = 0,010$; Hedges'g [95 %-KI]: -0,35 [-0,67; -0,04]) sowie für den Anteil der Patienten mit einer ≥ 15 %igen Verbesserung des PGIS von Baseline bis zu C7D1 (RR [95 %-KI]: 1,54 [1,07; 2,21]; $p = 0,020$) traten statistisch signifikante Behandlungseffekte zugunsten von Avapritinib + BSC auf.

Veränderung im Gebrauch von BSC

Im Avapritinib + BSC-Arm wurde der Gebrauch von BSC bei 24,1 % (34/141) der Patienten und im Pbo + BSC-Arm nur bei 12,7 % (9/71) der Patienten während der Studie reduziert oder vollständig abgesetzt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist jedoch statistisch nicht signifikant.

Anaphylaxie-Episoden mit Epinephrin-Einsatz

Für den Endpunkt Anaphylaxie-Episoden mit Epinephrin-Einsatz zeigte sich ein geringeres Risiko für Patienten im Avapritinib + BSC-Arm, ein Ereignis zu erleiden (RR [95 %-KI]: 0,336 [0,057; 1,964]; $p = 0,226$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist jedoch statistisch nicht signifikant.

Mastozytose auf der Haut

Für den Endpunkt Mastozytose auf der Haut zeigte sich für die am stärksten betroffene Region (Δ LS-MWD [95 %-KI]: -3,92 [-7,25; -0,59]; $p = 0,022$; Hedges'g [95 %-KI]: -0,53 [-1,07; -0,02]), als auch für den vorderen Torso (Δ LS-MWD [95 %-KI]: -5,17 [-9,52; -0,82]; $p = 0,020$; Hedges'g [95 %-KI]: -0,53 [-1,08; -0,03]) ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC. Für die Bereiche hinterer Oberschenkel, hinterer Torso und vorderer Oberschenkel lagen keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

MC-QoL

Für die Veränderung der Lebensqualität gemäß MC-QoL zeigte sich im Gesamtscore (Δ LS-MWD [95 %-KI]: -9,80 [-15,09; -4,51]; $p < 0,001$; Hedges'g [95 %-KI]: -0,49 [-0,81; -0,18]) ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC. Auch beim Anteil der Patienten mit einer ≥ 15 %igen Reduktion der Skalenspannweite des MC-QoL zeigte sich im Gesamtscore (RR [95 %-KI]: 1,54 [1,15; 2,08]; $p = 0,004$) ein statistisch signifikanter und zudem klinisch relevanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC.

SF-12

Für die mittlere Veränderung der funktionellen Gesundheit und des Wohlbefindens gemäß SF-12 trat für die PCS-Domäne des SF-12 (Δ LS-MWD [95 %-KI]: 2,58 [0,13; 5,04]; $p = 0,039$; Hedges'g [95 %-KI]: 0,28 [-0,04; 0,60]) ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC auf. Für die MCS-Domäne lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung anhand einer Veränderung um ≥ 15 % der Skalenspannweite des SF-12 zeigte sich in der PCS-Domäne ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC (RR [95 %-KI]: 1,43 [1,01; 2,03]; $p = 0,042$). Für die MCS-Domäne zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Es wurde nur für die Gesamtraten der Ödeme CMQ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Avapritinib + BSC und Pbo + BSC beobachtet. Es trat bei 25,5 % (36/141) der Patienten im Avapritinib + BSC-Arm und bei 11,3 % (8/71) der Patienten im Pbo + BSC-Arm ein Ödem CMQ auf (RR [95 %-KI]: 2,266 [1,113; 4,614]; $p = 0,024$). Bei allen aufgetretenen Ödemen handelte es sich um nicht-schwere Ödeme CMQ (CTCAE-Grad ≤ 2). In allen weiteren Kategorien des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Anwendungsgebiet B (AdvSM)

Für die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Avapritinib im zu bewertenden Anwendungsgebiet konnten keine geeigneten vergleichenden Studien identifiziert werden. Zur Ableitung des therapeutischen Zusatznutzens wird die Zulassungsstudie PATHFINDER (BLU-285-2202) herangezogen. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der PATHFINDER-Studie werden in Tabelle 1-8 zusammengefasst und das Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens je Endpunkt eingeschätzt. Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem finalen Datenschnitt der Studie vom 13. März 2025.

Die ausführliche Darstellung aller Ergebnisse ist Modul 4B zu entnehmen.

Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens von Avapritinib (gekürzte Version der in Modul 4B dargestellten Tabelle)

Ergebnisse Avapritinib (200 mg Avapritinib/Tag)	Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens
PATHFINDER (BLU-285-2102)	
Mortalität	
Gesamtüberleben (OS) ^a	
Gesamt: n/N (%): 26/67 (38,8) mediane Nachbeobachtungszeit [95 %-KI]: 51,5 Monate [42,5; 52,2] medianes OS [95 %-KI]: 60,0 Monate [48,0; n.e.]	beträchtlich
Morbidität	
Ansprechen	
Gesamtansprechrates (ORR) ^b	
Gesamt: n/N (%): 34/51 (66,7) [95 %-KI]: [52,1; 79,2]	beträchtlich
Dauer des Ansprechens (DOR)	
Gesamt: n/N (%): 13/34 (38,2) mediane DOR [95 %-KI]: 58,7 [46,1; n.e.]	beträchtlich
Zeit bis zum Ansprechen (TTR)	
Gesamt: N = 34 mediane TTR [Min; Max]: 2,04 Monate [0,5; 20,3]	beträchtlich
Progressionsfreies Überleben (PFS) ^b	
Gesamt: n/N (%): 26/51 (51,0) mediane Nachbeobachtungszeit [95 %-KI]: 50,9 Monate [47,8; 56,3] medianes PFS [95 %-KI]: 48,0 [31,4; 61,6]	beträchtlich

Ergebnisse Avapritinib (200 mg Avapritinib/Tag)		Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens
Krankheitsspezifische Symptomatik		
Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark ^{a,c}		
Prozentuale Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark über die Zeit im Vergleich zur Baseline		
<p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zur Baseline (SD) in %:</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 51): -62,4 (38,45)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 43): -74,1 (29,74)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 41): -74,9 (48,35)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 33): -84,6 (19,86)</p> <p>Zyklus 23, Tag 1 (n = 27): -81,1 (23,38)</p> <p>Zyklus 29, Tag 1 (n = 21): -74,6 (27,98)</p> <p>Zyklus 35, Tag 1 (n = 16): -83,4 (25,70)</p> <p>Zyklus 41, Tag 1 (n = 10): -79,1 (26,33)</p> <p>Zyklus 47, Tag 1 (n = 9): -79,1 (26,37)</p> <p>Zyklus 53, Tag 1 (n = 9): -70,1 (35,81)</p> <p>Zyklus 59, Tag 1 (n = 6): -74,6 (26,69)</p> <p>Zyklus 65, Tag 1 (n = 2): -53,5 (12,77)</p>		beträchtlich
Bestes Ansprechen - Mastzellen im Knochenmark		
<p>N = 67</p> <p>Patienten mit neoplastischen Mastzellen zur Baseline n: 65</p> <p>Patienten mit vollständiger Beseitigung (komplette Remission) n (%): 45 (69,2)</p> <p>Patienten mit einer Reduktion ≥ 50 % gegenüber Baseline n (%): 56 (86,2)</p>		beträchtlich
Veränderung der Serum-Tryptase-Werte ^{a,c}		
Prozentuale Veränderung der Serum-Tryptase-Werte über die Zeit im Vergleich zur Baseline		
<p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zur Baseline (SD) in %:</p> <p>Zyklus 1, Tag 15 (n = 61): -66,3 (22,89)</p> <p>Zyklus 2, Tag 1 (n = 59): -71,3 (27,68)</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 53): -71,8 (38,37)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 47): -78,1 (33,02)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 44): -76,9 (36,58)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 37): -82,3 (32,06)</p> <p>Zyklus 23, Tag 1 (n = 29): -81,6 (40,85)</p> <p>Zyklus 29, Tag 1 (n = 25): -76,9 (54,07)</p> <p>Zyklus 35, Tag 1 (n = 22): -77,3 (61,32)</p> <p>Zyklus 41, Tag 1 (n = 21): -90,4 (13,09)</p> <p>Zyklus 47, Tag 1 (n = 19): -88,8 (15,46)</p> <p>Zyklus 53, Tag 1 (n = 14): -66,1 (99,91)</p>		beträchtlich

