

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Avapritinib (AYVAKYT®)
Blueprint Medicines (Germany) GmbH,
a Sanofi Company

Modul 3C

*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.*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Stand: 30.10.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	29
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	34
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	49
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	53
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	53
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	57
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	66
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	66
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	69
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	71
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	72
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	75
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	77
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	79
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	80
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	81
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	81
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	91
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	92
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	93
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	97
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	97
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	98
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	99
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	105

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	106
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	109

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation von GIST	25
Tabelle 3-2: Klinische Stadieneinteilung der GIST des Magens und des Dünndarms nach UICC	25
Tabelle 3-3: Risikoklassifikation primärer GIST, basierend auf der Mitosezahl, der Tumorgroße sowie der anatomischen Lokalisation	27
Tabelle 3-4: Eingeschlossene Studien zur Ermittlung der Inzidenz von GIST.....	36
Tabelle 3-5: Inzidenz von GIST in Deutschland, getrennt nach Geschlecht, für das Jahr 2025	37
Tabelle 3-6: Eingeschlossene Studien zur Ermittlung des Anteils von inoperablen oder metastasierten GIST zum Zeitpunkt der Diagnose	38
Tabelle 3-7: Berechnung der Inzidenz für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST zum Zeitpunkt der Diagnose für Deutschland im Jahr 2025	39
Tabelle 3-8: Berechnung der Inzidenz für Patienten mit GIST in Deutschland, die während einer Progression Metastasen entwickelt haben	40
Tabelle 3-9: Berechnung der Inzidenz für Patienten mit metastasierten oder inoperablen GIST zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und während einer Progression in Deutschland für das Jahr 2025	41
Tabelle 3-10: Eingeschlossene Studien zur Ermittlung des Anteils von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen	41
Tabelle 3-11: Berechnung der Inzidenz für Patienten mit metastasierten oder inoperablen GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, in Deutschland für das Jahr 2025	42
Tabelle 3-12: Berechnung der Inzidenz von metastasierten und inoperablen GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, in Deutschland für das Jahr 2025 – GKV-Versicherte	43
Tabelle 3-13: Inzidenz von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, für die Jahre 2020 bis 2024	45
Tabelle 3-14: Überlebensraten von Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, unter Behandlung mit unspezifischen TKIs	46
Tabelle 3-15: Berechnung der Fünf-Jahres-Prävalenz von metastasierten und inoperablen GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, für das Jahr 2025 ^a	47
Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	49
Tabelle 3-17: Fünf-Jahresprognosen für die jährliche Inzidenz und die Fünf-Jahres-Prävalenz von GKV-Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, in Deutschland.....	52
Tabelle 3-18: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	53
Tabelle 3-19: Eingeschlossene Studien zur Ermittlung der Inzidenz von GIST.....	55

Tabelle 3-20: Eingeschlossene Studien zur Ermittlung des Anteils von inoperablen oder metastasierten GIST zum Zeitpunkt der Diagnose oder während einer Progression.....	55
Tabelle 3-21: Eingeschlossene Studien zur Ermittlung des Anteils von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen	56
Tabelle 3-22: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-23: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-24: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	71
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	73
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	74
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	75
Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	76
Tabelle 3-29: EU-RMP – vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung	93
Tabelle 3-30: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	99
Tabelle 3-31: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	108

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Konstitutive Aktivierung des PDGFRA aufgrund einer PDGFRA-D842V-Mutation	19
Abbildung 3-2: Jährliche Erkrankungsraten von GIST nach Alter und Geschlecht im Zeitraum von 2016 bis 2018 je 100.000 Personen	20
Abbildung 3-3: Relative Häufigkeit der Lokalisationen von GIST bei Patienten in Deutschland (2016 – 2018)	21
Abbildung 3-4: Therapieschema zur Behandlung der fortgeschrittenen, metastasierten GIST	31
Abbildung 3-5: Schema zur Herleitung der Inzidenz von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, in Deutschland	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ADL	Aktivitäten des täglichen Lebens (Activities of Daily Living)
AdvSM	fortgeschrittene systemische Mastozytose (Advanced Systemic Mastocytosis)
AIDS	erworbenes Immundefizienzsyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
AUC _{0-inf}	Fläche unter der Kurve von Zeitpunkt 0 extrapoliert bis unendlich (Area Under The Curve From Time 0 Extrapolated to Infinite Time)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BSC	Best Supportive Care
BSEP	Bile Salt Export Pump
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CL _{cr}	Kreatinin-Clearance
cm	Zentimeter
C _{max}	maximale Konzentration (Maximum Concentration)
CT	Computertomografie
CTIS	Clinical Trials Information System
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP3A	Cytochrom P450 Familie 3 Unterfamilie A
D842V	Substitutionsmutation an Position 842/816 von Asparaginsäure zu Valin
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.

Abkürzung	Bedeutung
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DKH	Stiftung Deutsche Krebshilfe
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
d. h.	das heißt
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-3L	European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level
ESMO	European Society for Medical Oncology
et al.	und Kollegen
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates
E-GIST	Extra-gastrointestinale/r Stromatumor/en
e. V.	eingetragener Verein
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GIST	gastrointestinale/r Stromatumor/en
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Halbs.	Halbsatz
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
HPF	Hauptgesichtsfeld (High-Power Field)
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision, German modification
ICD-O-3	International Classification of Diseases for Oncology, 3rd edition
ISM	indolente systemische Mastozytose

Abkürzung	Bedeutung
IU	Internationale Einheit (International Unit)
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
KIT	V-Kit Hardy-Zuckerman 4 Feline Sarcoma Viral Oncogene Homolog
l	Liter
LPFV	Last Patient First Visit
LPI	Last Patient In
LSF	Lichtschuttfaktor
M	Fernmetastasen
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder)
MATE1	Multidrug and Toxin Extrusion Protein 1
MATE2-K	Multidrug and Toxin Extrusion Protein 2-K
mg	Milligramm
min	Minute
Mio.	Millionen
ml	Milliliter
mm ²	Quadratmillimeter
mmol	Millimol
mRECIST	modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
MRT	Magnetresonanztomografie
MwSt.	Mehrwertsteuer
N	Lymphknoten (Nodes)
NCI	National Cancer Institute
NCT	National Clinical Trial
OD	Orphan Drug
ONG	obere Normgrenze
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
P	Phosphat
P-gp	Permeability glycoprotein

Abkürzung	Bedeutung
PDGFRA	Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha)
PET	Positronenemissionstomografie
PS	Propensity Score
PSUR	Periodic Safety Update Report
QD	einmal täglich (lat.: quaque die)
RMP	Risikomanagement-Plan
SAS	Statistical Analysis System
SDH	Succinat-Dehydrogenase
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für sekundäre Analysen (Standardized Reporting of Secondary Data Analyses)
T	Primärtumor
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNM	Tumor-Node-Metastasis
u. a.	unter anderem
UICC	Union for International Cancer Control
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

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

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

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Avapritinib (AYVAKYT®) ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen, indiziert (1). 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, OD) (2). Der Orphan Drug Status wurde am 29. Juli 2020 bestätigt (3).

Gemäß § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 10 Halbsatz (Halbs.) 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt der medizinische Zusatznutzen eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt (4, 5). Im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Avapritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet im Jahr 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) anhand der eingereichten Unterlagen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt (6). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V ist nach Überschreiten eines Umsatzes von 30 Mio. € innerhalb von zwölf Kalendermonaten ein Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) vorzulegen. Der G-BA hat die Blueprint Medicines (Germany) GmbH (im Folgenden Blueprint Medicines genannt) aufgrund der Überschreitung dieser Umsatzschwelle mit dem Schreiben vom 16. Juli 2025 dazu aufgefordert, entsprechende Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Abs. 1 bis 6 Verfahrensordnung (VerfO) für den Wirkstoff Avapritinib zu übermitteln.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet von Avapritinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 25. Juni 2020 (Vorgangsnummer 2020-B-012) folgende zVT festgelegt (7):

- Best Supportive Care (BSC)

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Im Rahmen der frühen Studienberatung fand am 25. Juni 2020 ein Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) statt (Vorgangsnummer 2020-B-012). Für das zu dem Zeitpunkt von Blueprint Medicines angefragte Anwendungsgebiet: *„Avapritinib wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation, unabhängig von der vorherigen Therapie, angewendet“* hat der G-BA als zVT BSC benannt (7).

Im Rahmen des Zulassungsprozess wurde der Wortlaut des vorliegenden Anwendungsgebietes wie folgt angepasst: *„Avapritinib (AYVAKYT®) ist als Monotherapie 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, indiziert“* (1).

Die Anpassung des Wortlautes des Anwendungsgebietes hat aus Sicht von Blueprint Medicines keine Auswirkung auf die durch den G-BA festgelegte zVT. Desweiteren ist Blueprint Medicines der Ansicht, dass die damalige zVT-Setzung weiterhin dem heutigen Stand der Versorgung entspricht. 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 (8), allerdings wird eine Therapie gemäß der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) nicht bei Patienten empfohlen, bei denen eine PDGFRA-D842V-Mutation vorliegt (9). Auch die S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH) und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) empfiehlt für Patienten mit metastasierten oder inoperablen GIST, die die D842V-Mutation aufweisen, ausschließlich eine Behandlung mit Avapritinib (10). Folglich kann Ripretinib nicht als zVT für Avapritinib angesehen werden. Die Zulassung von Ripretinib hat aus Sicht von Blueprint Medicines somit keine Auswirkung auf die durch den G-BA festgelegte zVT.

Blueprint Medicines stimmt der Festsetzung der zVT durch den G-BA zu.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet von Avapritinib wurde der Fachinformation des Arzneimittels entnommen (1).

Die Information zum Orphan Drug Status sowie zur Bestätigung des Orphan Drug Status wurden der „Public Summary of Opinion on Orphan Designation“ bzw. dem „Orphan Maintenance Assessment Report“ entnommen (2, 3). Die Informationen zur ersten Nutzenbewertung von Avapritinib im Anwendungsgebiet sind der Internetseite des G-BA entnehmbar (6). Die Angaben zur Vorlage eines Dossiers zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber einer zVT wurden der Aufforderung durch den G-BA entnommen (11).

Informationen zum Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV mit dem G-BA beruhen auf der finalen Niederschrift der Beratungsanforderung mit der Vorgangsnummer 2020-B-012 (7).

Die Informationen zum Anwendungsgebiet von Ripretinib wurden der Fachinformation des Arzneimittels entnommen (8). Den Leitlinien der AWMF und der DGHO und wurde entnommen, dass bei PDGFRA-D842V-mutierten GIST eine Anwendung von Ripretinib kontraindiziert ist (9, 10).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments 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, (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.
3. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report. Ayvakyt (Avapritinib). Treatment of gastrointestinal stromal tumours. EU/3/17/1889. 2020.
4. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung.: 2025 [zuletzt aktualisiert am; abgerufen am 15.09.2025]; abrufbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Mai 2025 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 21.10.2025 B1 in Kraft getreten am 22. Oktober 2025. 2025.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Avapritinib (Gastrointestinale Stromatumoren) vom 15. April 2021. 2021.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2020-B-012, Avapritinib zur Behandlung gastrointestinaler Stromatumoren. 2020.
8. Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V. Fachinformation QINLOCK 50 mg Tabletten [Stand: Juni 2023]. 2023.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia-Leitlinie zu gastrointestinalen Stromatumoren [Stand: April 2024]. 2024.
10. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Adulte Weichgewebesarkome, Langversion 1.1, AWMF-Registernummer: 032/0400OL. 2022.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Avapritinib (AYVAKYT®) - Überschreitung der Umsatzgrenze von 30 Millionen Euro - 2025-05-A-012. 2025.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Inoperable oder metastasierte gastrointestinale Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen

Bei inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, handelt es sich um sehr seltene, lebensbedrohliche Erkrankungen, für die bis zur Zulassung von Avapritinib im Jahr 2020 keine effektiven Behandlungsoptionen verfügbar waren. Laut der S3-Leitlinie der AWMF und der Leitlinie der DGHO stellt Avapritinib nach wie vor die einzige, effektive und zielgerichtete Therapieoption für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die eine PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, dar (1, 2). Avapritinib ist über die hier präsentierte Indikation hinaus auch zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose (Advanced Systemic Mastocytosis, AdvSM) nach zumindest einer systemischen Therapie und zur Behandlung von Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, zugelassen (3).

