

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Avapritinib (AYVAKYT®)

Blueprint Medicines (Germany) GmbH,
a Sanofi Company

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsbereiche

Stand: 30.10.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	7
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	18
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	18
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	19
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	20
2.4 Referenzliste für Modul 2	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	8
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	18
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	19

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Struktur des KIT-Rezeptors nach Dimerisierung durch SCF-Bindung	11
Abbildung 2-2: Mutationsbedingte, ligandenunabhängige Aktivierung des KIT-Rezeptors. .	12
Abbildung 2-3: GIST auslösende Mutationen im PDGFRA	14
Abbildung 2-4: Konstitutive Aktivierung des PDGFRA aufgrund einer PDGFRA-D842V- Mutation	15
Abbildung 2-5: Wirkung von Avapritinib auf die ligandenunabhängige Aktivierung des KIT-Rezeptors durch die KIT-Exon-17-Mutationen, einschließlich der Mutation D816V (A) und des PDGFRA durch die PDGFRA-D842V-Mutation (B).	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AdvSM	fortgeschrittene systemische Mastozytose (Advanced Systemic Mastocytosis)
Akt	Protein Kinase B
ASM	aggressive systemische Mastozytose
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BMM	Knochenmarksmastozytose (Bone Marrow Mastocytosis)
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CD	Cluster of Differentiation
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
D	Asparaginsäure
D842V/D816V	Substitutionsmutation an Position 842/816 von Asparaginsäure zu Valin
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
Erk	Extracellular Signal-Regulated Kinases
et al.	und Andere (lat. et alii)
EU	Europäische Union
EZD	extrazelluläre Domäne
F	Phenylalanin
GIST	gastrointestinale Stromatumoren
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
H	Histidin
HR	Histaminrezeptor
I	Isoleucin
Ig	Immunglobulin

Abkürzung	Bedeutung
inkl.	inklusive
ISM	indolente systemische Mastozytose
JAK-STAT	Janus Kinase Signal Transducer and Activator of Transcription
JMD	Juxtamembrandomäne
KI	Kinase-Insert
KIT	V-Kit Hardy-Zuckerman 4 Feline Sarcoma Viral Oncogene Homolog
lat.	lateinisch
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MCL	Mastzellleukämie (Mast Cell Leukaemia)
Mek	Mitogen-Activated Extracellular Signal-Regulated Kinase
mg	Milligramm
Nr.	Nummer
P	Phosphat
PDGF	Thrombozyten-Wachstumsfaktor (Platelet-derived Growth Factor)
PDGFRA	Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (Platelet-derived Growth Factor Receptor alpha)
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PZN	Pharmazentralnummer
Raf	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
Ras	Rat Sarcoma Virus
S/A/R-Panel	SRSF2/Transkriptionsregulator ASXL1/Transkriptionsregulator RUNX1-Panel
SCF	Stammzellfaktor (Stem Cell Factor)
SGB	Sozialgesetzbuch
SM	systemische Mastozytose
SM-AHN	systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie
SRSF2	Serine/Arginine-rich Splicing Factor 2
SSM	schwelende systemische Mastozytose
STAT3	Signal Transducer and Activator of Transcription 3

Abkürzung	Bedeutung
TET2	Tet Methylcytosine Dioxygenase-2
TK	Tyrosinkinase
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TMD	Transmembrandomäne
V	Valin
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
Y	Tyrosin
z. B.	zum Beispiel

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Avapritinib
Handelsname:	AYVAKYT®
ATC-Code:	L01EX18

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packunggröße
16742502	EU/1/20/1473/003	300 mg ^a	30 Filmtabletten
16742494	EU/1/20/1473/002	200 mg ^{a, b}	30 Filmtabletten
16742488	EU/1/20/1473/001	100 mg ^a	30 Filmtabletten
17531380	EU/1/20/1473/005	50 mg ^b	30 Filmtabletten
17531397	EU/1/20/1473/004	25 mg ^c	30 Filmtabletten

a: Laut Fachinformation von Avapritinib zur Behandlung von GIST beträgt die empfohlene Anfangsdosis 300 mg oral einmal täglich. Bei Nebenwirkungen kann die Dosis in 100-mg-Schritten auf eine Mindestdosis von 100 mg einmal täglich reduziert werden. Bei gleichzeitiger Anwendung eines moderaten CYP3A-Inhibitor, muss die Avapritinib-Anfangsdosis von 300 mg auf 100 mg oral einmal täglich reduziert werden (1).

b: Laut Fachinformation von Avapritinib zur Behandlung der AdvSM beträgt die empfohlene Anfangsdosis 200 mg oral einmal täglich. Bei Nebenwirkungen kann die Dosis sowohl auf 100 mg, 50 mg oder auf eine Mindestdosis von 25 mg oral einmal täglich reduziert werden. Bei gleichzeitiger Gabe mit einem moderaten CYP3A4-Inhibitor muss die Dosis von Avapritinib auf 50 mg oral einmal täglich reduziert werden (1).

c: Laut Fachinformation ist Avapritinib zur Behandlung der ISM ausschließlich mit einer Wirkstärke von 25 mg oral einmal täglich zugelassen. Bei Nebenwirkungen kann die Dosis auf 25 mg oral einmal jeden zweiten Tag reduziert werden (1).

Quelle: (1)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Avapritinib (Handelsname: AYVAKYT®) ist ein Tyrosinkinaseinhibitor, der als Monotherapie in drei Anwendungsgebieten indiziert ist:

- 1) zur Behandlung erwachsener Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann (1).
- 2) zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie (1).
- 3) zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen (1).