Ergebnisse Avapritinib (200 mg Avapritinib/Tag)	Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens
Zyklus 59, Tag 1 (n = 8): -92,5 (7,21) Zyklus 65, Tag 1 (n = 2): -69,0 (12,16)	
Bestes Ansprechen – Serum-Tryptase-Werte	
N = 67 Patienten mit Serum-Tryptase zur Baseline n: 67 Patienten, die Serum-Tryptase < 20 ng/ml erreichten (komplette Remission): n (%): 40 (59,7) Patienten mit einer Reduktion ≥ 50 % gegenüber Baseline n (%): 59 (88,1)	beträchtlich
Veränderung der KIT-D816V-Mutationslast ^{a,c}	
Prozentuale Veränderung der KIT-D816V-Mutationslast im Blut über die Zeit im Vergleich zur Baseline	
N = 67 Mittelwert Veränderung zur Baseline (SD) in %: Zyklus 1, Tag 15 (n = 59): -12,3 (17,49) Zyklus 2, Tag 1 (n = 56): -40,5 (21,49) Zyklus 3, Tag 1 (n = 50): -51,5 (28,72) Zyklus 7, Tag 1 (n = 46): -61,3 (34,19) Zyklus 11, Tag 1 (n = 43): -61,2 (32,62) Zyklus 17, Tag 1 (n = 35): -71,7 (29,01) Zyklus 23, Tag 1 (n = 29): -69,1 (31,73) Zyklus 29, Tag 1 (n = 26): -71,6 (33,58) Zyklus 35, Tag 1 (n = 18): -68,6 (39,39) Zyklus 41, Tag 1 (n = 20): -75,6 (30,90) Zyklus 47, Tag 1 (n = 18): -73,3 (32,75) Zyklus 53, Tag 1 (n = 14): -64,0 (39,86) Zyklus 59, Tag 1 (n = 7): -52,0 (38,88) Zyklus 65 Tag 1 (n = 2): 0,1 (2,15)	beträchtlich
Bestes Ansprechen – KIT-D816V-Mutationslast	
N = 67 Patienten mit einer Bewertung der Mutationslast im Blut n: 67 Patienten, die eine Mutationslast < 0,17 % erreichten n (%): 23 (34,3) Patienten mit einer Reduktion ≥ 50 % gegenüber Baseline n (%): 52 (77,6)	beträchtlich

Ergebnisse Avapritinib (200 mg Avapritinib/Tag)	Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens
Veränderungen des Milz- und Lebervolumens ^{a,c}	
Prozentuale Veränderung des Milzvolumens über die Zeit im Vergleich zur Baseline	
<p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zur Baseline (SD) in ml:</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 50): -25,53 (30,236)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 40): -31,08 (27,814)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 41): -35,41 (30,966)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 35): -46,01 (25,789)</p> <p>Zyklus 23, Tag 1 (n = 28): -42,45 (25,642)</p> <p>Zyklus 29, Tag 1 (n = 24): -41,43 (33,339)</p> <p>Zyklus 35, Tag 1 (n = 19): -39,87 (35,886)</p> <p>Zyklus 41, Tag 1 (n = 18): -51,50 (25,340)</p> <p>Zyklus 47, Tag 1 (n = 17): -54,40 (23,734)</p> <p>Zyklus 53, Tag 1 (n = 12): -42,31 (54,743)</p> <p>Zyklus 59, Tag 1 (n = 6): -46,51 (25,320)</p> <p>Zyklus 65 Tag 1 (n = 2): -34,62 (2,572)</p>	beträchtlich
Prozentuale Veränderung des Lebervolumens über die Zeit im Vergleich zur Baseline	
<p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zur Baseline (SD) in ml:</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 51): -13,64 (10,156)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 42): -19,61 (12,844)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 42): -23,63 (10,765)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 36): -29,26 (10,202)</p> <p>Zyklus 23, Tag 1 (n = 29): -33,60 (10,726)</p> <p>Zyklus 29, Tag 1 (n = 25): -32,45 (12,999)</p> <p>Zyklus 35, Tag 1 (n = 19): -33,40 (15,436)</p> <p>Zyklus 41, Tag 1 (n = 18): -36,96 (15,483)</p> <p>Zyklus 47, Tag 1 (n = 17): -39,54 (10,533)</p> <p>Zyklus 53, Tag 1 (n = 12): -38,88 (12,295)</p> <p>Zyklus 59, Tag 1 (n = 6): -37,72 (14,814)</p> <p>Zyklus 65 Tag 1 (n = 2): -31,04 (35,662)</p>	beträchtlich
Bestes Ansprechen – Milzvolumen	
<p>N = 67</p> <p>Patienten mit tastbarer Milz zur Baseline: n: 35</p> <p>Patienten mit tastbarer Milz zur Baseline, die keine tastbare Milz mehr haben n (%): 28 (80,0)</p>	beträchtlich

Ergebnisse Avapritinib (200 mg Avapritinib/Tag)		Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens
Krankheitsspezifische Symptomatik gemäß AdvSM-SAF ^{a,c}		
Prozentuale Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemäß AdvSM-SAF über die Zeit im Vergleich zur Baseline		
TSS		
<p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zur Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 59): -5,22 (9,748)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 56): -6,06 (10,311)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 59): -5,97 (10,551)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 57): -6,24 (11,411)</p> <p>Zyklus 18, Tag 1 (n = 53): -7,05 (11,133)</p>		beträchtlich
Haut-Domäne		
<p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zur Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 59): -2,50 (5,573)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 56): -3,15 (5,696)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 59): -3,01 (5,803)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 57): -3,03 (6,536)</p> <p>Zyklus 18, Tag 1 (n = 53): -3,09 (6,506)</p>		beträchtlich
Gastrointestinale Domäne		
<p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zur Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 59): -2,21 (4,718)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 56): -2,29 (4,892)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 59): -2,41 (5,488)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 57): -2,43 (6,063)</p> <p>Zyklus 18, Tag 1 (n = 53): -3,10 (5,779)</p>		beträchtlich
Erschöpfung		
<p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zur Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 59): -0,51 (2,319)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 56): -0,62 (2,637)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 59): -0,55 (2,801)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 57): -0,78 (2,837)</p> <p>Zyklus 18, Tag 1 (n = 53): -0,86 (2,891)</p>		beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse Avapritinib (200 mg Avapritinib/Tag)	Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens
Flecken auf der Haut	
<p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zur Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 59): -0,66 (2,093)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 56): -0,90 (1,945)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 59): -0,93 (1,998)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 57): -0,96 (2,270)</p> <p>Zyklus 18, Tag 1 (n = 53): -0,98 (2,369)</p>	beträchtlich
Juckreiz	
<p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zur Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 59): -1,14 (2,532)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 56): -1,35 (2,673)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 59): -1,27 (2,531)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 57): -1,29 (2,805)</p> <p>Zyklus 18, Tag 1 (n = 53): -1,16 (2,690)</p>	beträchtlich
Rötung/Hitzegefühl (Flush)	
<p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zur Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 59): -0,70 (2,246)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 56): -0,91 (2,321)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 59): -0,81 (2,427)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 57): -0,77 (2,602)</p> <p>Zyklus 18, Tag 1 (n = 53): -0,95 (2,601)</p>	beträchtlich
Bauchschmerzen	
<p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zur Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 59): -1,22 (2,477)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 56): -1,21 (2,636)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 59): -1,41 (2,746)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 57): -1,44 (3,029)</p> <p>Zyklus 18, Tag 1 (n = 53): -1,69 (2,980)</p>	beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse Avapritinib (200 mg Avapritinib/Tag)	Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens
Übelkeit	
<p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zur Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 59): -0,55 (1,770)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 56): -0,59 (1,757)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 59): -0,64 (1,756)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 57): -0,61 (1,933)</p> <p>Zyklus 18, Tag 1 (n = 53): -0,76 (1,910)</p>	beträchtlich
Anzahl des Erbrechens	
<p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zur Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 59): 0,09 (0,612)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 56): 0,52 (3,356)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 59): 0,56 (3,289)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 57): 0,80 (3,643)</p> <p>Zyklus 18, Tag 1 (n = 53): 0,62 (3,457)</p>	beträchtlich
Schwere des Erbrechens	
<p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zur Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 59): 0,15 (0,921)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 56): 0,09 (0,849)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 59): 0,15 (0,987)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 57): 0,20 (1,118)</p> <p>Zyklus 18, Tag 1 (n = 53): 0,17 (1,069)</p>	beträchtlich
Anzahl Durchfall	
<p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zur Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 59): -0,43 (1,731)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 56): -0,52 (1,611)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 59): -0,23 (2,590)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 57): -0,52 (1,887)</p> <p>Zyklus 18, Tag 1 (n = 53): -0,69 (1,858)</p>	beträchtlich