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)

GIST sind maligne Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts, die von den interstitiellen Cajal-Zellen oder deren Vorläuferzellen ausgehen. Mit 0,1 – 3,0 % aller malignen Tumoren des Magen-Darm-Trakts gehören GIST somit zu den seltenen malignen Tumoren (4, 5). GIST können in jedem Abschnitt des Magen-Darm-Traktes vorkommen. Basierend auf den relativen Häufigkeiten treten sie jedoch am häufigsten im Magen (66,2 %) und im Dünndarm (20 – 30 %) auf, seltener sind Rektum (5 – 10 %), Ösophagus (≤ 1 %) sowie Mesenterium/Omentum (2 – 5 %) (1). Das mediane Alter bei Diagnose der Erkrankung liegt bei 65 – 70 Jahren (1). Zum Zeitpunkt der Diagnose weisen bereits ca. 10 bis 30 % der Patienten mit GIST Metastasen (6, 7) und ca. 20 % der Patienten einen inoperablen Tumor auf (8).

Ursachen und Pathogenese

Im Gesamtbild sind viele verschiedene genetische Veränderungen für die Entstehung der GIST verantwortlich. In etwa 85 % der Fälle von GIST sind jedoch somatische Mutationen im KIT- oder PDGFRA-Gen ursächlich (9). Beide Gene kodieren für membrangebundene Typ-III-Rezeptor-Tyrosinkinasen (10). Aufgrund der funktionellen Homologie dieser Kinasen, schließen sich Mutationen im KIT und PDGFRA-Gen bei der Entstehung von GIST gegenseitig aus (11, 12). Besonderheiten der durch PDGFRA-Mutationen ausgelösten GIST, sind ein überwiegendes Vorkommen im Magen, eine niedrige Mitoserate und ein überwiegend epithelialer Phänotyp der betroffenen Zellen (13-16). Letzteres kann auch zytologisch zur Abgrenzung zu den KIT-Mutationen genutzt werden, die fast ausschließlich einen spindelzellförmigen Phänotyp aufweisen (17, 18). Für die übrigen 10 bis 15 % der GIST, die bisher unter dem Begriff Wildtyp GIST zusammengefasst wurden, sind die molekularen Ursachen noch nicht gänzlich erforscht (10, 19, 20). Es wird angenommen, dass mehr als 80 % der erwachsenen Patienten mit KIT/PDGFRA Wildtyp GIST einen mutationsbedingten Succinat-Dehydrogenase (SDH)-Mangel aufweisen. Die übrigen < 20 % weisen andere Mutationen auf, die alternative Pathomechanismen darstellen (9). Avapritinib ist laut Fachinformation ausschließlich als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, indiziert (3).

Das PDGFRA-Gen kodiert für den Typ-III-Tyrosinkinase-Rezeptor Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha. Mutationen in diesem Gen sind nur für ca. 10 % der GIST ursächlich (10, 12, 21). Bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST werden laut Literatur bei ca. 1 bis 6 % aller GIST eine Aminosäuresubstitution von Asparaginsäure durch Valin im PDGFRA-Gen an der Stelle 852 (D842V) im Exon 18 nachgewiesen (22-26). Bei Patienten mit lokalisierten Tumoren tritt die PDGFRA-D842V-Mutation, mit bis zu ca. 11 % aller GIST, fast doppelt so häufig auf wie im Vergleich zu Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren (27, 28). Diese sogenannte gain-of-function-Mutation verändert die normale Funktion des PDGFRA. Der Austausch der Aminosäure bewirkt eine Konformationsänderung der Aktivierungsschleife des PDGFRA, was wiederum in einer unregulierten Bindung von Adenosintriphosphat (ATP) und somit in einer kontinuierlichen Aktivierung der nachgeschalteten Signalwege resultiert (Abbildung 3-1) (10, 11). Durch die konstitutive Aktivierung des Typ-III-Tyrosinkinase-Rezeptor und damit der nachgeschalteten Signalwege kommt es durch eine verminderte Expression von Zellzyklusinhibitoren zu verminderten apoptotischen Effekten bzw. zu vermehrtem Zellwachstum sowie Zellteilungen (10, 11). Eine detaillierte Beschreibung der Pathophysiologie von GIST, ausgelöst durch eine PDGFRA-D842V-Mutation, ist Modul 2 zu entnehmen.

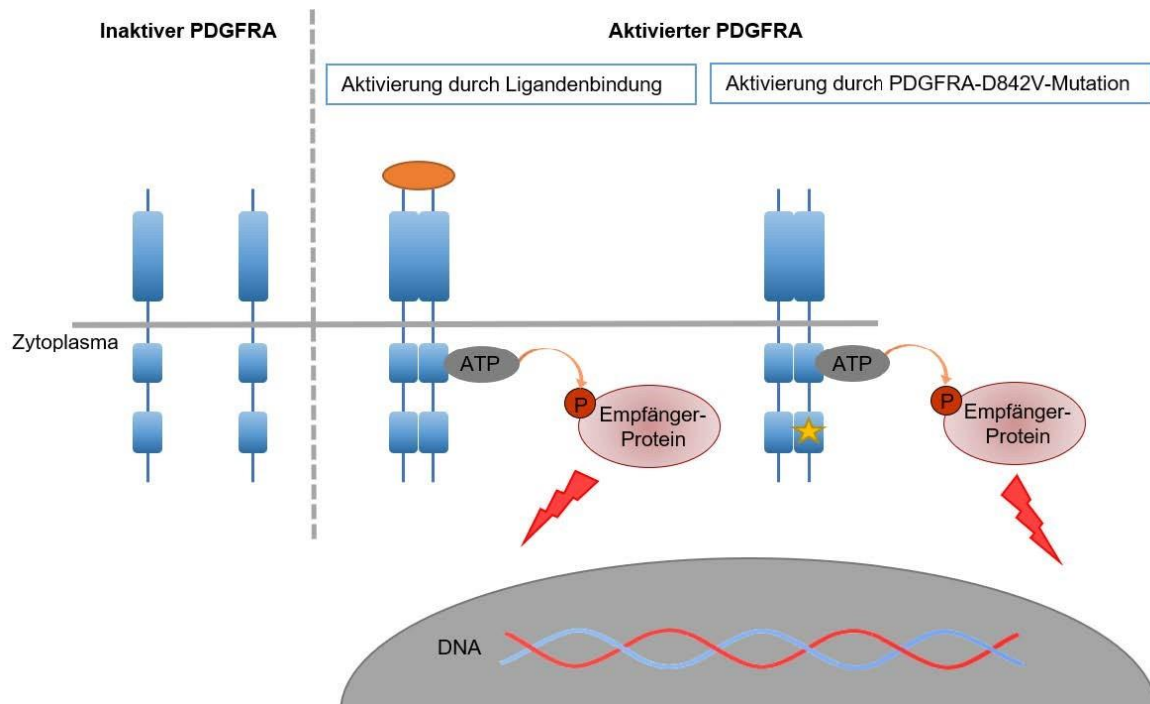


Abbildung 3-1: Konstitutive Aktivierung des PDGFRA aufgrund einer PDGFRA-D842V-Mutation

Quelle: verändert nach Corless et al. 2011 (11)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Für die Entstehung von GIST sind bisher keine spezifischen Risikofaktoren bekannt. Die somatischen Mutationen treten in 97 % der Fälle spontan auf (29). Neben diesen sogenannten Primärmutationen können jedoch auch sekundäre Mutationen unter einer chronischen Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) auftreten (10). 40 – 50 % der Patienten mit GIST weisen nach einer mehr als 24-monatigen Behandlung sekundäre Mutationen auf (30). Sekundäre Mutationen treten häufig bei Patienten auf, die eine Progression der Erkrankung nach einem anfänglichen Ansprechen auf eine Therapie erleiden. Sie treten fast ausschließlich in dem bereits primär mutierten Gen auf (10, 30). Die PDGFRA-D842V-Mutation tritt jedoch in der Regel als spontane Mutation und nicht als Reaktion auf eine chronische Therapie auf (31). Als ein weiterer Faktor für die Entstehung von GIST wurde eine seltene familiäre Häufung beschrieben, bei den KIT- und PDGFRA-Mutationen autosomal dominant vererbt werden (32). Darüber hinaus werden andere Erkrankungen wie die Carney-Trias, das Carney-Stratakis-Syndrom und Neurofibromatose Typ 1 mit der Entstehung von GIST in Verbindung gebracht (12, 32, 33).

Zwischen den Geschlechtern tritt GIST ungefähr ausgeglichen in Erscheinung; allerdings wird bei Männern eine etwas höhere Prävalenz und häufiger ein maligner Verlauf beobachtet (32). Basierend auf Daten der bevölkerungsbezogenen Krebsregister in Deutschland für den beobachteten Jahreszeitraum von 2003 bis 2018 wird in der Leitlinie der DGHO ein medianes Alter bei Diagnose von GIST für Männer von 70 Jahren und für Frauen von 71 Jahren beschrieben. Dabei treten die meisten Erkrankungsfälle bei Frauen zwischen dem 70. und 84. Lebensjahr und bei Männern zwischen dem 75. und 79. Lebensjahr auf (Abbildung 3-2) (1). Ist eine vererbte Mutation ursächlich, tritt die Erkrankung bereits in jüngeren Jahren auf – teilweise schon um das 18. Lebensjahr (12, 32, 34) – und kann dann, im Gegensatz zu den sporadischen Mutationen, multiple Tumoren auslösen (1, 35). Pädiatrische GIST hingegen sind sehr selten ($< 1\%$) und betreffen in 90 % der Fälle Mädchen (10, 33, 34).