Bei Avapritinib handelt es sich, entsprechend der Verordnung der Europäischen Gemeinschaft (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Oktober 1999, um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug). Die Europäische Kommission erklärte Avapritinib zur Behandlung der systemischen Mastozytose am 26. Oktober 2018 (EU/3/18/2074) zu einem Orphan Drug (2) und bestätigte den Orphan Drug Status am 24. März 2022 (3) sowie am 11. Dezember 2023 (4). Bereits am 17. Juli 2017 (EU/3/17/1889) war Avapritinib zur Behandlung von GIST durch die Europäische Kommission zu einem Orphan Drug erklärt worden (5). Dies wurde ebenfalls am 24 September 2020 bestätigt (6).

Systemische Mastozytose (SM)

Die SM ist eine seltene und heterogene Erkrankung, die sich durch eine klonale Expansion und Anhäufung von neoplastischen, atypischen, spindelförmigen Mastzellen im Knochenmark, der Haut und in verschiedenen anderen Organen wie dem Darm, der Leber, der Milz oder den Lymphknoten auszeichnet (7). Bei mindestens 90 % der Patienten mit SM ist eine KIT-D816-Mutation (davon > 95 % KIT-D816V) nachweisbar, die als Krankheitsauslöser eine zentrale Rolle spielt (7).

Die SM wird unterschieden in die nicht-fortgeschrittene SM und die fortgeschrittene SM (Advanced Systemic Mastocytosis, AdvSM) (8, 9). Die nicht-fortgeschrittene SM wird weiter unterteilt in die ISM (siehe Modul 3A), die schwelende SM (SSM) und die Knochenmarksmastozytose (Bone Marrow Mastocytosis, BMM). Die SSM unterscheidet sich von der ISM durch eine höhere Mastzellbelastung, vorkommende Organomegalien und Anzeichen für eine Beteiligung mehrerer Zelllinien (10). Die BMM wiederum zeichnet sich im Vergleich zur ISM durch eine niedrige Knochenmarksinfiltration und das Fehlen der kutanen Manifestation aus (7). Die ISM stellt mit 65 % die am häufigsten vorkommende Variante der SM dar (7, 11-14). Sie zeichnet sich dadurch aus, dass sie im Vergleich zur AdvSM weniger organinvasiv ist und nach heutigem Kenntnisstand auf die Lebenserwartung der Patienten keinen oder nur einen gering verminderten Einfluss hat (8, 13). Die AdvSM (siehe Modul 3B) wiederum wird gemäß Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) weiter unterteilt in die ASM, SM-AHN und MCL (9, 15). Die AdvSM ist organinvasiv und geht mit einer ungünstigen Prognose des Patienten einher, im Median führt die AdvSM nach 0,2 – 5,7 Jahren zum Tod der Patienten (8, 16).

Sowohl bei der ISM als auch der AdvSM besteht ein hoher Bedarf an wirksamen und sicheren Therapieoptionen, um die durch erhöhte Ausschüttung von Mastzell-Mediatoren hervorgerufene Symptomlast und die damit verbundene schlechte Lebensqualität zu verbessern. Für Patienten mit ISM, die unter lebenslangen, chronisch beeinträchtigenden Symptomen leiden, ist die Aufrechterhaltung der Funktionalität, einschließlich sozialer, körperlicher und funktioneller Fähigkeiten, ein Therapieziel. Für Patienten mit AdvSM wiederum steht bei der Behandlung insbesondere die Verlängerung des Überlebens, die Verbesserung der krankheitsbedingten schweren Symptomatik, die durch die Organschädigungen und die Mediatorfreisetzung der Mastzellen hervorgerufen wird, und damit einhergehend die Verbesserung der Lebensqualität im Vordergrund. Die KIT-D816V-Mutation stellt aufgrund ihrer zentralen Rolle bei der systemischen Mastozytose einen wichtigen Ansatzpunkt für die Wirkung von Avapritinib dar.

Ursachen und Pathogenese der SM

Mastzellen exprimieren auf ihrer Oberfläche in hohem Maße den Typ III-Tyrosinkinase-Rezeptor KIT (Cluster of Differentiation (CD)117), welcher eine entscheidende Rolle für die Differenzierung und Proliferation der Mastzellen spielt (17). KIT ist ein Transmembranprotein mit einer Ligandenbindungsstelle für den Stammzellfaktor (Stem Cell Factor, SCF), fünf extrazellulären Immunoglobulin-ähnlichen Domänen in der extrazellulären Domäne (EZD), einer Dimerisierungsstelle sowie einer Transmembrandomäne (TMD). Intrazellulär besteht der Rezeptor aus einer Juxtamembrandomäne (JMD) und einer zweiteiligen Kinasedomäne (Tyrosinkinase (TK)1 und TK2) für die Signaltransduktion. Die TK1 (Exon 13 und 14) beinhaltet eine Adenosintriphosphat (ATP)-Bindetasche (Abbildung 2-1) (18, 19). Bei mindestens 90 % der SM-Patienten kommt es zu einer KIT-D816-Mutation (davon > 95 % KIT-D816V) im Exon 17, welches einen Teil der Aktivierungsschleife innerhalb der TK2 kodiert. Bei weniger als 5 % der Patienten treten unter anderem die Mutationen D816Y, D816H oder D816F im Exon 17 sowie die Mutationen D815K, F522C, V560G und D820G auf (7). Bei dem Großteil der AdvSM-Patienten (60 – 80 %) sind zusätzliche somatische Mutationen nachweisbar, die beispielsweise die Gene Tet-Methylcytosine-Dioxygenase-2 (TET2) sowie Serine/Arginine-rich Splicing Factor 2 (SRSF2) oder die Transkriptionsregulatoren ASXL1 und RUNX1 betreffen (auch S/A/R-Panel genannt). Die Mutationen des S/A/R-Panels haben einen erheblichen (negativen) Einfluss auf den Phänotyp, das Therapieansprechen, die Progression und die Prognose der AdvSM (7).