Ergebnisse Avapritinib (200 mg Avapritinib/Tag)		Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens
Schweregrad des Durchfalls		
<p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zur Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 59): -0,59 (1,599)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 56): -0,57 (1,557)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 59): -0,51 (2,109)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 57): -0,59 (1,967)</p> <p>Zyklus 18, Tag 1 (n = 53): -0,83 (1,941)</p>		beträchtlich
Schwere der Erkrankung gemäß PGIS ^a		
Prozentuale Veränderung der Schwere der Erkrankung gemäß PGIS über die Zeit im Vergleich zur Baseline		
<p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zur Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 52): -1,0 (1,22)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 44): -1,3 (1,31)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 36): -1,5 (1,32)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 32): -1,7 (1,28)</p>		beträchtlich
Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 ^a		
Prozentuale Veränderung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 über die Zeit im Vergleich zur Baseline		
Fatigue		
<p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zur Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 52): -9,83 (26,188)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 44): -17,17 (32,101)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 36): -18,21 (32,000)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 32): -13,19 (32,965)</p>		beträchtlich
Übelkeit und Erbrechen		
<p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zur Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 52): -4,17 (27,192)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 44): -7,58 (25,277)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 36): -2,78 (24,070)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 32): -5,73 (25,614)</p>		beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse Avapritinib (200 mg Avapritinib/Tag)	Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens
Schmerz	
<p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zur Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 52): -17,95 (29,676)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 44): -12,12 (38,271)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 36): -15,28 (37,665)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 32): -13,13 (42,442)</p>	beträchtlich
Dyspnoe	
<p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zur Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 52): -14,10 (34,519)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 44): -13,64 (35,451)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 36): -14,81 (36,029)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 32): -17,71 (41,465)</p>	beträchtlich
Schlaflosigkeit	
<p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zur Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 52): -18,59 (39,282)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 44): -18,18 (39,015)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 36): -21,30 (43,755)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 32): -13,54 (36,769)</p>	beträchtlich
Appetitlosigkeit	
<p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zur Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 52): -20,51 (42,858)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 44): -21,97 (35,176)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 36): -23,15 (31,692)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 32): -13,54 (35,780)</p>	beträchtlich
Verstopfung	
<p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zur Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 52): -4,49 (31,677)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 44): -9,09 (28,178)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 36): -11,11 (28,730)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 32): 6,25 (31,036)</p>	beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse Avapritinib (200 mg Avapritinib/Tag)		Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens
Diarrhoe		
N = 67 Mittelwert Veränderung zur Baseline (SD): Zyklus 3, Tag 1 (n = 52): -17,31 (39,875) Zyklus 7, Tag 1 (n = 44): -11,36 (39,338) Zyklus 11, Tag 1 (n = 36): -15,74 (41,008) Zyklus 17, Tag 1 (n = 32): -16,16 (47,959)		beträchtlich
Finanzielle Schwierigkeiten		
N = 67 Mittelwert Veränderung zur Baseline (SD): Zyklus 3, Tag 1 (n = 52): -2,56 (22,719) Zyklus 7, Tag 1 (n = 44): -6,06 (28,999) Zyklus 11, Tag 1 (n = 36): -9,26 (35,287) Zyklus 17, Tag 1 (n = 32): -10,10 (30,601)		beträchtlich
Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 ^a		
Prozentuale Veränderung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 über die Zeit im Vergleich zur Baseline		
Globaler Gesundheitszustand		
N = 67 Mittelwert Veränderung zur Baseline (SD): Zyklus 3, Tag 1 (n = 52): 16,03 (28,192) Zyklus 7, Tag 1 (n = 44): 15,91 (28,745) Zyklus 11, Tag 1 (n = 36): 18,75 (29,302) Zyklus 17, Tag 1 (n = 33): 18,43 (28,010)		beträchtlich
Körperliche Funktion		
N = 67 Mittelwert Veränderung zur Baseline (SD): Zyklus 3, Tag 1 (n = 52): 7,69 (20,723) Zyklus 7, Tag 1 (n = 44): 10,15 (24,208) Zyklus 11, Tag 1 (n = 36): 14,07 (24,729) Zyklus 17, Tag 1 (n = 32): 12,92 (25,227)		beträchtlich
Rollenfunktion		
N = 67 Mittelwert Veränderung zur Baseline (SD): Zyklus 3, Tag 1 (n = 52): 10,90 (28,177) Zyklus 7, Tag 1 (n = 44): 12,88 (32,522) Zyklus 11, Tag 1 (n = 36): 15,28 (39,716) Zyklus 17, Tag 1 (n = 32): 19,27 (34,159)		beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse Avapritinib (200 mg Avapritinib/Tag)	Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens
emotionale Funktion	
<p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zur Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 52): 7,21 (21,833)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 44): 7,20 (21,158)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 36): 11,57 (20,729)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 33): 10,61 (22,075)</p>	<p>beträchtlich</p>
kognitive Funktion	
<p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zur Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 52): -0,64 (20,066)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 44): -1,14 (21,385)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 36): -5,56 (23,231)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 33): -5,05 (17,914)</p>	<p>beträchtlich</p>
soziale Funktion	
<p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zur Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 52): 9,94 (24,535)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 44): 13,26 (32,065)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 36): 20,83 (34,818)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 33): 16,16 (34,732)</p>	<p>beträchtlich</p>