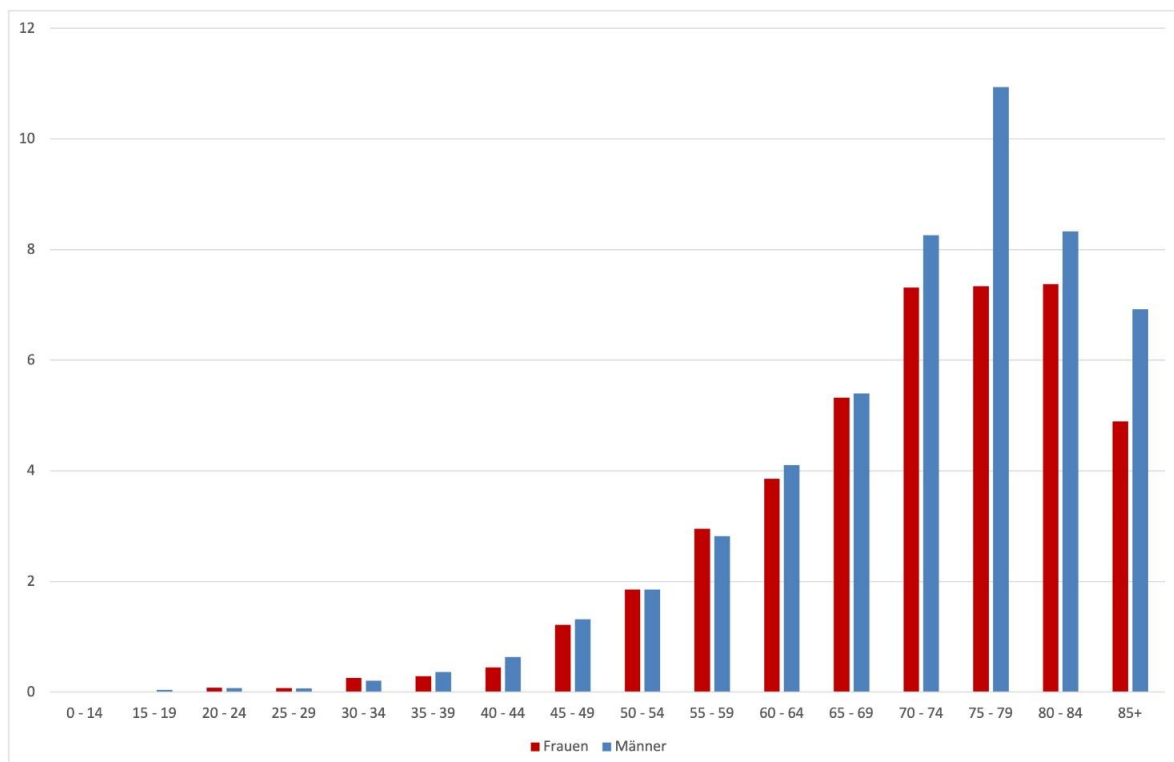


Abbildung 3-2: Jährliche Erkrankungsrate von GIST nach Alter und Geschlecht im Zeitraum von 2016 bis 2018 je 100.000 Personen

Quelle: (1)

Symptomatik und Einfluss auf die Lebensqualität

Die Symptomatik der GIST ist im Allgemeinen sehr variabel und abhängig vom Fortschreiten der Erkrankung und der Lokalisation des Tumors. GIST kommen im gesamten Magen-Darm-Trakt, von der unteren Speiseröhre bis hin zum Anus, vor (36). Basierend auf den Auswertungen der bevölkerungsbezogenen Krebsregister in Deutschland (s.o.), ist in Abbildung 3-3 die prozentuale Verteilung von GIST innerhalb des Magen-Darm-Trakts dargestellt. Mit 66,2 % der Fälle ist der Magen die am häufigsten betroffene Region, direkt gefolgt vom Dünndarm einschließlich des Zwölffingerdarms mit 24,4 % der Fälle. Das Colorektum ist mit 3,8 % der Fälle eine signifikant seltenere Lokalisation von GIST (Abbildung 3-3) (1, 10, 12, 36, 37). Aber auch anliegende Organe wie das Gekröse, Omentum und Retroperitoneum können betroffen sein (33, 36). Ebenfalls wird das Vorkommen extra-gastrointestinaler GIST (E-GIST) beschrieben, dieses wird jedoch von der Fachgesellschaft zunehmend in Zweifel gezogen und Metastasen eines nicht entdeckten Primärtumors im Bereich des Magendarmtraktes als wahrscheinlicher erachtet (1).

Tumoren, ausgelöst durch eine PDGFRA-D842V-Mutation, werden überwiegend im Magen, Mesenterium und Omentum nachgewiesen (33).

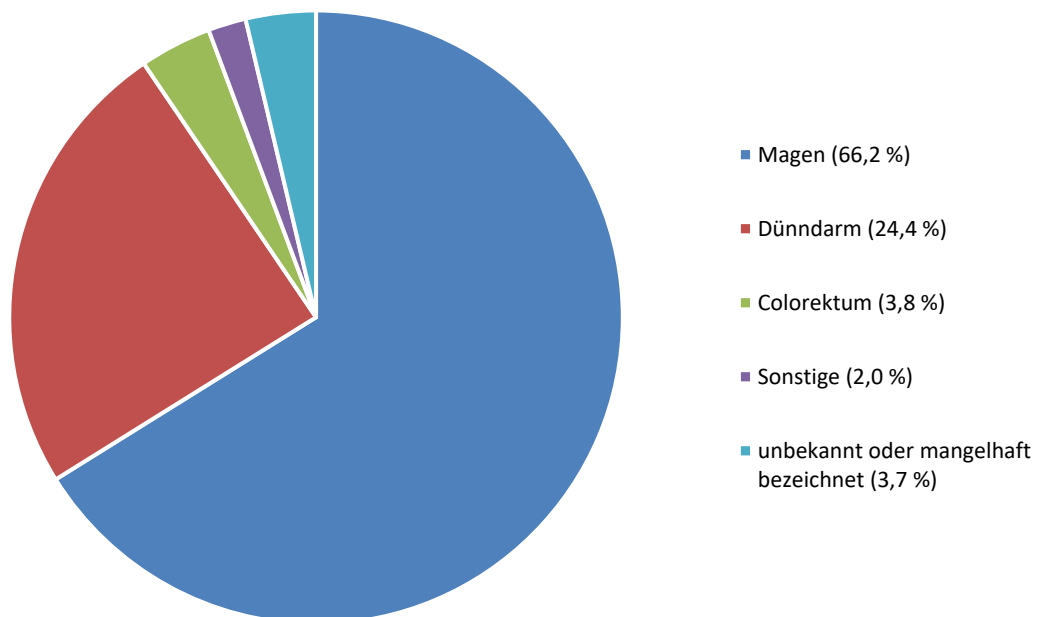


Abbildung 3-3: Relative Häufigkeit der Lokalisationen von GIST bei Patienten in Deutschland (2016 – 2018)

Quelle: Abbildung modifiziert nach der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (1)

Bei einem Anteil von ca. 70 – 80 % der Patienten mit GIST treten Symptome auf (5, 38). Die auftretenden Symptome sind nicht krankheitsspezifisch, sondern hängen stark von der Lokalisation des Tumors ab. Besonders häufig wird von einem vagen abdominellen Unbehagen (60 – 70 %) und gastrointestinalen Blutungen (30 %), vor allem hervorgerufen durch Ulzerationen der Schleimhäute, berichtet (5). Im Folgenden sind die Symptome je nach Lokalisation der GIST aufgeführt: GIST, die im Bereich des Magens vorkommen, sind häufig mit Übelkeit und Erbrechen, Völlegefühl oder einem frühen Sättigungsgefühl und Magenschmerzen assoziiert (5, 36). GIST im Bereich des Dünndarms können Verstopfungen bis hin zum Ileus hervorrufen und Sickerblutungen in das Darmlumen können Teerstuhl verursachen (5, 36). Tumoren im Dickdarm können ebenfalls zu Verstopfung oder aber zu Blutauflagerungen auf dem Stuhl führen. Bei den seltenen GIST im Bereich der Speiseröhre können vor allem Schluckbeschwerden auftreten, und die Patienten haben große Schwierigkeiten, Nahrung aufzunehmen. Weitere häufige Symptome sind Schmerzen, Diarrhoe, Zunahme des Bauchumfangs, ein tastbarer Tumor, Gewichtsverlust, häufiges Wasserlassen, Müdigkeit und Abgeschlagenheit (5, 12, 39).

Diese vielen unspezifischen Symptome führen nicht zuletzt dazu, dass bis zu 30 % der GIST zufällig und auch spät entdeckt werden (5, 12, 34). Im Verlauf der Erkrankung und bei größeren Tumoren können Blutungen in den Darm, die Bauchhöhle oder in den Tumor selbst, akute oder chronische Anämien auslösen (12), die mit allgemeiner Schwäche, Schwindel, Herzrasen und Müdigkeit einhergehen. Ein akuter Darmverschluss oder eine Tumorruptur können Notfalloperationen notwendig machen (12). Andere schwerwiegende Symptome treten meist auf, wenn die Tumoren andere Organe beeinträchtigen oder zum Beispiel durch Lebermetastasen Stoffwechselveränderungen herbeigeführt werden.

Einschränkungen in der Lebensqualität korrelieren stark mit den Symptomen der Patienten, weshalb in späteren Stadien der Erkrankung die Lebensqualität meist stärker beeinflusst ist als zu Beginn. Die Auswirkungen der Erkrankung auf die verschiedenen Bereiche der Lebensqualität können dabei sehr individuell sein. Die unspezifischen und vagen Symptome im Bauchraum können dazu führen, dass das soziale Leben stark eingeschränkt ist. Probleme bei der Nahrungsaufnahme und der Verdauung können bewirken, dass die Patienten nicht mehr am sozialen Leben teilhaben können und das Haus für alltägliche Aktivitäten wie Spaziergänge oder zum Einkaufen nicht mehr verlassen können oder wollen. Die unspezifischen Symptome können zudem dazu führen, dass sich die Diagnosestellung schwierig gestaltet und die Patienten deshalb über einen längeren Zeitraum im Ungewissen darüber sind, an welcher Erkrankung sie leiden.

Neben den physischen Symptomen können GIST auch psychische Auswirkungen haben. Dies schließt verschiedene Ängste ein, wie zum Beispiel Angst vor dem Ungewissen, wenn die Diagnosestellung sich schwierig darstellt, Scham die Diagnose Freunden und Familien zu berichten, Angst nicht mehr arbeiten zu können und finanzielle Einbußen zu haben, Angst vor Entstellungen durch Operationsnarben sowie Operationen, die einen künstlichen Darmausgang notwendig machen, sowie schließlich Angst vor dem Tod. Die Veränderung des Körpers und der Leistungsfähigkeit unterstützt diese Ängste (40).

Die meisten Untersuchungen zur Lebensqualität von GIST-Patienten beziehen sich auf behandlungsbedingte Nebenwirkungen. Eine qualitative Studie mit 20 Patienten mit metastasierten GIST in Langzeitremission ergab, dass die Betroffenen sich in ihrem Familienleben, Berufsleben, sozialen Leben und ihrer Freizeit durch Müdigkeit, beeinträchtigt Erinnerungsvermögen und körperliche Beschwerden stark eingeschränkt fühlen. Die Hälfte der Patienten gab an, dass es schwierig war ihre psychischen Probleme in Schach zu halten (41). Im Verlauf der Behandlung, insbesondere bei einem Fortschreiten der Krankheit, sehen sich viele Betroffene mit Ängsten vor Therapieresistenzen und dem Tod konfrontiert (41, 42).

Eine multizentrische Beobachtungsstudie mit 130 GIST-Patienten aus 13 Zentren in Deutschland hat einen mittleren globalen Score von 63,3 anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire (EORTC QLQ-C30) ergeben. Die größten Einschränkungen traten in den Bereichen Emotionen, Soziales, rollenbezogene Funktionsfähigkeit, Schlaflosigkeit, Müdigkeit und Schmerzen auf. Ob vorangehend eine Behandlung mit einem TKI erfolgt war oder nicht, hatte keinen Einfluss auf den Score, genauso wenig wie die Unterscheidung zwischen einer kurativen oder palliativen Behandlung. Patienten, die mehrere Behandlungslinien mit TKI durchlaufen hatten, wiesen die meisten Beeinträchtigungen auf, vor allem in den Bereichen körperliche, rollenbezogene, soziale und kognitive Funktionen, sowie Müdigkeit, allgemeiner Gesundheitszustand und EORTC-Gesamtscore. Diese Patienten berichteten auch von einer höheren Symptomlast (43).

Die Reduktion der Tumorlast bewirkt meist eine Abnahme der Symptomatik und somit eine Erhöhung der Lebensqualität der Patienten. Tumoren mit einer PDGFRA-D842V-Mutation sprechen jedoch auf keine der standardmäßig bei GIST eingesetzten Substanzen (Imatinib, Sunitinib, Regorafenib) an. Werden die Patienten entgegen der Empfehlung in Leitlinien mit Imatinib, Sunitinib oder Regorafenib behandelt, kommt es in den meisten Fällen zu einer Progression der Erkrankung. In einer Phase-III-Studie, in der die Lebensqualität (gemessen mittels European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level, EQ-5D-3L) von Patienten mit fortgeschrittenen GIST nach dem Versagen einer Therapie mit Imatinib und Sunitinib untersucht wurde, konnte gezeigt werden, dass die Lebensqualität der Patienten nach einer bestätigten Progression der Erkrankung im Vergleich zu Patienten mit einer progressionsfreien Zeit signifikant reduziert war (44).