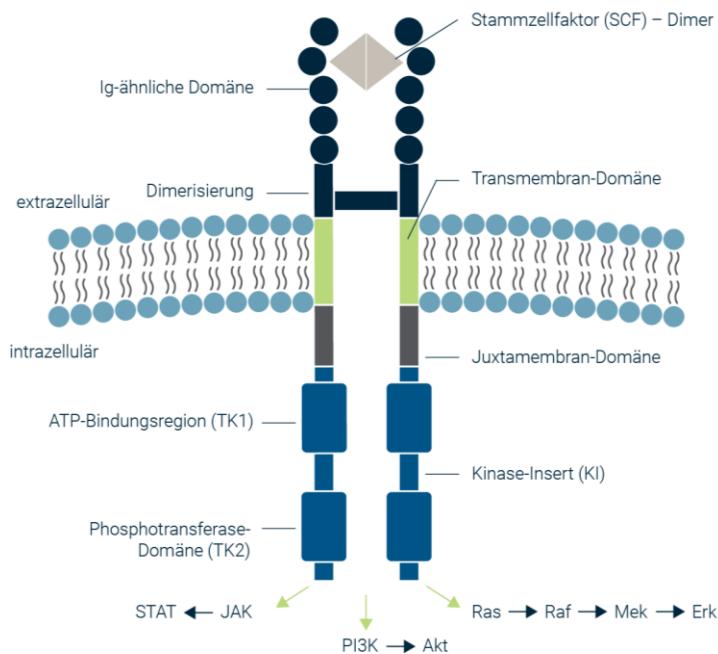


Abbildung 2-1: Struktur des KIT-Rezeptors nach Dimerisierung durch SCF-Bindung.
 Die physiologische Aktivierung führt zur Signaltransduktion über drei zentrale Signalwege.
 Quelle: verändert nach Gilreath et al. 2019 (20)
 Die verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Der natürliche aktivierende Ligand von KIT ist der SCF, ein Zytokin, welches zu den hämatopoietischen Wachstumsfaktoren zählt. Die Aktivierung des als Monomer auf Zellen vorliegenden KIT-Rezeptors erfolgt über eine SCF-vermittelte Homodimerisierung, welche nachfolgend zur ATP-vermittelten Autophosphorylierung verschiedener, an der Außenseite der Kinasedomäne lokalisierten Tyrosingruppen führt (Abbildung 2-1) (18, 19). Die Autophosphorylierung bewirkt die Aktivierung mehrerer nachgeschalteter Signalwege, einschließlich des Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK)-, Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)- und des Janus Kinase Signal Transducer and Activator of Transcription (JAK-STAT)-Signalweges. Diese Signalwege induzieren die Zellproliferation, das Zellwachstum, die Migration, das Zellüberleben, die Zellentwicklung und die Zytokinproduktion der Mastzellen (17).

Die KIT-D816V-Mutation führt in der überwiegenden Mehrheit der Fälle von SM zu einer ligandenunabhängigen, konstitutiven KIT-Aktivierung (Abbildung 2-2) und konsekutiv zur klonalen Expansion und Akkumulation der Mastzellen im Gewebe sowie zu einer unkontrollierten Aktivierung der Mastzellen (19), was wiederum mit der oben beschriebenen Symptomatik der Erkrankung einhergeht.

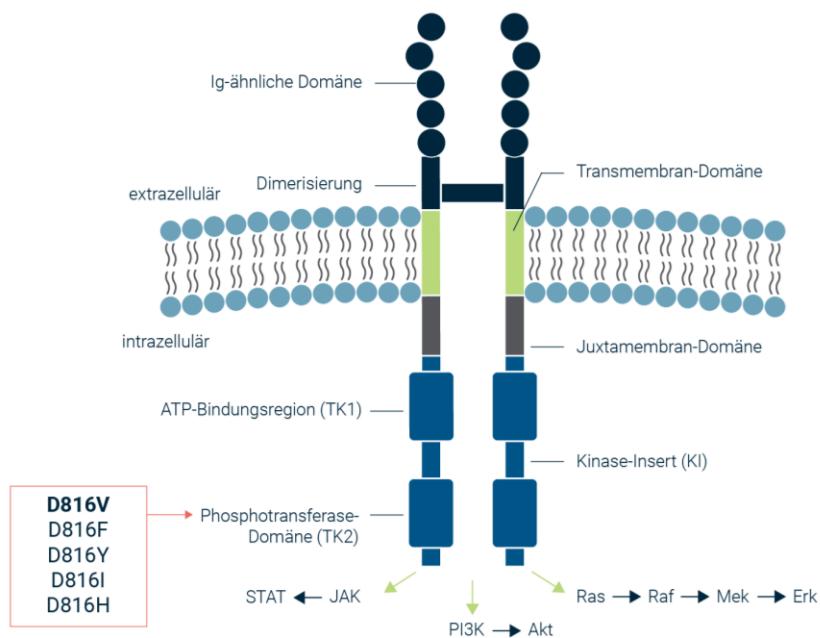


Abbildung 2-2: Mutationsbedingte, ligandenunabhängige Aktivierung des KIT-Rezeptors. Durch Mutation im Exon 17 (in > 95 % KIT-D816V-Mutation) kommt es zur Aktivierung der Rezeptorstruktur ohne die Bindung des physiologischen Liganden SCF und somit zu einer SCF-unabhängigen Signaltransduktion über drei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

Quelle: verändert nach Gilreath et al. 2019 (20)

Die verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)