Ergebnisse Avapritinib (200 mg Avapritinib/Tag)	Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens
Sicherheit	
Unerwünschte Ereignisse ^a	
<p>N = 67</p> <p>jegliche UE: n (%): 67 (100,0)</p> <p>nicht schwere UE (CTCAE-Grad ≤ 2): n (%): 67 (100,0)</p> <p>schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): n (%): 57 (85,1)</p> <p>SUE: n (%): 46 (68,7)</p> <p>UE, die zum Tod führten: n (%): 9 (13,4)</p> <p>UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führten: n (%): 25 (37,3)</p> <p>UE von besonderem Interesse: n (%): 21 (31,3)</p> <p>nicht schwere UE (CTCAE-Grad ≤ 2) von besonderem Interesse: n (%): 21 (31,3)</p> <p>schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) von besonderem Interesse: n (%): 5 (7,5)</p> <p>SUE von besonderem Interesse: n (%): 3 (4,5)</p>	akzeptables Sicherheitsprofil
<p>a: Das Analyseset ist die Safety-Population. b: Das Analyseset ist die RAC-RE-Population. c: Die Ergebnisdarstellung erfolgt bis zum letzten noch aussagekräftigen Zeitpunkt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts waren 61,2 % der Patienten der PATHFINDER-Studie am Leben. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 51,5 Monaten [95 %-KI: 42,5; 52,2] beträgt das mediane OS für die Gesamtpopulation 60,0 Monate [95 %-KI: 48,0; n.e.]. Der Anteil an Patienten mit einer geschätzten Überlebenszeit von zwölf Monaten beträgt für die Gesamtpopulation 86,2 % [95 %-KI: 77,8; 94,6].

Morbidität

Ansprechen (Gesamtansprechen [ORR], Dauer des Ansprechens [DOR], Zeit bis zum Ansprechen [TTR])

In der PATHFINDER-Studie zeigten 66,7 % der Patienten ein Gesamtansprechen [95 %-KI: 52,1; 79,2]. Die mediane DOR betrug 58,7 Monate [95 %-KI: 46,1; n.e.]. Basierend auf den Daten der Hauptanalyse wurden 61,8 % der Patienten zensiert. Somit zeigten über die Hälfte der Patienten zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts noch ein Ansprechen. Die mediane TTR belief sich auf 2,04 Monate (Spanne = 0,5 – 20,3).

Progressionsfreies Überleben (PFS)

In der PATHFINDER-Studie zeigten zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts 51,0 % der Patienten eine Progression bzw. waren verstorben. Unter Behandlung mit Avapritinib lag bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 50,9 Monaten [95 %-KI: 47,8; 56,3] das mediane PFS für die Gesamtpopulation bei 48,0 Monaten [95 %-KI: 31,4; 61,6]. Der Anteil an Patienten mit einer geschätzten progressionsfreien Zeit von zwölf Monaten beträgt für die Gesamtpopulation 75,7 % [95 %-KI: 63,7; 87,7].

Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark

Der Anteil an Mastzellen im Knochenmark nahm in der PATHFINDER-Studie unter Behandlung mit Avapritinib stark ab. 69,2 % der Patienten mit neoplastischen Mastzellen zur Baseline erreichten eine vollständige Beseitigung neoplastischer Mastzellaggregate und damit eine komplette Remission. Zudem erreichten 86,2 % der Patienten eine ≥ 50 % Reduktion der neoplastischen Mastzellen gegenüber Baseline.

Veränderungen der Serum-Tryptase Werte

Die Serum-Tryptase-Werte nahmen in der PATHFINDER-Studie unter Behandlung mit Avapritinib stark ab. 59,7 % der Patienten mit Serum-Tryptase-Werten zur Baseline erreichten einen Serum-Tryptase-Wert von < 20 ng/ml. 88,1 % der Patienten erreichten eine ≥ 50 % Reduktion des Serum-Tryptase-Wertes gegenüber Baseline.

Veränderungen der KIT-D816V-Mutationslast

Die KIT-D816V-Mutationslast nahm in der PATHFINDER-Studie unter Behandlung mit Avapritinib stark ab. 34,3 % der Patienten mit einer Bewertung des Mutationslast im Blut erreichten eine Mutationslast $< 0,17$ % (Nachweisgrenze) und 77,6 % der Patienten erreichten eine Reduktion der Mutationslast ≥ 50 % im Vergleich zur Baseline.

Veränderungen des Milz- und Lebervolumens

Das Milz- und Lebervolumen nahmen in der PATHFINDER-Studie unter Behandlung mit Avapritinib stark ab. 80,0 % der Patienten mit einer tastbaren Milz zur Baseline erreichten eine nicht mehr zu ertastende Milz.

Krankheitsspezifische Symptomatik gemäß AdvSM-SAF

Patienten der PATHFINDER-Studie unter Behandlung mit Avapritinib berichteten für alle Einzelsymptome und Domänen des AdvSM-SAF, abgesehen von Anzahl des Erbrechens und Schwere des Erbrechens, eine Verbesserung der Symptomatik über den Studienverlauf.

Schwere der Erkrankung gemäß PGIS

Über den Verlauf der PATHFINDER-Studie zeigte sich unter Behandlung mit Avapritinib eine Verbesserung der Symptomatik anhand des PGIS.

Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

Unter der Behandlung mit Avapritinib berichteten die Patienten für alle Einzelsymptom, mit Ausnahme von Verstopfung, eine anhaltende Verbesserung der Symptomatik.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Patienten unter Behandlung mit Avapritinib berichteten im Studienverlauf eine Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus und aller Funktions-Scores gemäß EORTC QLQ-C30, mit Ausnahme der kognitiven Funktion.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

In der PATHFINDER-Studie trat bei allen Patienten in der Safety-Population ein unerwünschtes Ereignis (UE) auf. Bei allen Patienten traten nicht schwere (CTCAE-Grad ≤ 2) und bei 85,1 % der Patienten schwere UE auf. SUE traten bei 68,7 % der Patienten auf. Bei 37,3 % der Patienten führten UE zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments. Bei 13,4 % der Patienten führte ein UE zum Tod. UESI traten bei 31,3 % der Patienten in Erscheinung. Dabei traten bei 31,3 % nicht schwere (CTCAE-Grad ≤ 2) und bei 7,5 % schwere UESI auf. SUE von besonderem Interesse traten bei 4,5 % der Patienten auf.

Anwendungsgebiet C (GIST)

Für die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Avapritinib im zu bewertenden Anwendungsgebiet konnten keine geeigneten vergleichenden Studien identifiziert werden. Zur Ableitung des therapeutischen Zusatznutzens wird Teil 2 (Erweiterungsphase) der NAVIGATOR-Studie (BLU-285-1101) herangezogen und es werden die Daten der Safety-Population präsentiert. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der NAVIGATOR-Studie werden in Tabelle 1-9 zusammengefasst und das Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens je Endpunkt eingeschätzt. Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem finalen Datenschnitt zum Teil 2 der Studie vom 25. Januar 2021.