Diagnose, Klassifikation und Stadieneinteilung

Aufgrund der vielen unspezifischen Symptome von GIST ist die Diagnosestellung schwierig und kann dazu führen, dass GIST häufig erst in einem späten Stadium diagnostiziert werden (5). Bis zu 30 % der Patienten werden zufällig im Rahmen einer endoskopischen Untersuchung oder einer Operation aufgrund einer anderen Indikation diagnostiziert (1). Nach einer körperlichen Untersuchung können Laboruntersuchungen des Bluts zur Beurteilung der Organfunktionen angefertigt werden. Hauptsächlich kommen jedoch in der Diagnose bildgebende Verfahren zum Einsatz. Die Computertomografie (CT) – mit und ohne Kontrastmittel – ist dabei die Methode der Wahl für die Ausbreitungsdiagnostik, die Verlaufskontrolle und die Nachsorge (5, 12, 32). Für einige GIST kann mit der Magnetresonanztomografie (MRT) eine bessere Einteilung nach Schweregraden erreicht werden (32). Positronenemissionstomografie (PET)-Untersuchungen können im Einzelfall hilfreich sein, um ein Ansprechen auf eine Therapie frühzeitig zu beurteilen oder zwischen benignen und malignen Veränderungen differenzieren zu können (1, 12). Endoskopien (Magenspiegelung, Darmspiegelung) und Endosonographien dienen häufig dazu Gewebeproben für mikroskopische (Histologie, Mitoserate) und molekularbiologische Untersuchungen (Mutationsstatus) zu entnehmen (5, 12, 35). Mittlerweile ist eine molekulargenetische Untersuchung zur Bestimmung des KIT- bzw. PDGFRA-Mutationsstatus bei Patienten mit GIST, bei denen eine medikamentöse Therapie angezeigt ist, obligater Bestandteil der Diagnostik (1, 32).

Bei Verlaufskontrollen und in der Nachsorge wird hauptsächlich die CT eingesetzt, wobei das Ansprechen auf eine Therapie in der Regel anhand der modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST)-Kriterien (45) und/oder nach den Choi-Kriterien bewertet wird (1, 12).

GIST können anhand der Tumor-Node-Metastasis (TNM)-Klassifikation auf Basis der Union of International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC)-Kriterien eingeteilt werden. Hierbei wird der Tumor nach der Größe/Ausdehnung (Primärtumor, T), dem Befall der regionalen Lymphknoten (Regionäre Lymphknoten, N) sowie der Metastasen (Fernmetastasen, M) in Stadien eingeteilt (Tabelle 3-1). Allerdings besteht bei GIST die Besonderheit, dass die Lymphknoten selten betroffen sind und insbesondere hohe Mitoseraten für eine schlechte Prognose sprechen (1). Die Mitoserate wurde daher in der aktuellen Klassifikation des Magens und des Dünndarms inkludiert (Tabelle 3-2) (1).

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation von GIST

Klassifikation		Tumor
T		Primärtumor
	T1	Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung
	T2	Tumor 2 – 5 cm in größter Ausdehnung
	T3	Tumor > 5 cm aber ≤ 10 cm in größter Ausdehnung
	T4	Tumor > 10 cm in größter Ausdehnung
N		Regionale Lymphknoten
	Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
	N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
	N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M		Fernmetastasen
	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen
Quelle: Leitlinie der DGHO (1)		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Tabelle 3-2: Klinische Stadieneinteilung der GIST des Magens und des Dünndarms nach UICC

Magen			Dünndarm		
Stadium	T; N; M	Mitoserate	Stadium	TNM	Mitoserate
Ia	T1 – T2; N0; M0	niedrig	I	T1 – T2; N0; M0	niedrig
Ib	T3; N0; M0	niedrig			
II	T1 – T2; N0; M0	hoch	II	T3; N0; M0	niedrig
	T4; N0; M0	niedrig			
III a	T3; N0; M0	hoch	III a	T1; N0; M0	hoch
				T4; N0; M0	niedrig
III b	T4; N0; M0	hoch	III b	T2 – T4; N0; M0	hoch
IV	jedes T; N1; M0	jede	IV	jedes T; N1; M0	jede
	jedes T; jedes N; M1	jede		jedes T; jedes N; M1	jede

T (Primärtumor):
T1 = ≤ 2 cm in größter Ausdehnung; T2 = 2 – 5 cm in größter Ausdehnung; T3 = > 5 – ≤ 10 cm in größter Ausdehnung; T4 > 10 cm in größter Ausdehnung;

N (Regionale Lymphknoten):
Nx = Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden; N0 = Keine regionalen Lymphknotenmetastasen; N1 = Regionale Lymphknotenmetastasen

M (Fernmetastasen):
M 0 = Keine Fernmetastasen; M 1 = Fernmetastasen

Quelle: Leitlinie der DGHO (1) basierend auf der TNM-Klassifikation nach Wittekind (8. Auflage)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die in Tabelle 3-2 dargestellte Stadieneinteilung für Magen-GIST kann auf GIST des Omentum angewendet werden und die Stadieneinteilung des Dünndarm-GIST lässt sich auf GIST des Ösophagus, Kolons, Rektums und Mesenteriums übertragen (1).

Klassifikation der GIST

Laut der aktuellen TNM-Klassifikation werden GIST anhand ihrer Lokalisation nach der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision, German modification (ICD-10-GM) in folgende anatomische Bezirke und Unterbezirke eingeteilt (1):

- Ösophagus (C15)
- Magen (C16)
- Dünndarm (C17)
 - Duodenum (C17.0)
 - Jejunum (C17.1)
 - Ileum (C17.2)
- Kolon (C18)
- Rektum (C20)
- Omentum (C48.1)
- Mesenterium (C48.1)

Die Bewertung des Schweregrad der GIST beruht auf der Mitosezahl (1):

- niedrige Mitosezahl: 5 oder weniger pro 5 mm²
- hohe Mitosezahl: über 5 pro 5 mm²

GIST werden darüber hinaus als operabel bzw. nicht-operabel eingeteilt. Diese Einteilung erfolgt häufig basierend auf der Lokalisation und der Größe des Tumors aber auch auf dem aktuellen Gesundheitszustand des Patienten und auf eventuellen Sekundärerkrankungen. Zum Zeitpunkt der Diagnose weisen bereits ca. 10 bis 30 % der Patienten Metastasen (6, 7) und ca. 20 % einen inoperablen Tumor auf (8). In den fortgeschrittenen Stadien metastasieren GIST meist diffus ins Abdomen, in das Peritoneum, Omentum oder die Leber (5, 10). In seltenen Fällen (< 10 %) kommen Metastasen außerhalb des Abdomens vor, wie zum Beispiel in der Lunge, in den Knochen und im Gehirn (46). Die Metastasen der GIST treten selten in den Lymphknoten auf (5) und spielen meist nur bei refraktären Verläufen oder in den pädiatrischen und syndromalen GIST (z. B. Neurofibromatose Typ 1) eine Rolle (1, 12).

Prognostische Faktoren

Zur Beurteilung der Prognose und einer eventuellen Metastasierungswahrscheinlichkeit werden die Patienten in Risikogruppen eingeteilt (1, 37). Dabei wird das Progressions- bzw. Rezidivrisiko anhand der Größe der Tumoren, der Primärtumorlokalisation und der Mitoserate des Tumors klassifiziert. GIST, die sowohl hohe Mitoseraten von > 10 pro 50 Haupt Gesichtsfeld (High-Power Field, HPF) (unabhängig von der Tumorgröße) als auch einen großen Primärtumor von > 10 cm (unabhängig von der Mitoserate) besitzen, werden als Tumoren mit einem hohen Risiko für eine Progression und mit einer schlechten Prognose bewertet (47). Eine Aufschlüsselung des Risikos je nach betroffenem Gewebe und Mitoserate sowie Tumorgröße ist in Tabelle 3-3 dargestellt. Bei der Interpretation ist allerdings zu berücksichtigen, dass Mitoserate und Tumorgröße kontinuierliche Variablen sind und hier nur bedingt realistisch wiedergegeben werden können. Magen-GIST wird generell eine bessere Prognose zugeschrieben als den GIST des Darms (29, 32, 37). Zusätzlich wird die Ruptur des Tumors als Risikofaktor beschrieben (32), da sich Tumorzellen verbreiten und zu Metastasen führen können (29, 32, 35). Bei Patienten mit metastasierter Erkrankung beträgt die mediane Überlebenszeit derzeit ca. 60 Monate und die 5-Jahresüberlebensrate ca. 45 % (1).

Tabelle 3-3: Risikoklassifikation primärer GIST, basierend auf der Mitosezahl, der Tumorgröße sowie der anatomischen Lokalisation

		Progressions-/Rezidivrisiko							
Mitosezahl	Größe (cm)	Magen	%	Duodenum	%	Dünndarm	%	Rektum	%
≤ 5 pro 5 mm ^a	≤ 2	kein Risiko	0	kein Risiko	0	kein Risiko	0	kein Risiko	0
	$> 2 \leq 5$	sehr gering	1,9	Gering	8,3	gering	4,3	gering	8,5
	$> 5 \leq 10$	gering	3,6	Hoch	34	moderat	24	hoch	57
	> 10	moderat	12	Hoch	hoch	52	hoch		
> 5 pro 5 mm ^a	≤ 2	kein Risiko ^b	0 ^b	k. A. (hoch)	k. A.	hoch	50	hoch	54
	$> 2 \leq 5$	moderat	16	Hoch	50	hoch	73	hoch	52
	$> 5 \leq 10$	hoch	55	Hoch	86	hoch	85	hoch	71
	> 10	hoch	86	Hoch		hoch	90	hoch	

HPF (Gesichtsfeld bei 400-facher Vergrößerung im Mikroskop); k. A.: keine Angabe aufgrund weniger Daten
a: derzeit gängige Auszählung der Mitosen erfolgt in 5 mm (entspricht je nach Mikroskop etwa 18 – 20 HPF), in der Originalpublikation waren es 50 HPF
b: sehr kleine Fallzahlen
Quellen: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (1)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Der Einfluss der Mutation auf die Prognose der Patienten wurde in einer Reihe von retrospektiven Studien untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass KIT-Exon-11-Mutationen einen negativen prognostischen Faktor darstellen (33). Hingegen scheinen PDGFRA-Mutationen weniger aggressiv zu sein (33, 48, 49). In der Studie von Lasota et al. 2004 wurden 447 KIT-Exon-11-negative (Juxtamembrandomäne) GIST auf eine PDGFRA-Mutation untersucht. Bei 128 von 447 Studienteilnehmern (28,6 %) konnte eine PDGFRA Exon 18 Mutation nachgewiesen werden. Bei 96 % dieser Mutationen lag eine PDGFRA-D842V-Mutation vor. Die Mehrheit der Tumoren mit einer PDGFRA-D842V-Mutation wiesen eine niedrige mitotische Aktivität, eine geringere Größe des Tumors und ein besseres Outcome im Vergleich zu Tumoren mit Deletionen auf (48).

Charakterisierung der Zielpopulation

Avapritinib (AYVAKYT®) ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, indiziert (3).

Beschaffenheit und Größe der Zielpopulation werden in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Therapeutischer Bedarf von Patienten mit GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen

Avapritinib ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, indiziert (3). Bei Avapritinib handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) (50, 51), was die geringe Anzahl an Patienten im Anwendungsgebiet sowie den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf widerspiegelt.