GIST (siehe Modul 3C) sind Weichteiltumoren, die von mesenchymalem Gewebe (Nicht-Epithelzellen) oder in seltenen Fällen von anderen intraabdominellen Weichteilgeweben ausgehen. Mit einem Anteil von 0,1 bis 3,0 % aller malignen Tumoren des Magen-Darm-Trakts gehören GIST somit zu den seltenen malignen Tumoren (21, 22). Die GIST können in jedem Abschnitt des Magen-Darm-Traktes auftreten. Basierend auf den relativen Häufigkeiten der Lokalisationen in Deutschland treten sie mit 66,2 % am häufigsten im Magen und mit 24,4 % im Dünndarm auf, gefolgt vom Kolorektum (3,8 %) und anderen Lokalisationen (2,0 %) (23). Tumoren, ausgelöst durch eine PDGFRA-D842V-Mutation, werden überwiegend im Magen, Mesenterium und Omentum nachgewiesen (24). Das mediane Alter bei der Diagnose der Erkrankung beträgt 65 bis 70 Jahre (23). Zum Zeitpunkt der Diagnose von GIST weisen bereits ca. 10 bis 30 % der Patienten Metastasen (25, 26) und ca. 20 % einen inoperablen Tumor auf (27).

Ursachen und Pathogenese von GIST

Ursächlich für die Entstehung von GIST sind genetische Veränderungen, wobei etwa 85 % der GIST auf somatische Mutationen im KIT- oder PDGFRA-Gen zurückgehen (28). Beide Gene kodieren für die membrangebundenen Typ III-Tyrosinkinase-Rezeptoren (29). Aufgrund der funktionellen Homologie dieser Tyrosinkinase-Rezeptoren schließen sich Mutationen im KIT- und PDGFRA-Gen bei der Entstehung von GIST gegenseitig aus (30, 31). Zusätzlich wird für einen kleinen Teil der Patienten die sogenannte Wildtyp-GIST beschrieben, bei der weder eine KIT- noch eine PDGFRA-Mutation vorliegt. Es wird vermutet, dass dafür andere Primärerkrankungen oder bisher nicht bekannte Mutationen verantwortlich sind (29, 32, 33).

Mutationen im PDGFRA-Gen sind für ca. 10 % der GIST ursächlich (Abbildung 2-3) (29, 31, 34). Bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST wird laut Literatur bei ca. 1 bis 6 % aller GIST eine Aminosäuresubstitution von Asparaginsäure (D) durch Valin (V) im PDGFRA-Gen an der Codonposition 842 im Exon 18 nachgewiesen (35, 36). Bei Patienten mit lokalisierten Tumoren tritt die PDGFRA-D842V-Mutation mit bis zu 11 % aller GIST fast doppelt so häufig auf wie bei fortgeschrittenen Tumoren (37, 38). Seltener treten PDGFRA-Mutationen in anderen Regionen des Rezeptors auf, wie z. B. der ATP-Bindungsstelle (Tyrosinkinase-Domäne-I, Exon 14) oder der JMD (Exon 12) (Abbildung 2-3) (29). Diese Mutationen sind jedoch nicht Teil des Anwendungsgebiets von Avapritinib.

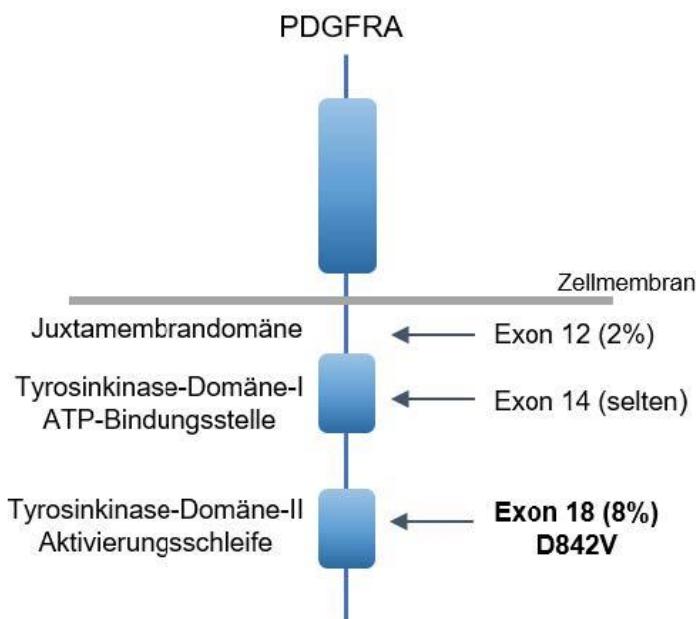


Abbildung 2-3: GIST auslösende Mutationen im PDGFRA

Quelle: verändert nach Corless et al. 2014 (29)

Die verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Für die Pathogenese von GIST ist die Funktion des Typ III-Tyrosinkinase-Rezeptors von Bedeutung, der durch eine Bindung des extrazellulären Liganden Signalkaskaden im Zellinneren auslöst. Thrombozyten-Wachstumsfaktoren (Platelet derived Growth Factor, PDGF) binden an PDGFRA und stimulieren über verschiedene Signalwege die Mitose (39). Die PDGFRA-D842V-Mutation (Mutation in der Tyrosinkinase-II-Domäne des Rezeptors, im Exon 18) löst eine Konformationsänderung und damit eine funktionelle Veränderung der Aktivierungsschleife des PDGFRA aus, die normalerweise die ATP-Bindetasche reguliert (31). Durch diese funktionelle Veränderung findet eine unregulierte Bindung von ATP und in Folge eine Autophosphorylierung des Rezeptors statt. Daraus resultiert eine konstitutive Aktivierung des Typ III-Tyrosinkinase-Rezeptors und der damit nachgeschalteten Signalkaskaden (Abbildung 2-4) (29, 31, 40, 41).