Die ausführliche Darstellung aller Ergebnisse ist Modul 4C zu entnehmen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Avapritinib (gekürzte Version der in Modul 4C dargestellten Tabelle)

Nutzendimension/ Endpunkt	Ergebnisse	Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	N = 28 Mediane Nachbeobachtungszeit: 33,1 Monate Median [95 %-KI]: n. e. [37,3; n. e.] Geschätzte Überlebensrate (12 Monate) ^a : Median [95 %-KI]: 92,6 % [82,7; 100,0]	beträchtlich
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	N = 28 PFS: Median [95 %-KI]: 24,0 Monate [16,8; n. e.] geschätzte Rate an Studienteilnehmern mit PFS (12 Monate) ^a : Median [95 %-KI]: 85,2 % [71,8; 98,6]	beträchtlich
Gesamtansprechrates ^b	N = 28 n/N (%) [95 %-KI]: 27/28 (96,4) [81,7; 99,9]	beträchtlich
Dauer des Ansprechens ^b	N = 27 mediane Dauer des Ansprechens [95 %-KI]: 19,2 Monate [13,2; n. e.]	beträchtlich
Zeit bis zum Ansprechen ^b	N = 27 mediane Zeit bis zum Ansprechen: MW (SD): 103,3 Tage (61,11)	beträchtlich
Rate des klinischen Nutzens	N = 28 Ereignis n/N (%): 28/28 (100,0) [95%-KI]: [87,7; 100,0]	beträchtlich
Rate der Krankheitskontrolle	N = 28 Ereignis n/N (%): 28/28 (100,0) [95%-KI]: [87,7; 100,0]	beträchtlich
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse (UE)	N = 28 jegliche UE: n (%): 28 (100,0) nicht schwere UE (CTCAE ≤ 2): n (%): 28 (100,0) schwere UE (CTCAE ≥ 3): n (%): 27 (96,4) SUE: n (%): 22 (78,6) UE, die zum Tod führten: n (%): 5 (17,9) UE, die zum Therapieabbruch führten: n (%): 10 (35,7)	akzeptables Sicherheitsprofil

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension/ Endpunkt	Ergebnisse	Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens
	<p>Tod ^c</p> <p>n (%): 5 (17,9)</p> <p>UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte):</p> <p>n (%): 19 (67,9)</p> <p>UE von besonderem Interesse (intrakranielle Blutungen):</p> <p>n (%): 2 (7,1)</p>	
<p>a: Schätzung anhand der Kaplan-Meier-Methodik</p> <p>b: Studienteilnehmer, die kein vollständiges oder partielles Ansprechen zeigten (beurteilt durch die zentrale Radiologie anhand der mRECIST 1.1-Kriterien), wurden von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>c: Umfasst Todesfälle, die zum Zeitpunkt der ersten Dosis des Studienmedikaments oder danach bis einschließlich 30 Tage nach der letzten Dosierung des Studienmedikaments eingetreten sind.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

MortalitätGesamtüberleben (OS)

Zum Zeitpunkt der Analyse waren 67,9 % der Patienten der Studie am Leben. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33,1 Monaten war das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht. Der Anteil an Patienten mit einer geschätzten Überlebenszeit von zwölf Monaten beträgt 92,6 % [95 %-KI: 82,7; 100,0].

MorbiditätProgressionsfreies Überleben (PFS)

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts waren 46,4 % der Patienten progressionsfrei. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33,1 Monaten lag unter Behandlung mit Avapritinib das mediane PFS für die Gesamtpopulation bei 24,0 Monaten [95 %-KI: 16,8; n.e.]. Der Anteil an Patienten mit einer geschätzten progressionsfreien Zeit von zwölf Monaten beträgt für die Gesamtpopulation 85,2 % [95 %-KI: 71,8; 98,6].

Ansprechen (Gesamtansprechen [ORR], Dauer des Ansprechens [DOR], Zeit bis zum Ansprechen [TTR], Rate des klinischen Nutzens [CBR], Rate der Krankheitskontrolle [DCR])

Ein Gesamtansprechen zeigten 96,4 % der Patienten [95 %-KI: 81,7; 99,9]. Die mediane DOR betrug 19,2 Monate [95 %-KI: 13,2; n. e.]. Der geschätzte Anteil der Studienteilnehmer, der nach zwölf Monaten noch ein Ansprechen zeigt, liegt bei 74,1 % [95 %-KI: 57,5; 90,6]. Die mediane TTR belief sich auf 61 Tage (Spanne: 53 – 224 Tage). Sowohl die CBR als auch die DCR lag bei 100 % [95 %-KI: 87,7; 100,0].

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Es trat bei allen Patienten in der Safety-Population ein UE auf. Bei allen Patienten traten nicht schwere (CTCAE-Grad ≤ 2) und bei 96,4 % der Patienten schwere UE auf. SUE traten bei 78,6 % der Patienten auf. Bei 35,7 % der Patienten führten UE zum Therapieabbruch. Bei 17,9 % der Patienten führte ein UE zum Tod. UE von besonderem Interesse traten bei 67,9 % der Patienten im Bereich kognitive Effekte und bei 7,1 % der Patienten im Bereich intrakranielle Blutungen in Erscheinung.

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann.	ja
B	Erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie.	nein, aber therapeutisch beträchtlicher Zusatznutzen
C	Erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen.	nein, aber therapeutisch beträchtlicher Zusatznutzen
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Anwendungsgebiet A (ISM)

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es sich bei ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, um eine schwerwiegende Erkrankung handelt. Patienten sind durch mittelschwere bis schwere Symptome gekennzeichnet, welche zu einer starken Einschränkung der Lebensqualität führen. Die Erkrankung wird durch eine vermehrte Ausschüttung von Mastzell-Mediatoren ausgelöst. Vor der Zulassung von Avapritinib konnten die Patienten nur mit symptomatischen Therapien behandelt werden. Für 25 - 35 % der Patienten mit ISM sind diese allerdings nur unzureichend wirksam. Eine spezifische, für ISM-Patienten zugelassene Therapie gibt es neben Avapritinib in Deutschland nicht. Mit Avapritinib steht den Patienten im Anwendungsgebiet die erste, einzige selektive, zielgerichtete und krankheitsmodifizierende Therapie, welche gegen die krankheitsauslösende KIT-D816V-Mutation gerichtet ist, zur Verfügung.

In der PIONEER-Studie zeigten die Patienten im Avapritinib + BSC-Arm eine deutliche Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik und Schwere der Erkrankung gegenüber einer Behandlung mit Placebo + BSC. Dies konnte mit dem speziell für Patienten mit ISM entwickelten und validierten ISM-SAF-Fragebogen und den generischen EQ-5D-5L VAS-, PGIS- und PGIC-Fragebögen gezeigt werden. Durch die potente und selektive Hemmung von KIT-D816V durch Avapritinib konnte in der PIONEER-Studie eine rasche und tiefgreifende Reduktion der Serum-Tryptasekonzentration, der KIT-D816V-Mutationslast und der Mastzellen im Knochenmark erzielt werden. Zusammenfassend wird für die Nutzendimension Morbidität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Die Lebensqualität der Patienten wurde mit dem Mastozytose-spezifischen MC-QoL- sowie dem generischen SF-12-Fragebogen erhoben. Eine Verbesserung der Lebensqualität konnte anhand beider Fragebögen durch einen statistisch signifikanten Unterschied in den Gesamt- bzw. Domänenscores zugunsten einer Behandlung mit Avapritinib gezeigt werden. Zudem zeigte sich bei der Analyse der Patienten mit einer Verbesserung anhand einer ≥ 15 %igen Veränderung der Skalenspannweite im Gesamtscore des MC-QoL ein *Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen* und beim PCS des SF-12 ein *Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen*. Für den MCS ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Zusammenfassend wird für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Während Teil 2 der Studie kam es zu keinen Todesfällen und nur 2,1 % der Patienten haben die Behandlung mit Avapritinib + BSC im Vergleich zu 1,4 % der Patienten im Pbo + BSC-Arm aufgrund eines UE vorzeitig abgebrochen. Die wenigen Nebenwirkungen, welche in beiden Behandlungsarmen gleichmäßig verteilt aufgetreten sind, zeigten eine gute Verträglichkeit von Avapritinib. Daher kommt es durch die Einnahme von Avapritinib zu **keinem Schaden** bei den Patienten im Anwendungsgebiet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auch die Daten aus der Langzeitbehandlung mit Avapritinib bei Patienten mit ISM (Teil 3), die supportiv im Dossier dargestellt werden, zeigen eine anhaltende Wirksamkeit von Avapritinib, einschließlich einer anhaltenden Verringerung der Symptombelastung und der Schwere der Erkrankung sowie anhaltender Verbesserung der Lebensqualität bei einem günstigen Sicherheitsprofil.