GIST ist eine schwerwiegende Erkrankung, die aufgrund unspezifischer Symptome in den frühen Stadien, häufig erst im fortgeschrittenen Stadium, meist durch einen Zufallsbefund, festgestellt wird. Zum Zeitpunkt der Diagnose weisen ca. 10 – 30 % der Patienten bereits Metastasen auf (6, 7) und bei 21,8 % der Patienten sind die Tumoren bereits inoperabel (8). Ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung ist mit großen Einschränkungen für die Patienten verbunden. Neben den Symptomen wie Schluckbeschwerden, Völlegefühl, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung, Sickerblutungen in das Darmlumen, Schmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit und Abgeschlagenheit (1, 5, 12, 39), kann es aufgrund eines akuten Darmverschlusses oder einer Tumorruptur zu lebensbedrohlichen Situationen kommen, die eine Notfalloperation erfordern (12).

Die Symptome haben auch einen starken Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. Probleme bei der Nahrungsaufnahme sowie der Verdauung und das Auftreten von 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. Eine wirksame Therapie und damit eine Reduktion der Tumorgroße und einhergehend der Symptomatik haben einen starken Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten.

Dem Anwendungsgebiet von Avapritinib entsprechend, erfolgt eine Beschreibung der aktuellen Therapieoptionen mit Fokus auf Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die eine PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen. Die Behandlungsstrategie der GIST richtet sich nach unterschiedlichen Faktoren, wobei insbesondere die Resezierbarkeit und das Tumorstadium bedeutsame Entscheidungsparameter des Therapiealgorithmus darstellen. Bei metastasierten oder fortgeschrittenen GIST, denen das vorliegende Anwendungsgebiet von Avapritinib zuzuordnen ist, ist eine medikamentöse Therapie anzuwenden (1, 2). Eine Mutationsanalyse (KIT-/PDGFRA-Mutation) ist mittlerweile ein wesentlicher Bestandteil für die Differenzialdiagnostik und entsprechend der Therapieentscheidung bei Patienten mit fortgeschrittenen GIST (1, 2). Gemäß den aktuellen Leitlinien sollen Patienten, deren Tumoren einen Imatinib-sensitiven Genotyp aufweisen, mit Imatinib behandelt werden. Patienten mit GIST, deren Tumoren eine PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, sprechen hingegen weder auf Imatinib noch auf eine andere der standardmäßig bei GIST eingesetzten Substanzen (Sunitinib, Regorafenib, Rripretinib) an. Daher sollen diese Arzneimittel gemäß Leitlinien im Anwendungsgebiet von Avapritinib nicht für eine Therapie eingesetzt werden (1, 2, 52).

Für diese Patienten ist ausschließlich Avapritinib in einer empfohlenen Tagesdosis von 300 mg indiziert (1, 2, 52). 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, und Avapritinib deckt mit hoher Wirksamkeit diesen therapeutischen Bedarf bei Patienten mit GIST, deren Tumoren eine PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen (2).

In Abbildung 3-4 ist der palliative Therapiealgorithmus für inoperable, lokal fortgeschrittene, rupturierte, metastasierte Tumoren entsprechend der Leitlinienempfehlungen der DGHO dargestellt.

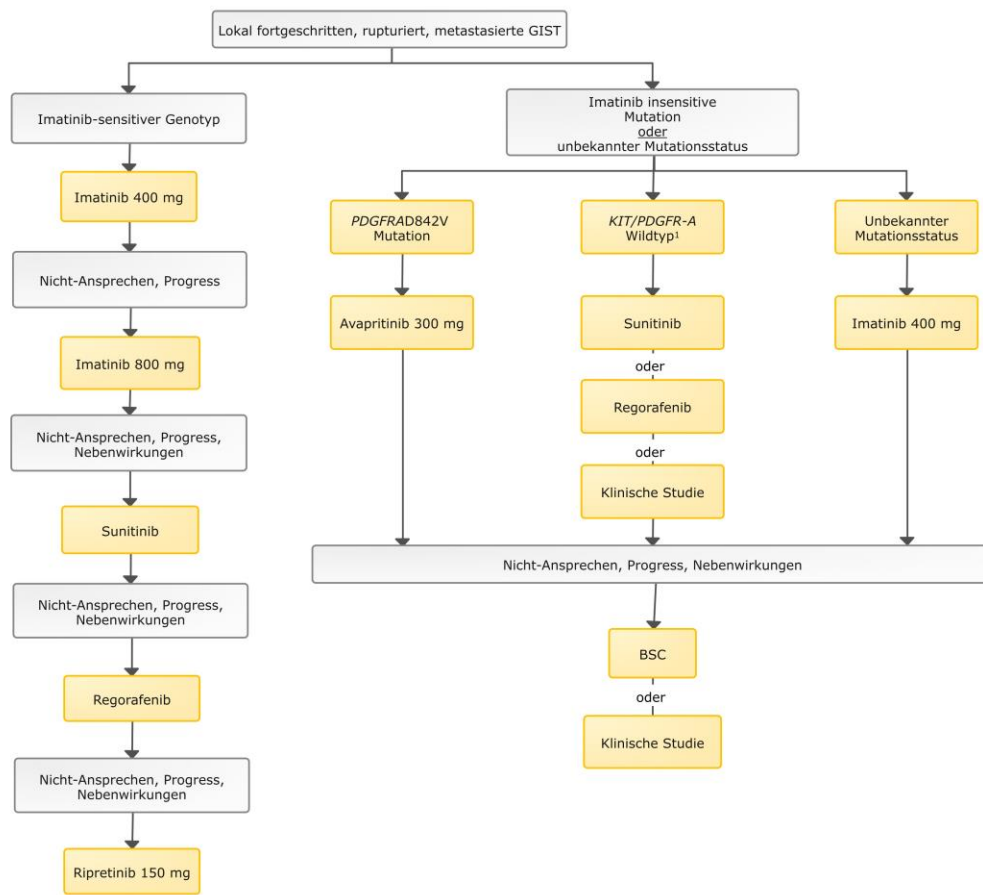


Abbildung 3-4: Therapieschema zur Behandlung der fortgeschrittenen, metastasierten GIST
Quelle: Leitlinie der DGHO (1)

Die Resistenz der PDGFRA-D842V-Mutation gegenüber den Standardtherapien Imatinib, Sunitinib, Regorafenib und Ripretinib (20, 25, 53-56) konnte eindrücklich in einer retrospektiven europäischen Studie von Cassier et al. 2012 (55) mit 32 PDGFRA-D842V-positiven Patienten gezeigt werden. Kein Patient zeigte ein Ansprechen auf die Therapie mit Imatinib. Das mittlere progressionsfreie Überleben betrug 2,8 Monate [95 %-Konfidenzintervall (KI): 2,6 – 3,2] und das mediane Gesamtüberleben betrug bei einem 46-monatigen Follow-up 14,7 Monate (55). Auch gegenüber Regorafenib wurde kein bzw. ein geringes Ansprechen bei Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation beobachtet (56).

Ohne eine zielgerichtete Therapie haben Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, nur ein geringes progressionsfreies Überleben und eine hohe Sterblichkeitsrate (55). Avapritinib, das einzige zugelassene Arzneimittel zur zielgerichteten Behandlung dieser Patientenpopulation (57), ist ein hochpotenter PDGFRA-Inhibitor, der im Rahmen der pivotalen Studie NAVIGATOR bei 56 Patienten mit PDGFRA-D842V-Mutation eine Remissionsrate von 91 % sowie einen klinischen Nutzen bei 98 % der Patienten bei einer guten Verträglichkeit erzielte (siehe Modul 4 C). Dieses spiegelt sich entsprechend in den Leitlinien der AWMF, der European Society for Medical Oncology (ESMO) und der DGHO wider, in denen für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST bei Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation ausschließlich eine Behandlung mit Avapritinib empfohlen wird, sodass im genannten Anwendungsgebiet die Behandlung mit Avapritinib mittlerweile den Therapiestandard darstellt (1, 2, 52).

Bislang ist die Behandlung für Patienten mit diesem Genotyp alternativlos und ein nebenwirkungsbedingter Abbruch prognostisch sehr ungünstig. Bei fokaler Progression unter Avapritinib können lokale Behandlungsmethoden erwogen werden, die ggf. eine längere Krankheitskontrolle durch Avapritinib ermöglichen können. Die Lebenserwartung der Patienten nach vollständigem Absetzen der Therapie beträgt im Median nur wenige Wochen. Sie sollten im Rahmen der Palliation eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität (BSC) versorgt werden (1).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es sich bei GIST im fortgeschrittenen Stadium um eine schwerwiegende Erkrankung handelt, die aufgrund der Symptome und dem Einfluss auf die Lebensqualität mit großen Einschränkungen für die Patienten verbunden ist. Eine Therapie mit standardmäßig bei GIST eingesetzten Substanzen wie Imatinib, Sunitinib, Regorafenib und Ripretinib wird im Anwendungsgebiet nicht empfohlen. Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, zeigten vor der Zulassung von Avapritinib aufgrund fehlender Behandlungsmöglichkeiten bzw. Resistenz gegenüber standardmäßig eingesetzten Substanzen wie Imatinib, ein geringes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben und somit einen hohen, ungedeckten, therapeutischen Bedarf an zielgerichteten Therapieoptionen. Durch die Zulassung und Markteinführung von Avapritinib kann dieser ungedeckte therapeutische Bedarf gedeckt werden.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Avapritinib

Avapritinib bietet die bisher einzige spezifische Therapie für Patienten mit metastasierten und inoperablen GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen. Bei diesem Mutationstyp sind alle bisher zugelassenen TKI unwirksam und daher nicht indiziert (1, 2). Avapritinib ist ein niedermolekularer Typ-I-TKI, der spezifisch für diese Mutation und die sterische Veränderung des PDGFRA entwickelt wurde und damit ein Alleinstellungsmerkmal aufweist (2). Avapritinib bindet selektiv an die Aktivierungsdomäne des Typ-III-Tyrosinkinase-Rezeptors, die durch die Mutation an der Position 842 nicht mehr ausreichend reguliert wird. Durch diese Bindung von Avapritinib entsteht eine kompetitive Hemmung des Typ-III-Tyrosinkinase-Rezeptors, wodurch wiederum die aufgrund der Mutation dauerhaft aktiven Signalkaskaden inhibiert und die Proliferation des Tumors somit verlangsamt bzw. unterbunden wird (56). Die neben Avapritinib verfügbaren Typ-II-TKIs Imatinib und Regorafenib, der Typ-I-TKI Sunitinib sowie der switch-control TKI Ripretinib können im Gegensatz zu Avapritinib nicht an die Aktivierungsdomäne des Typ-III-Tyrosinkinase-Rezeptor binden, wenn dieser sich in der aktiven Konformation befindet. Somit ist Avapritinib, im Gegensatz zu den übrigen verfügbaren Arzneimitteln, für eine Behandlung von Patienten mit einer PDGFRA-D842V-Mutation in der Aktivierungsdomäne geeignet (56, 58).

Im Rahmen der pivotalen Studie NAVIGATOR konnte bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die eine PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, eindrücklich der therapeutische Nutzen von Avapritinib bei einem, in Bezug auf die Schwere der Erkrankung und fehlender Therapiealternativ insgesamt ein akzeptables Sicherheitsprofil nachgewiesen werden. So war in der Studie NAVIGATOR durch die Therapie mit Avapritinib nach einer medianen Beobachtungszeit von 33,1 Monaten das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht und es zeigte sich ein Gesamtansprechen von 96,4 % [95 %-KI: 81,7; 99,9]. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug unter Behandlung mit Avapritinib in der NAVIGATOR-Studie 24,0 Monate (siehe Modul 4 C). Auch im Rahmen eines Propensity Score (PS)-adjustierten indirekten Vergleichs konnte die Überlegenheit von Avapritinib gegenüber einer Behandlung mit unspezifischen TKIs (ohne Avapritinib) in Bezug auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben gezeigt werden (59).