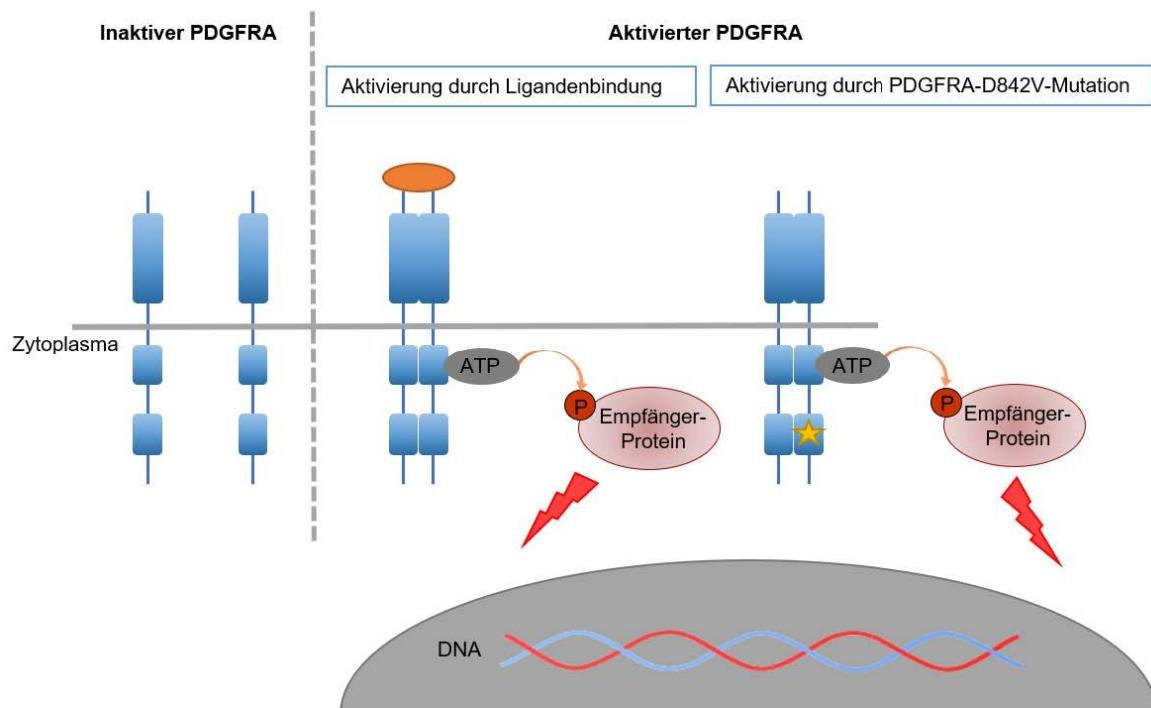


Abbildung 2-4: Konstitutive Aktivierung des PDGFRA aufgrund einer PDGFRA-D842V-Mutation

Quelle: verändert nach Corless et al. 2011 (30)

Die verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Folgende Signalkaskaden werden durch die konstitutive Aktivierung des PDGFRA verstärkt aktiviert (Abbildung 2-4) (29-31):

- 1) MAPK-Signalweg: Der Signalweg ist bedeutend zur Regulation von Transkriptionsfaktoren und damit für die Stimulation von Zellzyklus und Zellwachstum.
- 2) PI3K-Signalweg: Über diesen Signalweg wird zum einen die Proteintranslation erhöht und zum anderen die Zellzyklusinhibition herunterreguliert.
- 3) Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3)-Signalweg: Über diesen Signalweg erfolgt die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren zur Regulation des Zellzyklus.

Die dauerhafte Aktivierung dieser Signalkaskaden entspricht einer intrinsischen Aktivierung zellulärer Prozesse. Eine erhöhte Expression von Wachstumsfaktoren führt zu vermehrtem Zellwachstum bzw. zur verstärkten Zellteilung. Gleichzeitig hat eine verminderte Expression von Zellzyklusinhibitoren die Reduktion apoptotischer Effekte zur Folge. Zudem lässt sich bei den mutierten Formen der PDGFRA eine längere Halbwertszeit der aktiven Rezeptoren beobachten, was wiederum auf eine Stabilisierung durch das Hitzeschockprotein 90 zurückzuführen ist (30).

Wirkmechanismus von Avapritinib

Avapritinib (BLU-285) ist ein hoch-selektiver und potenter Typ I-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI), der an den Tyrosinkinase-Rezeptor im dimerisierten, aktiven Konformationszustand bindet und dabei die ATP-Bindungsstelle des Rezeptors besetzt. Durch diese kompetitive Hemmung wird die Autophosphorylierung des Rezeptors inhibiert und eine ligandenunabhängige Aktivierung der nachgelagerten Signalkaskaden und, daraus resultierend, die Zellproliferation gehemmt (41, 42).

Bei Patienten mit nicht-fortgeschrittener und fortgeschrittener systemischer Mastozytose in den genannten Anwendungsgebieten inhibiert Avapritinib hoch-selektiv und potent den Tyrosinkinase-Rezeptor KIT mit aktivierenden KIT-Exon-17-Mutationen, einschließlich der häufigsten Mutation D816V. Im Gegensatz zu vielen anderen KIT-Inhibitoren, die ausschließlich am Tyrosinkinase-Rezeptor KIT in der inaktiven Konformation binden können, ist Avapritinib in der Lage, an KIT im aktiven Konformationszustand (ausgelöst durch die D816V-Mutation) zu binden und die klonale Expansion und Akkumulation von Mastzellen im Gewebe zu hemmen (Abbildung 2-5 A) (20, 41). Dabei inhibiert Avapritinib KIT-D816V etwa zehnmal stärker als Midostaurin (20, 41).