Für erwachsene Patienten mit ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, wird basierend auf der Zulassungsstudie PIONEER in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Avapritinib abgeleitet.

Anwendungsgebiet B (AdvSM)

Für die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Avapritinib für erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie konnten keine geeigneten vergleichenden Studien identifiziert werden. Es liegen daher keine geeigneten Daten vor, um einen Zusatznutzen abzuleiten. Daher wird im Folgenden lediglich das Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens auf Basis der Zulassungsstudie PATHFINDER bewertet.

Bei der AdvSM handelt es sich um eine schwerwiegende und lebensbedrohliche Erkrankung, die bei unzureichender Therapie zu schweren Symptomen und einer starken Einschränkung der Lebensqualität führt, und zudem mit einer hohen Mortalität assoziiert ist. Vor Zulassung von Avapritinib standen neben Midostaurin keine weiteren zugelassenen Arzneimittel zur Behandlung der AdvSM zur Verfügung. Midostaurin wirkt als Multikinase-Inhibitor nicht selektiv gegen die KIT-D816V-Mutante und Patienten erreichen häufig nur eine partielle und/oder nicht nachhaltige Reaktion auf die Therapie. Daraus ergibt sich ein Bedarf an wirksamen und gut verträglichen KIT-Inhibitoren, die selektiv gegen die KIT-D816V-Mutante gerichtet sind.

Mit Avapritinib steht erstmals eine zielgerichtete, krankheitsmodifizierende und spezifisch wirksame Therapie für AdvSM-Patienten nach zumindest einer vorherigen systemischen Therapie zur Verfügung. In der PATHFINDER-Studie waren nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 51,5 Monaten noch 61,2 % der Patienten am Leben, der Anteil an Patienten mit einer geschätzten Überlebenszeit von 12 Monaten beträgt 85,7 %. Diese Ergebnisse werden ebenfalls durch den im Rahmen des OD-Dossiers präsentierten PS-adjustierten Vergleich von Avapritinib gegenüber BAT bestätigt. Hier zeigten mit Avapritinib behandelte Patienten ein signifikant (um 63 %) reduziertes Risiko zu versterben. In der Studie PATHFINDER lag das mediane PFS bei Patienten mit AdvSM bei 48,0 Monaten. Zudem erreichte ein Großteil der Patienten (66,7 %) unter Behandlung mit Avapritinib innerhalb weniger Monate ein langanhaltendes Gesamtansprechen. Durch die potente und selektive Hemmung von KIT-D816V durch Avapritinib kommt es außerdem zu einer raschen und tiefgreifenden Reduktion der Mastzelllast, der Serum-Tryptase-Werte, der KIT-D816V-Mutationslast und des Leber- und Milzvolumens. Diese Ergebnisse werden ebenfalls durch die Ergebnisse des PS-adjustierten, indirekten Vergleichs von Avapritinib gegenüber BAT bestätigt, die zeigen, dass bei einer Behandlung mit Avapritinib eine mittlere, prozentuale Reduktion des Serum-Tryptase-Werts von über 85 % gegenüber einer Reduktion von 20,2 % bei einer Behandlung mit BAT erzielt wurde. Zudem konnte mit Avapritinib eine schnellere Wirkung als mit BAT erreicht werden. Mit der Verbesserung in den genannten Endpunkten ist in der PATHFINDER-Studie auch eine Verbesserung der Lebensqualität zu beobachten, die anhand des AdvSM-SAF-, des PGIS- und des EORTC-Fragebogens erhoben wurde. Daraus ergibt sich für die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein **beträchtlicher therapeutischer Zusatznutzen** für Avapritinib. Zudem weist Avapritinib im Verhältnis zur Schwere der Erkrankung ein **akzeptables Sicherheitsprofil** auf.

Für erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie, wird basierend auf der Zulassungsstudie PATHFINDER und unterstützend auf Grundlage der im vorangegangenen OD-Dossier präsentierten, vergleichenden Daten in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen therapeutischen Zusatznutzen** für Avapritinib festgestellt.

Anwendungsgebiet C

Für die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Avapritinib für erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, konnten keine geeigneten vergleichenden Studien identifiziert werden. Es liegen daher keine geeigneten Daten vor, um einen Zusatznutzen abzuleiten. Daher wird im Folgenden lediglich das Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens auf Basis der Zulassungsstudie NAVIGATOR bewertet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei GIST im fortgeschrittenen Stadium handelt es sich um eine sehr seltene, schwerwiegende und lebensbedrohliche Erkrankung, die aufgrund der Symptome und des Einflusses auf die Lebensqualität mit großen Einschränkungen für die Patienten verbunden ist. Neben Avapritinib stehen Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, keinerlei wirksame Therapieoptionen zur Verfügung. Ohne zielgerichtete Therapie haben diese Patienten ein hohes Risiko, einen Progress zu erleiden oder zu versterben.

Unter der Therapie mit Avapritinib konnte erstmalig bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, ein effektives Ansprechen auf eine Therapie sowie eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens erreicht werden. Ein Behandlungsziel, das wie auch in der aktuellen medizinischen Leitlinie festgestellt, mit zuvor im Anwendungsgebiet eingesetzten unspezifischen TKIs wie Imatinib, Sunitinib, Regorafenib und Ripretinib unerreicht bleibt. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse der pivotalen NAVIGATOR-Studie werden durch die im vorangegangenen OD-Dossier präsentierten Daten der VOYAGER-Studie zur krankheitsspezifischen Symptomatik und Schwere der Erkrankung, zum allgemeinen Gesundheitsstatus sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gestützt. Daraus ergibt sich für die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein **beträchtlicher therapeutischer Zusatznutzen** für Avapritinib. Zudem weist Avapritinib im Verhältnis zur Schwere der Erkrankung ein **akzeptables Sicherheitsprofil** auf.

Für erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, wird basierend auf der Zulassungsstudie NAVIGATOR in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen therapeutischen Zusatznutzen** für Avapritinib festgestellt.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Anwendungsgebiet A

Avapritinib (AYVAKYT) ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen indiziert, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann.

Anwendungsgebiet B

Avapritinib (AYVAKYT) ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie indiziert.

Anwendungsgebiet C

Avapritinib (AYVAKYT) ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen, indiziert.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Anwendungsgebiet A (ISM)

Die ISM ist eine seltene und heterogene Erkrankung, die sich durch eine klonale Expansion und Anhäufung von neoplastischen, atypischen, spindelförmigen Mastzellen im Knochenmark, der Haut und in verschiedenen Organen wie dem Darm, der Leber, der Milz oder den Lymphknoten auszeichnen. In den meisten Fällen ist eine aktivierende KIT-D816V-Mutation (bei mindestens 90 % der Patienten eine KIT-D816-Mutation (davon > 95 % KIT-D816V)), die eine unkontrollierte Ausschüttung von Mastzell-Mediatoren zur Folge hat, krankheitsauslösend. Bei Patienten im Anwendungsgebiet treten unter anderem Hautprobleme (z. B. Juckreiz, Rötungen, Schwellungen), aber auch neurokognitive oder gastrointestinale Beschwerden auf. Etwa die Hälfte der ISM-Patienten erleidet zudem Anaphylaxien, welche lebensbedrohlich verlaufen können. Die mittelschwere bis schwere und heterogene Symptomatik führt bei Patienten zu einer starken Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Im klinischen Alltag reichen die Behandlungsmöglichkeiten von präventiven (Vermeidung von Trigger-Faktoren), über symptomatische (z. B. Behandlung von Juckreiz oder Diarrhoe) bis hin zu supportiven (z. B. Osteoporosebehandlung) Therapiemaßnahmen. Avapritinib stellt die einzige zielgerichtete und krankheitsmodifizierende Therapie der ISM dar.