Avapritinib bietet die einzige zielgerichtete Therapie für Patienten mit inoperabler und metastasierter GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen – ein Anwendungsgebiet, für das vor der Zulassung von Avapritinib keine wirksamen Therapieoptionen zur Verfügung standen und das durch eine hohe Mortalität charakterisiert war. Unter Behandlung mit Avapritinib konnte zum ersten Mal ein Ansprechen auf eine Therapie sowie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens gezeigt werden.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Herleitung der Inzidenz

Epidemiologische Registerdaten zur Inzidenz der Erkrankung liegen für Deutschland nicht vor, da die Epidemiologie von GIST nicht zu den Standardauswertungen der Krebsregister gehört. GIST werden erst seit der Einführung der internationalen Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie 3. Auflage (ICD-O-3) im Jahr 2013 mit einer eigenen Kodierung erfasst, wobei eine eindeutige Kodierung nach ICD-O-3 aufgrund der potentiellen Manifestation von GIST über den gesamten Gastrointestinaltrakt schwierig ist (C15.9, C16.9, C17.9, C18.9, C26.9, D48.1, C49.9) (1, 60).

Im Rahmen des Nutzendossiers zur Bewertung von Avapritinib als Orphan Drug in der Indikation zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, wurde aufgrund der limitierten Datenlage eine Freihandsuche in Medline (PubMed) durchgeführt (Stand: 20. Juli 2020). Ziel dieser Suche war es, möglichst aktuelle deutsche bzw. europäische Studien mit Angaben zur Inzidenz der Erkrankung zu identifizieren, um eine Übertragung der Daten auf den deutschen Versorgungskontext zu ermöglichen. Zudem wurde die identifizierte Literatur aus der Nutzenbewertung von Regorafenib (Handelsname: Stivarga®) vom 1. Dezember 2014 (Vorgangsnummer: 2014-09-01-D-134) – angewendet bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten GIST, die unter einer früheren Behandlung mit Imatinib und Sunitinib progredient waren oder dies nicht vertragen haben – herangezogen. Der G-BA hat in der Nutzenbewertung zu Regorafenib im genannten Anwendungsgebiet von Regorafenib aufgrund der limitierten Datenlage zur Epidemiologie von GIST eine Freihandsuche in Medline (Pubmed) zur Herleitung der Zielpopulation durchgeführt (61).

Im Rahmen der erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V von Avapritinib im genannten Anwendungsgebiet konnten in einer aktualisierten Freihandsuche (Stand: 01. September 2025) in Medline (PubMed) keine zusätzlichen Erkenntnisse hinsichtlich der Inzidenz der Erkrankung in Deutschland gewonnen werden. Daher wird im vorliegenden Dossier zur Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation auf die für das Orphan Drug Dossier erfolgte Freihandsuche in Medline (PubMed) zurückgegriffen.

Avapritinib ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen (3). Die Herleitung der jährlichen Inzidenz der Erkrankung erfolgte in mehreren Schritten, welche in Abbildung 3-5 veranschaulicht sind. Grundsätzlich wurde auf Basis der identifizierten Publikationen zunächst die Inzidenz von GIST in Deutschland für das Jahr 2025 anhand der altersstandardisierten Inzidenzraten von GIST und den aktuellen Angaben zur Bevölkerungszahl in Deutschland (Stand: 30. Juni 2025) ermittelt (Schritt 1). Anschließend wurde die Population auf Patienten mit metastasierten und inoperablen GIST zum Zeitpunkt der Diagnose bzw. auf Patienten, die während einer Progression Metastasen entwickelt haben, eingeschränkt (Schritt 2). Schließlich wurde die Population weiter auf Patienten mit metastasierten oder inoperablen GIST eingeschränkt, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen (Zielpopulation von Avapritinib) (Schritt 3). Abschließend wurde der Anteil an Versicherten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) innerhalb der Zielpopulation bestimmt (Schritt 4). Die Herleitung wird im Folgenden detailliert beschrieben:

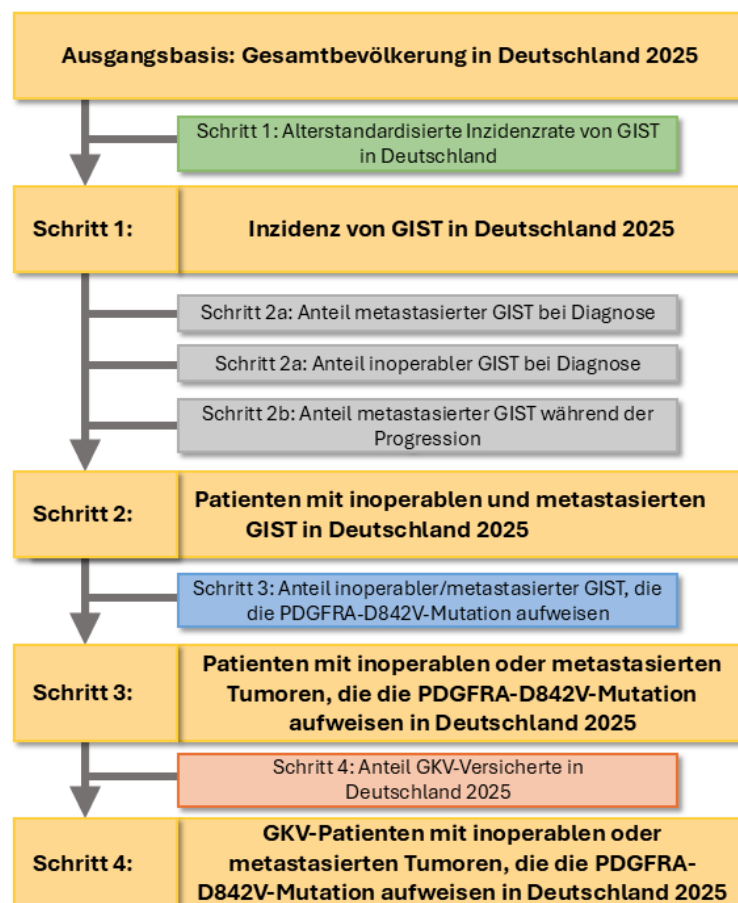


Abbildung 3-5: Schema zur Herleitung der Inzidenz von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, in Deutschland
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Schritt 1: Inzidenz von GIST in Deutschland für das Jahr 2025

Für den ersten Schritt – die Ermittlung der Inzidenz von GIST in Deutschland für das Jahr 2025 – wurden in der Freihandsuche in Medline (PubMed) zum Orphan-Drug Dossier von Avapritinib deutsche bzw. europäische Publikationen zur Inzidenz von GIST identifiziert. Zudem wurde die identifizierte Literatur aus der Regorafenib-Nutzenbewertung herangezogen. Die eingeschlossenen Publikationen sind in Tabelle 3-4 dargestellt.

Tabelle 3-4: Eingeschlossene Studien zur Ermittlung der Inzidenz von GIST

Publikationen	Inzidenzrate für GIST pro 100.000 Einwohner		Land
	„roh“	„altersstandardisiert“	
Goettsch et al. 2005 (62)	1,27	-	Niederlande
Nilsson et al. 2005 (4)	1,45	-	Schweden
Tryggvason et al. 2005 (63)	-	1,1	Island
Mucciarini et al. 2007 (8)	1,42	0,66	Italien
Rubio et al. 2007 (64)	1,09	0,90 ^a	Spanien
Mazzola et al. 2008 (65)	1,96	1,47 ^a	Schweiz
Brabec et al. 2009 (7)	0,31	-	Tschechische Republik und Slowakei
Cassier et al. 2010 (53)	1,12	-	Frankreich
Monges et al. 2010 (6)	0,85 – 1,0	-	Frankreich
Ducimetiere et al. 2011 (66)	1,1	0,9 ^a	Frankreich
Sandvik et al. 2011 (47)	1,25	0,7	Norwegen
Mastrangelo et al. 2012 (67)	1,36	-	Italien, Frankreich
Stiller et al. 2013 (68)	-	0,1	Vereinigtes Königreich, Italien, Spanien
Ressing et al. 2018 (69)	Männer: 2,1 Frauen: 1,7	Männer: 1,5 Frauen: 1,1	Deutschland
Verschoor et al. 2018 (70)	1,77	1,94 ^b	Niederlande
van der Graaf et al. 2018 (32)	0,86	-	Niederlande
Cuccaro et al. 2020 (71)	1,7	1,8	Italien
a: altersstandardisierte Inzidenzrate (Europa) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Die altersstandardisierte Inzidenzrate von GIST in Deutschland wurde mit 1,1 Fällen pro 100.000 Einwohnern und Jahr für Frauen, und mit 1,5 Fällen pro 100.000 Einwohnern und Jahr für Männer, basierend auf der Publikation von Ressing et al. 2018 (69) aus gepoolten Daten des Deutschen Zentrums für Krebsregisterdaten mit einer Erstdiagnose eines Sarkoms im Jahr 2013, festgelegt. Hierbei handelt es sich um die einzigen verfügbaren Daten, die sich auf Deutschland beziehen. Im Rahmen der Nutzenbewertung von Ripretinib (Handelsname: Qinlock®) wurde ebenfalls die altersstandardisierte Inzidenzrate nach Ressing et al. 2018 vom G-BA zugrunde gelegt (72).

Zur Berechnung der jährlichen Inzidenz von GIST bezogen auf Deutschland, wurden im nächsten Schritt die aktuellen Daten der deutschen Gesamtbevölkerung vom Statistischen Bundesamt (DESTATIS) mit dem Stand vom 30. Juni 2025 entnommen (73) und die Angaben zu den Inzidenzraten von GIST (aus der Publikation von Ressing et al. 2018) auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands bezogen. Daraus ergibt sich für GIST insgesamt eine Inzidenz von 1.083 Fällen, davon 465 Fälle bei Frauen sowie 618 Fälle bei Männern, für das Jahr 2025 in Deutschland (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Inzidenz von GIST in Deutschland, getrennt nach Geschlecht, für das Jahr 2025

	weiblich ^a	männlich ^a	gesamt ^a
Bevölkerung Deutschland 2025 ^b	42.289.076	41.202.173	83.491.249
Inzidenzrate pro 100.000/Jahr ^c	1,1	1,5	-
Inzidenz GIST in Deutschland 2025 ^b	$(42.289.076/100.000) \times 1,1^c$ = <u>465</u>	$(41.202.173/100.000) \times 1,5^c$ = <u>618</u>	465+618 = <u>1.083</u>
<p>a: Die Daten zur Inzidenz wurden mit Excel anhand ungerundeter Zahlen berechnet. In der vorliegenden Tabelle werden jedoch gerundete Zahlen dargestellt (74)</p> <p>b: Für die Berechnungen wurden die Einwohnerzahlen nach Geschlecht in Deutschland des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS Stand 30. Juni 2025) angenommen (73).</p> <p>c: Die Angaben zur Inzidenzrate nach Geschlecht sind der Publikation von Ressing et al. (69) entnommen.</p> <p>Quelle: Herleitung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Avapritinib - Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) (74)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Die ermittelte Gesamt-Inzidenz von 1.083 Neuerkrankungen für das Jahr 2025 stimmt in ungefähr mit den identifizierten Angaben aus Internetquellen bzw. Leitlinien überein. Die deutsche Krebsgesellschaft geht von ca. 1.500 GIST-Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland (75) und das Deutsche Krebsforschungszentrum von 1 – 2 GIST-Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr in Deutschland aus (76). In der aktuellen Leitlinie der ESMO werden auf Seite 2 unadjustierte Daten zur Inzidenz von GIST mit einer wahrscheinlichen Größenordnung von 0,8 pro 100.000 Einwohner pro Jahr (und einer Spanne von 0,4 bis 2,0 pro 100.000 Einwohner pro Jahr) angegeben (52). Bezogen auf die Bevölkerungszahl Deutschlands entspräche das 668 inzidenten Patienten (Spanne 334 bis 1.670 Patienten) mit GIST im Jahr 2025. Auch die DGHO geht in ihrer aktuellen Leitlinie von einer Inzidenz von GIST in Deutschland von 1 – 1,5 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr aus (1). Bezogen auf die deutsche Bevölkerung entspräche das 835 bis 1.252 inzidenten Patienten.