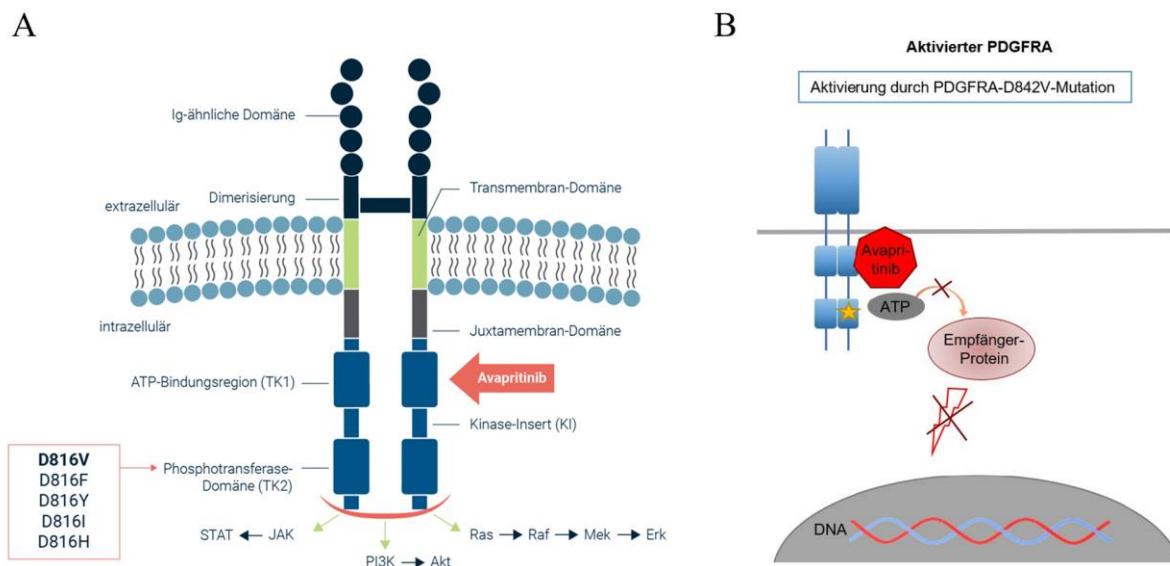


Abbildung 2-5: Wirkung von Avapritinib auf die ligandenunabhängige Aktivierung des KIT-Rezeptors durch die KIT-Exon-17-Mutationen, einschließlich der Mutation D816V (A) und des PDGFRA durch die PDGFRA-D842V-Mutation (B).

Durch die Bindung von Avapritinib an die ATP-Bindungsregion des jeweiligen Rezeptors wird die weitere Signaltransduktion unterbunden.

Quellen: verändert (A) nach Corless et al. 2011 (30), Gardino et al. 2018 (42) und (B) nach Gilreath et al. 2019 (20). Die verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Für Patienten mit ISM, die durch symptomatische Therapien wie z. B. Histaminrezeptor (HR)1- und HR2-Blocker oder Glukokortikosteroide (7, 43) nicht ausreichend kontrolliert wird (Anwendungsgebiet A), bietet Avapritinib eine innovative und selektive Therapieoption. Die Ergebnisse der PIONEER-Studie (44) zeigen, dass Avapritinib ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für Patienten mit ISM aufweist, bei denen ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf besteht. Dabei ermöglicht die Behandlung mit Avapritinib die Verbesserung der krankheitsbedingten, schweren Symptomatik und damit einhergehend die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten. Neben Avapritinib sind keine weiteren spezifischen Arzneimittel zur Behandlung der ISM zugelassen.

Für Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL bietet Avapritinib eine Therapieoption nach zumindest einer systemischen Therapie (Anwendungsgebiet B). Die Behandlung mit Avapritinib ermöglicht die Verlängerung des Überlebens der Patienten, die Verbesserung der krankheitsbedingten, schweren Symptomatik (insbesondere hervorgerufen durch Organschädigungen und durch die Freisetzung von Mastzell-Mediatoren) sowie eine damit einhergehende Verbesserung der Lebensqualität (45).

Bei Patienten mit GIST (Anwendungsgebiet C), deren Tumoren eine PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, bewirkt die Aminosäuresubstitution eine ligandenunabhängige, konstitutive Rezeptoraktivierung, die mit Avapritinib selektiv inhibiert werden kann (Abbildung 2-5 B) (42). In diesem Anwendungsgebiet sind neben Avapritinib keine weiteren spezifischen Arzneimittel zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, zugelassen. Patienten, deren Tumoren diese spezifische Mutation aufweisen, sprechen auf keine der standardmäßig bei GIST eingesetzten Substanzen (Imatinib, Sunitinib, Regorafenib, Ripretinib) an, weshalb diese Arzneimittel laut deutscher bzw. europäischer Leitlinien im Anwendungsgebiet von Avapritinib nicht für eine Therapie eingesetzt werden sollten (23, 46). Bis zur Zulassung von Avapritinib lag aufgrund fehlender zielgerichteter Therapieoptionen und keinem Ansprechen auf verfügbare Arzneimittel die mediane Überlebenszeit von Patienten mit PDGFRA-D842V-mutationspositivem GIST bei nur 14,7 Monaten (47-49).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^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	ja	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.	ja	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.	ja	24.09.2020	C
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Der Wortlaut von Abschnitt 5.1 kann der Fachinformation von Avapritinib (AYVAKYT®) entnommen werden (1). Quelle: (1) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

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

Die in Tabelle 2-3 genannten Informationen wurden der Fachinformation von Avapritinib entnommen (1). Angaben zur Zulassungserteilung wurden den Durchführungsbeschlüssen der Europäischen Kommission entnommen (50-52).