Neben Avapritinib stehen derzeit keine wirksamen Therapien zur Verfügung, um die Mastzellen nachhaltig zu reduzieren. Durch off-label eingesetzte Therapien wie Omalizumab konnte bislang keine Reduktion dieser Belastung eindeutig nachgewiesen werden. Die Belastung durch die Mastzellen lässt sich insbesondere durch Parameter wie die Serum-Tryptasekonzentration, die KIT-D816V-Mutationslast und die Mastzell-Aggregate im Knochenmark einschätzen. Da die Symptomschwere mit der Belastung durch die Mastzellen zusammenhängt, kann das Ansprechen von Therapien mithilfe dieser Biomarker beurteilt werden. Ein off-label Einsatz von Cladribin und Peginterferon alpha-2a +/- Prednison fand dagegen laut einer Krankenkassendatenanalyse für den Beobachtungszeitraum 01. Januar 2021 bis 31. Dezember 2021 gar nicht, der Einsatz von Midostaurin nur in zu vernachlässigendem Ausmaß statt.

Avapritinib ist der einzige, selektive und effektive Wirkstoff, der zu einer signifikanten Verbesserung der heterogenen, mittelschweren bis schweren Symptome bei Patienten im Anwendungsgebiet führen kann. Durch die deutliche Symptomreduktion wird insbesondere die stark beeinträchtigte Lebensqualität der Patienten wiederhergestellt. Auch eine Reduktion oder sogar Normalisierung der Serum-Tryptasekonzentration, der KIT-D816V-Mutationslast und der Mastzell-Aggregate im Knochenmark konnte mit Avapritinib erreicht werden. Die beschriebenen Punkte veranschaulichen, dass Avapritinib einen krankheitsmodifizierenden Effekt hat, welcher mit vorangegangenen symptomatischen Therapien unerreicht blieb.

Anwendungsgebiet B (AdvSM)

Die AdvSM ist eine sehr seltene und, unbehandelt, tödlich verlaufende Erkrankung, wobei bei mindestens 90 % der Patienten eine KIT-D816-Mutation (davon > 95 % KIT-D816V) zugrunde liegt. Eine pathologische Anhäufung von neoplastischen Mastzellen in verschiedenen Geweben ist charakteristisch für die AdvSM. Infolge der Anhäufung kommt es zu schweren Symptomen (z. B. Zytopenien, Splenomegalie bzw. Hepatomegalie), zu Organschäden sowie damit einhergehend zu Organdysfunktionen. Zusätzlich treten auch durch die Mastzell-Mediatoren hervorgerufene Symptome (z. B. Übelkeit, Diarrhoe, Anaphylaxie) auf, die bisweilen lebensbedrohlich sind und die Lebensqualität der Patienten stark einschränken. Steht Patienten mit AdvSM keine wirksame Therapie zur Verfügung, kommt es aufgrund der Schwere der Erkrankung innerhalb weniger Monate oder Jahre zum Tod.

Die Therapieoptionen zur Behandlung der AdvSM sind stark limitiert. Mit Ausnahme der allogenen Stammzell-Transplantation ist die AdvSM nicht kurativ behandelbar. Mehrere Tyrosinkinase-Inhibitoren wie z. B. Imatinib und Nilotinib kommen off-label zum Einsatz, wirken aber nicht gegen die KIT-D816V-Mutation, die bei fast allen Patienten mit AdvSM nachweisbar ist. Der Wirkstoff Cladribin kommt im off-label Gebrauch ausschließlich zum raschen Debulking bei hoher Tumorlast und ohne rasch progredienten Verlauf zum Einsatz. Das einzige neben Avapritinib derzeit zugelassene Arzneimittel ist der Multikinase-Inhibitor Midostaurin. Midostaurin zeigt eine Aktivität gegen KIT-D816V und verbessert damit zwar die Prognose von AdvSM-Patienten, doch die meisten Reaktionen sind partiell und/oder nicht nachhaltig, und erreichen somit keine signifikante Verbesserung der Symptomatik und des Gesamtüberleben. Zusammen mit der Häufigkeit und Schwere der unter Midostaurin auftretenden Nebenwirkungen, wird deutlich, dass wirksame Therapiealternativen erforderlich sind, die spezifisch auf die KIT-D816V-Mutation abzielen.

Mit Avapritinib steht erstmals eine zielgerichtete und spezifisch wirksame Therapie zur Verfügung, die den hohen therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet decken kann. Avapritinib inhibiert die häufigste mit der Krankheit assoziierte KIT-D816V-Mutation etwa zehnmal stärker als Midostaurin. Die vorliegenden Daten, die die Basis der Zulassung von Avapritinib sind, belegen für Avapritinib eine hohe Gesamtansprechrates, eine Verbesserung der krankheitsbedingten schweren Symptomatik, eine damit einhergehende Verbesserung der Lebensqualität sowie insbesondere eine Verlängerung des Überlebens der Patienten unter Berücksichtigung eines akzeptablen Sicherheitsprofils. Zusammenfassend bietet Avapritinib somit eine zielgerichtete und krankheitsmodifizierende Therapieoption für AdvSM-Patienten nach einer vorangegangenen systemischen Therapie.

Anwendungsgebiet C (GIST)

GIST ist eine schwerwiegende Erkrankung, die vor allem im fortgeschrittenen Stadium mit großen Einschränkungen für die Patienten verbunden ist. Im Verlauf der Erkrankung kann es beispielsweise zu Blutungen in den Darm, die Bauchhöhle oder in den Tumor selbst sowie zu einem akuten Darmverschluss oder einer Tumorruptur kommen, die meist Notfalloperationen notwendig machen. Hinzu kommt, dass die Symptome auch einen starken Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben. Probleme bei der Nahrungsaufnahme sowie der Verdauung und Schmerzen können bewirken, dass die Patienten nicht mehr am sozialen Leben teilhaben können. Die psychischen Auswirkungen schließen verschiedene Ängste ein, wie zum Beispiel Angst vor dem ungewissen Ausgang der Erkrankung, Scham, die Diagnose Freunden und Familien zu berichten, Angst nicht mehr arbeiten zu können, Angst vor Entstellungen durch Operationen, die Notwendigkeit eines künstlichen Darmausgangs sowie nicht zuletzt Angst vor dem Tod.