Schritt 2a: Inzidenz von inoperablen oder metastasierten GIST zum Zeitpunkt der Diagnose in Deutschland für das Jahr 2025

Im nächsten Schritt wurde eine Einschränkung auf Patienten vorgenommen, die inoperable oder metastasierte GIST zum Zeitpunkt der Diagnose aufweisen. Dazu wurden die in der Freihandsuche in Medline (PubMed) identifizierten Studien zur Inzidenz von GIST auf Angaben zu dem prozentualen Anteil an Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST untersucht. Zudem wurde die identifizierte Literatur aus der Regorafenib-Nutzenbewertung herangezogen. Die eingeschlossenen Publikationen sind in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: Eingeschlossene Studien zur Ermittlung des Anteils von inoperablen oder metastasierten GIST zum Zeitpunkt der Diagnose

Publikationen	Anteil (%) inoperabler oder metastasierter GIST zum Zeitpunkt der Diagnose	Land
Nilsson et al. 2005 (4)	metastasiert: 23,0 %	Schweden
Tryggvason et al. 2005 (63)	metastasiert: 14,0 %	Island
Mucciarini et al. 2007 (8)	metastasiert: 23,0 % inoperabel: 21,8 %	Italien
Bertolini et al. 2008 (77)	metastasiert: 9,0 %	Italien
Mazzola et al. 2008 (65)	metastasiert: 9,0 %	Schweiz
Brabec et al. 2009 (7)	metastasiert: 30,9 %	Tschechische Republik und Slowakei
Cassier et al. 2010 (53)	metastasiert: 11,0 %	Frankreich
Monges et al. 2010 (6)	metastasiert: 8,4 %	Frankreich
Sandvik et al. 2011 (47)	metastasiert: 13,5 %	Norwegen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Der Anteil an Patienten mit GIST und Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose wird in der Literatur mit einer Spanne von 8,4 % bei Monges et al. 2010 (Seite 6) (6) bis 30,9 % bei Brabec et al. 2009 (Seite 2) (7) beschrieben. Laut eines italienischen Krebsregisters (Seite 7) weisen 21,8 % der Patienten inoperable GIST auf (8). Auch in der Nutzenbewertung zu Ripretinib (Seite 8) werden die Daten aus den voran genannten Publikationen zur Bestimmung der Anzahl an Patienten mit fortgeschrittenem GIST herangezogen (72). Die Angaben entsprechen der Spanne, die auch in der Nutzenbewertung von Regorafenib identifiziert wurden (61).

Die Anteile von metastasierten GIST wurden jeweils auf die Inzidenz von GIST in Deutschland für das Jahr 2025 bezogen. Daraus ergibt sich bei einer Inzidenz von 1.083 Neuerkrankungen für das Jahr 2025 ein Anteil von 91 bis 335 Patienten mit metastasierten GIST (Tabelle 3-7). Für Patienten mit inoperablen GIST ergibt sich ein Anteil von 236 Fällen für das Jahr 2025 (Tabelle 3-7). Es ist davon auszugehen, dass die Inoperabilität bei fortgeschrittenen GIST, neben der Größe des Tumors und der Mitoserate, häufig durch Metastasen bedingt ist. In einer Studie von Mucciarini et al. 2007 (Seite 3) wurden GIST von 124 Patienten klassifiziert. 97 Patienten (78,2 %) unterzogen sich einer Operation während 21,8 % der Patienten aufgrund von Metastasen inoperabel waren (8). Es wird somit davon ausgegangen, dass beide Krankheitsbilder in den meisten Fällen parallel auftreten. Da der Anteil inoperabler GIST in der Spanne des Anteils von metastasierten GIST abgedeckt ist, wurde mit einer Spanne von 91 bis 335 Patienten mit metastasierten GIST weitergerechnet.

Tabelle 3-7: Berechnung der Inzidenz für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST zum Zeitpunkt der Diagnose für Deutschland im Jahr 2025

Inzidenz GIST in Deutschland 2025 ^a	gesamt
Inzidenz metastasierter GIST in Deutschland 2025 ^a	obere Spanne: $1.083 \times 8,4 \%^b = \underline{91}$ untere Spanne: $1.083 \times 30,9 \%^b = \underline{335}$
Inzidenz inoperabler GIST in Deutschland 2025 ^a	$1.083 \times 21,8 \%^c = \underline{236}$
<p>a: Die Daten zur Inzidenz wurden mit Excel anhand von ungerundeten Zahlen berechnet. In der vorliegenden Tabelle werden jedoch gerundete Zahlen dargestellt (74)</p> <p>b: Anteil der Patienten mit metastasierten GIST zum Zeitpunkt der Diagnose. Als unterste Spanne wurde 8,4 % aus Monges et al. 2010 (Seite 6) (6) und als obere Spanne wurde 30,9 % aus Brabec et al. 2009 (Seite 2) (7) identifiziert.</p> <p>c: Anteil der Patienten mit inoperablen GIST zum Zeitpunkt der Diagnose. Dieser Anteil beträgt laut Mucciarini et al. 2007 21,8 % (Seite 3) (8). Da der Anteil inoperabler GIST in der Spanne des Anteils von metastasierten GIST abgedeckt ist, wurde mit einer Spanne von 91 bis 335 Patienten mit metastasierten GIST weitergerechnet.</p> <p>Quelle: Herleitung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Avapritinib - Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) (74)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Schritt 2b: Inzidenz von inoperablen oder metastasierten GIST während einer Progression in Deutschland für das Jahr 2025

In einem weiteren Schritt wurden Patienten mit GIST inkludiert, die erst während einer Progression Metastasen entwickeln. Dazu wurden die in der Freihandsuche in Medline (PubMed) identifizierten Studien zur Inzidenz von GIST auf Angaben zu dem prozentualen Anteil progredienter Patienten mit Metastasenentwicklung untersucht. Zudem wurde die identifizierte Literatur aus der Regorafenib-Nutzenbewertung herangezogen. In der Literatur werden prozentuale Anteile von 9,6 % in einer italienischen Veröffentlichung von Bertolini et al. (Seite 6) (77), 13,5 % in einer norwegischen Studie von Sandvik et al. (Seite 2) (47) und 14 % in einer isländischen Studie von Tryggvason et al. (Seite 2) (63) berichtet. Somit ergibt sich eine Spanne von 9,6 % bis 14 %. Die Angaben entsprechen der Spanne, die auch in der Nutzenbewertung von Regorafenib identifiziert wurde (61).

Diese Anteile wurden jeweils auf die Patienten mit GIST bezogen, die zum Zeitpunkt der Diagnose keine Metastasen besaßen. Dafür wurde die Anzahl metastasierter GIST in Deutschland für das Jahr 2025 von der Inzidenz von GIST in Deutschland für das Jahr 2025 subtrahiert (Tabelle 3-8) und von diesem Ergebnis wiederum ein Anteil von 9,6 % bzw. 14 % berechnet. Somit entwickeln laut Literaturangaben 72 bis 139 Patienten in Deutschland Metastasen während einer Progression (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Berechnung der Inzidenz für Patienten mit GIST in Deutschland, die während einer Progression Metastasen entwickelt haben

Inzidenz	untere Spanne ^a	obere Spanne ^a
GIST in Deutschland 2025	1.083	
metastasierte GIST in Deutschland 2025	91 ^b	335 ^b
GIST ohne Metastasen in Deutschland 2025	$1.083 - 335^b = 748$	$1.083 - 91^b = 992$
metastasierte GIST während einer Progression in Deutschland 2025	$748 \times 9,6 \%^c = \underline{72}$	$992 \times 14,0 \%^c = \underline{139}$
<p>a: Die Daten zur Inzidenz wurden mit Excel anhand von ungerundeten Zahlen berechnet. In der vorliegenden Tabelle werden jedoch gerundete Zahlen dargestellt (74)</p> <p>b: Der Tabelle 3-7 ist zu entnehmen, dass 91 Patienten in der unteren Spanne bzw. 335 Patienten in der oberen Spanne bereits Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose aufweisen. Um den Anteil an Patienten ohne Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose zu erhalten, wurde die Anzahl an Patienten mit Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose von der Inzidenz an Patienten mit GIST subtrahiert.</p> <p>c: Der Literatur wurde entnommen, dass zwischen 9,6 % (77) (Seite 6) und 14 % (63) (Seite 2) der Patienten mit GIST, während einer Progression Metastasen entwickeln.</p> <p>Quelle: Herleitung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Avapritinib - Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) (74)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Final wurde die Anzahl an Patienten mit metastasierten GIST zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in Deutschland im Jahr 2025 mit der Anzahl an Patienten mit metastasierten GIST während einer Progression addiert. Daraus ergibt sich eine Inzidenz für metastasierte GIST in Deutschland für das Jahr 2025 von 163 bis 474 Patienten (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Berechnung der Inzidenz für Patienten mit metastasierten oder inoperablen GIST zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und während einer Progression in Deutschland für das Jahr 2025

Inzidenz	untere Spanne ^a	obere Spanne ^a
inoperable oder metastasierte GIST in Deutschland 2025 + metastasierte GIST während einer Progression in Deutschland 2025	$91 + 72^b = \underline{163}$	$335 + 139^b = \underline{474}$
<p>a: Die Daten zur Inzidenz wurden mit Excel anhand von ungerundeten Zahlen berechnet. In der vorliegenden Tabelle werden jedoch gerundete Zahlen dargestellt (74)</p> <p>b: Summe aus metastasierter GIST in Deutschland und metastasierter GIST in Deutschland während einer Progression.</p> <p>Quelle: Herleitung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Avapritinib - Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) (74)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Schritt 3: Inzidenz von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, in Deutschland für das Jahr 2025

In diesem Schritt wurden deutsche bzw. europäische Publikationen zur jährlichen Inzidenz von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, mithilfe der Freihandsuche in Medline (PubMed) identifiziert. Die eingeschlossenen Publikationen sind in Tabelle 3-10 dargestellt.

Tabelle 3-10: Eingeschlossene Studien zur Ermittlung des Anteils von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen

Publikationen	Anteil (%) inoperabler oder metastasierter GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen	Land
Debiec-Rychter et al. 2006 (22)	0,80	Europa
Blay et al. 2025 (78)	0,90	Frankreich
Steigen et al. 2007 (79)	4,50	Norwegen
Wozniak et al. 2012 (80)	6,10	Polen
Kollar et al. 2014 (81)	5,00	Vereinigtes Königreich
Osuch et al. 2014 (82)	2,90	Polen
Palomba et al. 2020 (83)	4,04	Italien
<p>Es wurden ausschließlich europäische Studien eingeschlossen, die den Anteil der PDGFRA-D842V-Mutation in Bezug auf inoperable oder metastasierte GIST beschreiben.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

In der Literatur ist beschrieben, dass der Anteil an Patienten mit einer PDGFRA-Mutation bei fortgeschrittenen Erkrankungen im Vergleich zum Anteil an Patienten mit lokalisierten Tumoren deutlich niedriger ist (23, 27, 28, 55). Aus diesem Grund wurden ausschließlich Publikationen eingeschlossen, die den Anteil von PDGFRA-D842V-Mutationen in Bezug auf inoperable oder metastasierte GIST berichten.