Die Informationen zum Orphan Drug Status wurden der „Public Summary of Opinion on Orphan Designation“ zur Behandlung der Mastozytose (2) und zur Behandlung von GIST (5) entnommen. Die Informationen zur Bestätigung des Orphan Drug Status wurden dem „Orphan Maintenance Assessment Report“ für die Behandlung der Mastozytose (3, 4) und für die Behandlung von GIST (6) entnommen.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Die administrativen Angaben des zu bewertenden Arzneimittels stammen aus der Fachinformation von Avapritinib, den Zulassungsunterlagen der Blueprint Medicines (Germany) GmbH sowie aus den Angaben auf der Internetseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA). Die Anwendungsgebiete von Avapritinib wurden der deutschen Fachinformation von Avapritinib entnommen (1). Angaben zur Zulassungerteilung wurden den Durchführungsbeschlüssen der Europäischen Kommission entnommen (50-52). Die Informationen zum Orphan Drug Status wurden der „Public Summary of Opinion on Orphan Designation“ zur Behandlung der systemischen Mastozytose (2) und von GIST (5) entnommen. Die Informationen zur Bestätigung des Orphan Drug Status wurden dem „Orphan Maintenance Assessment Report“ für die Behandlung der systemischen Mastozytose (3, 4) und für die Behandlung von GIST (6) entnommen.

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

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Blueprint Medicines (Netherlands) B. V. Fachinformation AYVAKYT® 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg/300 mg Filmtabletten [Stand: April 2024]. 2024.
2. European Medicines Agency (EMA). Public Summary of opinion on orphan designation. Avapritinib for the treatment of mastocytosis. 2018.
3. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report. Ayvakyt (Avapritinib). Treatment of mastocytosis. EU/3/18/2074. 2022.
4. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report. Ayvakyt (Avapritinib). Treatment of mastocytosis. EU/3/18/2074. 2023.
5. European Medicines Agency (EMA). Public Summary of opinion on orphan designation, (S)-1-(4-fluorophenyl)-1-(2-(4-(6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)piperazin-yl)pyrimidin-5-yl)ethan-1-amine for the treatment of gastrointestinal stromal tumours. 2017.
6. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report. Ayvakyt (Avapritinib). Treatment of gastrointestinal stromal tumours. EU/3/17/1889. 2020.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V. Onkopedia-Leitlinie zur systemischen Mastozytose [Stand: Januar 2024]. 2024.
8. Sperr WR, Kundi M, Alvarez-Twose I, van Anrooij B, Oude Elberink JNG, Gorska A, et al. International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study. Lancet Haematol. 2019;6(12):e638-e49.
9. Valent P, Akin C, Hartmann K, Alvarez-Twose I, Brockow K, Hermine O, et al. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. Hematology. 2021;5(11):e646.
10. Tefferi A, Shah S, Reichard KK, Hanson CA, Pardanani A. Smoldering mastocytosis: Survival comparisons with indolent and aggressive mastocytosis. Am J Hematol. 2019;94(1):E1-E2.
11. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Moller M, Bindslev-Jensen C, et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. Br J Haematol. 2014;166(4):521-8.
12. Gülen T, Hägglund H, Dahlén B, Nilsson G. Mastocytosis: the puzzling clinical spectrum and challenging diagnostic aspects of an enigmatic disease. Journal of internal medicine. 2016;279(3):211-28. Epub 2015/09/09.

13. Trizuljak J, Sperr WR, Nekvindova L, Elberink HO, Gleixner KV, Gorska A, et al. Clinical features and survival of patients with indolent systemic mastocytosis defined by the updated WHO classification. *Allergy*. 2020;75(8):1923-34.
14. Brockow K. Epidemiology, Prognosis, and Risk Factors in Mastocytosis. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2014;34(2):283-95.
15. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-19.
16. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood*. 2009;113(23):5727-36.
17. Piris-Villaespesa M, Alvarez-Twose I. Systemic Mastocytosis: Following the Tyrosine Kinase Inhibition Roadmap. *Front Pharmacol*. 2020;11:443.
18. El Hussein S, Chifotides HT, Khoury JD, Verstovsek S, Thakral B. Systemic Mastocytosis and Other Entities Involving Mast Cells: A Practical Review and Update. *Cancers (Basel)*. 2022;14(14).
19. Sheikh E, Tran T, Vranic S, Levy A, Bonfil RD. Role and significance of c-KIT receptor tyrosine kinase in cancer: A review. *Bosn J Basic Med Sci*. 2022;22(5):683-98.
20. Gilreath JA, Tchertanov L, Deininger MW. Novel approaches to treating advanced systemic mastocytosis. *Clin Pharmacol*. 2019;11:77-92.
21. Nilsson B, Büttinger P, Meis-Kindblom JM, Odén A, Dortok A, Gustavsson B, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era: a population-based study in western Sweden. *Cancer*. 2005;103(4):821-9.
22. Rammohan A, Sathyanesan J, Rajendran K, Pitchaimuthu A, Perumal S-K, Srinivasan U, et al. A gist of gastrointestinal stromal tumors: A review. *World journal of gastrointestinal oncology*. 2013;5(6):102.
23. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia-Leitlinie zu gastrointestinalen Stromatumoren [Stand: April 2024]. 2024.
24. Corless CL, Heinrich MC. Molecular pathobiology of gastrointestinal stromal sarcomas. *Annual review of pathology*. 2008;3:557-86. Epub 2007/11/28.
25. Monges G, Bisot-Locard S, Blay JY, Bouvier AM, Urbieto M, Coindre JM, et al. The estimated incidence of gastrointestinal stromal tumors in France. Results of PROGIST study conducted among pathologists. *Bulletin du cancer*. 2010;97(3):E16-22. Epub 2010/02/05.