Neben Avapritinib sind keine anderen spezifischen Arzneimittel für inoperable oder metastasierte GIST, die eine PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, zugelassen. Tumore mit einer PDGFRA-D842V-Mutation sprechen zudem auf keine der standardmäßig bei GIST eingesetzten Substanzen (Imatinib, Sunitinib, Regorafenib, Ripretinib) an.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es sich bei GIST im fortgeschrittenen Stadium um eine schwerwiegende lebensbedrohliche Erkrankung handelt, die aufgrund der Symptome und des Einflusses auf die Lebensqualität mit großen Einschränkungen für die Patienten verbunden ist. Eine Therapie mit standardmäßig bei GIST eingesetzten Substanzen wird im Anwendungsgebiet nicht empfohlen. Avapritinib ist das einzige zugelassene Arzneimittel zur Behandlung von Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, deren Tumoren eine PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, und hat hier ein Alleinstellungsmerkmal, da es spezifisch für diese Mutation entwickelt wurde und zudem kein anderer TKI bei diesem Mutationstyp wirksam ist. Der Behandlungsbedarf bei Vorliegen einer metastasierten Erkrankung ist aufgrund der raschen Progression groß. Avapritinib deckt mit hoher Wirksamkeit diesen therapeutischen Bedarf.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann.	857 [714 - 999]
B	Erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie.	434 [261 - 677]
C	Erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen.	3 - 63
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann.	Erwachsene Patienten mit ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann.	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	857 [714 - 999]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie.	Erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie.	therapeutisch beträchtlicher Zusatznutzen	434 [261 - 677]
C	Erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen.	Erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen.	therapeutisch beträchtlicher Zusatznutzen	3 - 63
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann.	173.780,88 €
B	Erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie.	232.190,98 €
C	Erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen.	232.190,98 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann. (Zielpopulation)	Individualisierte Therapie unter Auswahl von:		
		• Cladribin s.c. (LITAK [®])	Zielpopulation (keine Zulassung)	10.502,10 € - 21.004,20 €
		• Cladribin i.v. (LEUSTATIN [®])	Zielpopulation (keine Zulassung)	15.968,10 € - 31.936,20 €
		• Peginterferon alpha-2a (PEGASYS [®])	Zielpopulation (keine Zulassung)	10.489,81 € - 14.105,94 €
		• Peginterferon alpha-2a (PEGASYS [®]) + Prednison (PREDNISON acis [®])	Zielpopulation (keine Zulassung)	10.542,89 € - 14.557,08 €
		• Midostaurin (RYDAPT [®])	Zielpopulation (keine Zulassung)	354.634,26 €
B	Erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie. (Zielpopulation)	Individualisierte Therapie unter Auswahl von:		
		• Midostaurin (RYDAPT [®])	Zielpopulation	354.634,26 €
		• Cladribin s.c. (LITAK [®])	Zielpopulation ^b (keine Zulassung)	10.502,10 € - 21.004,20 €
		• Cladribin i.v. (LEUSTATIN [®])	Zielpopulation ^b (keine Zulassung)	15.968,10 € - 31.936,20 €
C	Erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen. (Zielpopulation)	BSC	Zielpopulation	nicht bestimmbar, da patientenindividuell unterschiedlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen</p> <p>c: nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für mit Midostaurin vorbehandelte Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFRα Fusionsgen</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Anwendungsgebiet A, B und C

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.

Ergänzende Erläuterung zu den Angaben in der Fachinformation zu AWG A: Aufgrund der heterogenen Symptome, die mit der indolenten systemischen Mastozytose 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 Dosierung und Art der Anwendung

Indolente systemische Mastozytose

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.

Fortgeschrittene systemische Mastozytose

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

Die Behandlung mit Avapritinib wird bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$ nicht empfohlen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Inoperable oder metastasierte GIST

Bei GIST beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib 300 mg oral einmal täglich auf nüchternen Magen. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Die Patientenauswahl für die Behandlung von inoperablen oder metastasierten GIST mit der PDGFRA-D842V-Mutation sollte auf einer validierten Testmethode beruhen.

Die gleichzeitige Anwendung von Avapritinib mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden. Wenn sich eine gleichzeitige Anwendung mit einem moderaten CYP3A-Inhibitor nicht vermeiden lässt, muss die Avapritinib-Anfangsdosis von 300 mg auf 100 mg oral einmal täglich reduziert werden.

Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen

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

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

Bei Patienten mit GIST, AdvSM oder ISM werden Dosisreduktionen und -anpassungen bei Nebenwirkungen empfohlen und sind in den Tabellen 1 und 2 dargestellt.

Tabelle 1: Empfohlene Dosisreduktionen für AYVAKYT bei Nebenwirkungen

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

Nebenwirkung	Schweregrad*	Anpassung der Dosis
Patienten mit ISM, AdvSM oder GIST		
Intrakranielle Blutung (siehe Abschnitt 4.4)	Alle Grade	AYVAKYT dauerhaft absetzen.
Kognitive Auswirkungen** (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.
Andere Nebenwirkungen (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.
Patienten mit AdvSM		
Thrombozytopenie (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 (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI) Version 4.03 und 5.0</p> <p>**Nebenwirkungen mit Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens (<i>Activities of Daily Living</i>, 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. 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. Für Patienten mit ISM ab 75 Jahren liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen vor.

Leberfunktionsstörung

Für Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin unterhalb der oberen Normgrenze [ONG] und Aspartat-Aminotransferase (AST) $>$ ONG oder Gesamtbilirubin über 1 bis $1,5 \times$ ONG und jegliche AST) und für Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin über $1,5$ bis $3,0 \times$ 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 GIST von 300 mg auf 200 mg oral einmal täglich, bei Patienten mit AdvSM von 200 mg auf 100 mg oral einmal täglich und bei Patienten mit ISM von 25 mg oral einmal täglich auf 25 mg oral jeden zweiten Tag reduziert werden.

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.

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.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darüber informiert werden, dass Avapritinib den Fetus schädigen kann.

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

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für 6 Wochen nach der letzten Dosis von AYVAKYT eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für 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.

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.

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.

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

Gegenanzeigen

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

Kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

Blutungen

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

Die routinemäßige Überwachung von Patienten mit GIST oder AdvSM auf hämorrhagische Nebenwirkungen muss eine körperliche Untersuchung beinhalten. Das große Blutbild, einschließlich Thrombozyten, und Gerinnungsparameter müssen bei Patienten mit GIST oder AdvSM überwacht werden, insbesondere bei Patienten mit Blutungsneigung und bei Patienten, die mit Antikoagulantien (z. B. Warfarin und Phenprocoumon) oder anderen Begleitmedikamenten, die das Blutungsrisiko erhöhen, behandelt werden.

Intrakranielle Blutungen

Bei Patienten mit GIST und AdvSM, die Avapritinib erhielten, traten Nebenwirkungen in Form von intrakraniellen Blutungen auf. 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.

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 Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) kann nach Ermessen des Arztes auf Grund der Schwere und der klinischen Manifestation durchgeführt werden.

Bei Patienten mit beobachteten intrakraniellen Blutungen während der Behandlung mit Avapritinib bei jeder Indikation muss Avapritinib unabhängig vom Schweregrad der Blutung dauerhaft abgesetzt werden. Bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die Avapritinib erhielten, wurden schwerwiegende Nebenwirkungen einer intrakraniellen Blutung berichtet. Der genaue Mechanismus ist unbekannt.

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

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

In Anbetracht dessen muss vor Therapiebeginn eine Bestimmung der Thrombozytenzahl durchgeführt werden. Avapritinib wird bei Patienten mit Thrombozytenzahlen $< 50 \times 10^9/l$ nicht empfohlen. Nach Behandlungsbeginn muss unabhängig vom Ausgangswert der Thrombozytenzahl die ersten 8 Wochen alle 2 Wochen eine Bestimmung der Thrombozytenzahl durchgeführt werden.

Nach 8-wöchiger Behandlung sollten die Thrombozytenzahlen bei Werten unter $75 \times 10^9/l$ alle 2 Wochen (oder häufiger, wenn klinisch angezeigt), alle 4 Wochen bei Werten zwischen 75 und $100 \times 10^9/l$ und bei Werten über $100 \times 10^9/l$ nach klinischer Erfordernis überprüft werden.

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

Kognitive Auswirkungen

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

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

Bei Patienten mit GIST oder AdvSM mit beobachteten kognitiven Auswirkungen im Zusammenhang mit der Behandlung mit Avapritinib muss die empfohlene Dosisanpassung in Tabelle 2 befolgt werden. In klinischen Studien an Patienten mit GIST und AdvSM verbesserten Dosisreduktionen oder Pausierungen kognitive Auswirkungen Grad ≥ 2 im Vergleich zu keinen Maßnahmen.

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.

Weitere Informationen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation von Avapritinib zu entnehmen.