26. Brabec P, Sufliarsky J, Linke Z, Plank L, Mrhalova M, Pavlik T, et al. A whole population study of gastrointestinal stromal tumors in the Czech Republic and Slovakia. *Neoplasma*. 2009;56(5):459-64. Epub 2009/07/08.
27. Mucciarini C, Rossi G, Bertolini F, Valli R, Cirilli C, Rashid I, et al. Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study. *BMC Cancer*. 2007;7:230. Epub 2007/12/22.
28. Serrano C, Martin-Broto J, Asencio-Pascual JM, Lopez-Guerrero JA, Rubio-Casadevall J, Bague S, et al. 2023 GEIS Guidelines for gastrointestinal stromal tumors. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2023;15:17588359231192388.
29. Corless CL. Gastrointestinal stromal tumors: what do we know now? *Mod Pathol*. 2014;27 Suppl 1:S1-16.
30. Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(12):865-78.
31. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet* (London, England). 2013;382(9896):973-83. Epub 2013/04/30.
32. Mazzocca A, Napolitano A, Silletta M, Spalato Ceruso M, Santini D, Tonini G, et al. New frontiers in the medical management of gastrointestinal stromal tumours. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2019;11:1758835919841946. Epub 2019/06/18.
33. Huss S, Pasternack H, Ihle MA, Merkelbach-Bruse S, Heitkötter B, Hartmann W, et al. Clinicopathological and molecular features of a large cohort of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) and review of the literature: BRAF mutations in KIT/PDGFR α wild-type GISTs are rare events. *Human pathology*. 2017;62:206-14. Epub 2017/02/06.
34. Antonescu CR. The GIST paradigm: lessons for other kinase-driven cancers. *The Journal of pathology*. 2011;223(2):251-61. Epub 2010/12/03.
35. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, Schlemmer M, Hohenberger P, van Oosterom AT, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer*. 2006;42(8):1093-103. Epub 2006/04/21.
36. Wozniak A, Rutkowski P, Piskorz A, Ciwoniuk M, Osuch C, Bylina E, et al. Prognostic value of KIT/PDGFR α mutations in gastrointestinal stromal tumours (GIST): Polish Clinical GIST Registry experience. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012;23(2):353-60. Epub 2011/04/30.
37. Cassier PA, Ducimetiere F, Lurkin A, Ranchere-Vince D, Scoazec JY, Bringuier PP, et al. A prospective epidemiological study of new incident GISTs during two consecutive years in Rhône Alpes region: incidence and molecular distribution of GIST in a European region. *British journal of cancer*. 2010;103(2):165-70. Epub 2010/07/01.

38. Wozniak A, Rutkowski P, Schoffski P, Ray-Coquard I, Hostein I, Schildhaus HU, et al. Tumor genotype is an independent prognostic factor in primary gastrointestinal stromal tumors of gastric origin: a european multicenter analysis based on ConticaGIST. *Clin Cancer Res.* 2014;20(23):6105-16. Epub 2014/10/09.

39. Andrae J, Gallini R, Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes & development.* 2008;22(10):1276-312. Epub 2008/05/17.

40. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Archives of pathology & laboratory medicine.* 2006;130(10):1466-78. Epub 2006/11/09.

41. Evans EK, Gardino AK, Kim JL, Hodous BL, Shutes A, Davis A, et al. A precision therapy against cancers driven by KIT/PDGFR α mutations. *Science translational medicine.* 2017;9(414). Epub 2017/11/03.

42. Gardino AK, Evans EK, Kim JL, Brooijmans N, Hodous BL, Wolf B, et al. Targeting kinases with precision. *Mol Cell Oncol.* 2018;5(3):e1435183-e.

43. Buonomo A, Nucera E, Criscuolo M. Treatment of Indolent and Advanced Systemic Mastocytosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2022;14(1):e2022040.

44. Blueprint Medicines Corporation. Studienbericht PIONEER. A 3-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Avapritinib (BLU-285), a Selective KIT Mutation-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, in Indolent and Smoldering Systemic Mastocytosis with Symptoms Inadequately Controlled with Standard Therapy [Stand: 20. Oktober 2022]. 2022.

45. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Avapritinib (AYVAKYT $^{\circledR}$). Modul 4 A. 2022.

46. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2018;29(Supplement_4):iv68-iv78.

47. Cassier PA, Fumagalli E, Rutkowski P, Schoffski P, Van Glabbeke M, Debiec-Rychter M, et al. Outcome of patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era. *Clin Cancer Res.* 2012;18(16):4458-64. Epub 2012/06/22.

48. Jones RL, Serrano C, von Mehren M, George S, Heinrich MC, Kang YK, et al. Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumours: Long-term efficacy and safety data from the NAVIGATOR phase I trial. *Eur J Cancer.* 2021;145:132-42. Epub 2021/01/20.

49. Heinrich MC, Jones RL, von Mehren M, Schöffski P, Serrano C, Kang YK, et al. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. *The Lancet Oncology.* 2020;21(7):935-46. Epub 2020/07/03.

50. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 24.9.2020 über die Erteilung einer bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden "AYVAKYT - Avapritinib" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2020.
51. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 24.3.2022 zur Änderung der mit dem Beschluss C(2021)5663(final) erteilten bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden „AYVAKYT - Avapritinib“. 2022.
52. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 11.12.2023 zur Änderung der mit dem Beschluss C(2020)6702(final) erteilten bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden „AYVAKYT - Avapritinib“. 2023.