Der prozentuale Anteil der PDGFRA-D842V-Mutation in Bezug auf inoperable oder metastasierte GIST, wird in der Literatur bei Debiec-Rychter et al. (Seite 3) mit 0,8 % (22) bis 6,1 % bei Wozniak et al. (Seite 5) (80) beschrieben. Die untere Spanne von 0,8 % stammt aus einer randomisierten „European Organization for Research and Treatment of Cancer“ Phase III Studie. Drei von 377 Studienteilnehmern mit fortgeschrittenen GIST unter Behandlung mit Imatinib wiesen eine PDGFRA-D842V-Mutation auf (22). Die obere Spanne von 6,1 % basiert auf dem „Polish Clinical GIST Registry“. Hier hatten 49 von 378 Studienteilnehmer metastasierte GIST zum Zeitpunkt der Diagnose, wobei 3 Patienten (6,1 %) eine PDGFRA-D842V-Mutation aufwiesen (80).

Für Patienten mit metastasierten oder inoperablen GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen – der Zielpopulation von Avapritinib – ergibt sich somit eine Spanne von 1 – 29 Neuerkrankungen in Deutschland für das Jahr 2025 (Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Berechnung der Inzidenz für Patienten mit metastasierten oder inoperablen GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, in Deutschland für das Jahr 2025

Inzidenz	untere Spanne ^a	obere Spanne ^a
inoperable oder metastasierte GIST in Deutschland 2025 + metastasierte GIST während einer Progression in Deutschland 2025^b	$91 + 72^b = 163$	$335 + 139^b = 474$
inoperable oder metastasierte GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, in Deutschland 2025	$163 \times 0,8 \%^c = \underline{1}$	$474 \times 6,1 \%^c = \underline{29}$
<p>a: Die Daten zur Inzidenz wurden mit Excel anhand von ungerundeten Zahlen berechnet. In der Tabelle werden jedoch gerundete Zahlen dargestellt (74).</p> <p>b: Summe aus metastasierter GIST bei Diagnose in Deutschland und metastasierter GIST in Deutschland während einer Progression.</p> <p>c: Der Literatur wurde entnommen, dass der Anteil an Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, zwischen 0,8 % Debiec-Rychter et al. (Seite 3) (22) und 6,1 % Wozniak et al. (Seite 5) (80) liegt.</p> <p>Quelle: Herleitung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Avapritinib - Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) (74)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Schritt 4: Anteil an Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, die in Deutschland für das Jahr 2025 einer gesetzlichen Krankenversicherung angehören.

Abschließend wurde der Anteil an Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen und in der GKV versichert sind, in Deutschland für das Jahr 2025 berechnet. Dafür wurde der Durchschnittswert aller Versicherten in der GKV im Juni 2025 vom Bundesministerium für Gesundheit (84) sowie die Angaben der aktuellen Gesamtbevölkerung (DESTATIS, Stand: 30. Juni 2025) herangezogen. Bezogen auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands von 83.491.249 Einwohnern waren, repräsentativ für das Jahr 2025, 89,4 % der Personen im Juni 2025 in einer GKV versichert (74.617.856 GKV-Versicherte). Somit ergibt sich bezogen auf die GKV-Versicherten in Deutschland für das Jahr 2025 eine Inzidenz von metastasierten und inoperablen GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, von 1 – 26 Fällen (Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Berechnung der Inzidenz von metastasierten und inoperablen GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, in Deutschland für das Jahr 2025 – GKV-Versicherte

Inzidenz	untere Spanne ^a	obere Spanne ^a
GIST in Deutschland 2025	1.083	
inoperable oder metastasierte GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, in Deutschland 2025	1	29
inoperable oder metastasierte GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, in Deutschland 2025 – <u>GKV-Versicherte</u>^b	$1 \times 89,4 \% = \underline{1}$	$29 \times 89,4 \% = \underline{26}$
<p>a: Die Daten zur Inzidenz wurden mit Excel anhand von ungerundeten Zahlen berechnet. In der Tabelle werden jedoch gerundete Zahlen dargestellt (74).</p> <p>b: Entsprechend dem Stand der Daten zum Bevölkerungsstand (30. Juni 2025) wurde der Durchschnittswert der GKV-Versicherten (74.617.856) für den Monat Juni 2025 (Seite 41) (84) angenommen. Dies entspricht 89,4 % der Einwohnerzahl Deutschlands (73).</p> <p>Quelle: Herleitung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Avapritinib - Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) (74)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Angaben zur Unsicherheit der Schätzung

Wie bereits beschrieben liegen keine epidemiologischen Registerdaten zur Inzidenz von GIST für Deutschland vor, weshalb die Herleitung der Inzidenz ausschließlich auf Literaturangaben beruht. Die Angaben in den identifizierten Publikationen variieren zum Teil deutlich. Die jährliche ‚rohe‘ Inzidenzrate von GIST in Europa beispielsweise deckt eine Spanne von 0,31 – 1,96 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr ab (7, 65), wobei für Deutschland eine altersstandardisierte Inzidenzrate von 1,1 für Frauen und 1,5 für Männer angegeben wird (69). Ebenso sind in der Literatur Angaben für den Anteil von inoperablen oder metastasierten GIST bei Diagnose von 8,4 % bis 30,9 % zu entnehmen (6, 7), während der Anteil metastasierter GIST während der Progression zwischen 9,6 % und 14,0 % liegt (63, 77). Bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST wird ein Anteil von 0,8 % bis 6,1 % für das Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation beschrieben (22, 23).

Blueprint Medicines hat im Rahmen der Dossier-Erstellung zur Nutzenbewertung von Avapritinib als Orphan Drug im Jahr 2020 eine Expertenbefragung durchgeführt, um eine Einschätzung zu erhalten, inwieweit die hauptsächlich auf Basis europäischer Literatur hergeleiteten Zahlen zur jährlichen Inzidenz auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar sind. Dieses wurde insgesamt bestätigt, mit dem Verweis auf limitierte Daten in dieser sehr seltenen Krankheit. Aufgrund des Alleinstellungsmerkmals von Avapritinib in der Therapie der Patienten mit GIST, die eine PDGFRA-D842V-Mutations aufweisen, liefern zudem die Verkaufszahlen von Avapritinib in dieser Indikation in den fünf Jahren seit Markteinführung einen Hinweis darauf, dass die Einschätzung der jährlichen Inzidenz in einer realistischen Größenordnung liegt.

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass die auf Basis von europäischen Literaturangaben hergeleitete Inzidenz von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, mit einer Spanne von 1 – 29 Neuerkrankungen in Deutschland für das Jahr 2025 einer realistischen Größenordnung entspricht. Laut Meinung der Experten beträgt die jährliche Inzidenz in Deutschland ca. 10 – 20 Patienten (69, 85). Unterschiede zwischen verschiedenen Ethnien, Geschlechtern oder anderen Gruppen wurden für Deutschland in der Literatur nicht beschrieben.

Ausgehend von der Inzidenz von Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, wird im Folgenden die Prävalenz der Patienten in der Zielpopulation ermittelt.

Herleitung der Fünf-Jahres-Prävalenz

Wie bereits beschrieben liegen keine epidemiologischen Registerdaten zur Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung für Deutschland vor. Der Nutzenbewertung von Regorafenib ist zu entnehmen, dass in der dort vom G-BA durchgeführten Recherche lediglich drei Quellen Angaben zur allgemeinen Prävalenz von GIST liefern. Die Spanne reicht von einer Prävalenz von GIST von 9,2 pro 100.000 Einwohner (47) bis 12,9 pro 100.000 Einwohner (4). Bezogen auf die Bevölkerungszahl Deutschlands entspräche das bei aktuell 83.491.249 Einwohnern (Stand: 30. Juni 2025) (73) ca. 7.681 – 10.770 prävalenten Patienten mit GIST im Jahr 2025. Die maximale Angabe von 12,9 Fälle pro 100.000 Einwohner stimmt in etwa mit den Angaben des aktuellen Orphanet-Reports mit einer geschätzten Prävalenz von 13 Fällen pro 100.000 Einwohner überein (86). Prävalenzangaben zu inoperablen oder metastasierten GIST sowie Angaben zum Anteil an Patienten mit einer PDGFRA-D842V-Mutation liegen nicht vor.

Die Herleitung der Fünf-Jahres-Prävalenz erfolgte deshalb für das vorliegende Dossier in mehreren Schritten. Zunächst wurde die Inzidenz für die Jahre 2021 bis 2025 berechnet. Anschließend wurden die geschätzten, jährlichen Überlebensraten bei Patienten unter Behandlung mit TKIs (ohne Avapritinib) auf die Ergebnisse der Inzidenz angewendet. Ausgehend vom Jahr 2021 wurde dabei eine jährliche Abnahme der Erkrankten, mit der für das jeweilige Jahr ermittelten Anzahl an Neuerkrankten summiert, um die Fünf-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2021 bis 2025 abzuschätzen. Eine detaillierte Aufführung der Berechnungen sind dem Excel-Dokument zu entnehmen (74).

Schritt 1: Berechnung der Inzidenz für die Jahre 2021 bis 2025

Die Angaben zur Gesamtbevölkerung Deutschlands für die Jahre 2021 bis 2025 beruhen auf Daten des DESTATIS (73, 87).

Die Inzidenz für inoperable und metastasierte GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, wurde für die Jahre 2021 bis 2025 anhand der oben beschriebenen Herleitung berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-13 dargestellt.

Tabelle 3-13: Inzidenz von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, für die Jahre 2020 bis 2024

Stichtag	Einwohnerzahl Deutschlands	Inzidenz inoperabler oder metastasierter GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen	
		untere Spanne	obere Spanne
31.12.2021	83.237.124 ^a	1	29
31.12.2022	83.118.501 ^a	1	29
31.12.2023	83.456.045 ^a	1	29
31.12.2024	83.577.140 ^a	1	29
30.06.2025	83.491.249 ^a	1	29

a: Die Angaben zur Gesamtbevölkerung Deutschlands für die Jahre von 2021 bis zum Juni 2025 beruhen auf Daten des DESTATIS (73, 87).
 Quelle: Herleitung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Avapritinib - Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) (74)
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Schritt 2: Überlebensrate ab dem Zeitpunkt der Behandlung mit TKIs (ohne Avapritinib)

Bei der Berechnung der Fünf-Jahres-Prävalenz muss beachtet werden, dass vor der Einführung von Avapritinib Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, aufgrund fehlender, spezifischer Therapieoptionen eine schlechte Prognose hatten (54, 55, 88).

Aus einer Studie von Blueprint Medicines konnten detaillierte Angaben zur Überlebensrate von Patienten mit lokal fortgeschrittenen, metastasierten oder rezidivierenden GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation, die mit unspezifischen TKIs behandelt wurden, entnommen werden. Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie (BLU-285-1002), in der Daten aus drei verschiedenen Krebszentren in den Vereinigten Staaten von Amerika gesammelt wurden, um den natürlichen Krankheitsverlauf von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen GIST und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation zu erheben. Eingeschlossen wurden 22 Patienten, deren Erkrankung zwischen dem 1. Januar 2000 und 01. Juli 2016 diagnostiziert wurde und die zuvor aufgrund lokal fortgeschrittener, metastasierter oder rezidivierender GIST mit einem unspezifischen TKI behandelt wurden (89).

Die Patientenpopulation der BLU-285-1002 Studie wurden an die Zielpopulation von Avapritinib angepasst (59). Dazu wurden drei von 22 Studienteilnehmern, die Imatinib nur im adjuvanten Setting erhalten hatten und bei denen eine Therapie zur Behandlung von inoperablen oder metastasierten GIST somit nicht vorlag, von der Analyse ausgeschlossen. Die Überlebensrate wurde von Beginn der Behandlung mit unspezifischen TKIs bis zum Todesereignis berechnet. Es wird hierbei angenommen, dass eine Behandlung mit TKIs mit dem Zeitpunkt der Inoperabilität oder Metastasierung der GIST-Erkrankung gleichzusetzen ist. Für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, ist die Überlebensrate unter einer Therapie mit unspezifischen TKIs in Tabelle 3-14 dargestellt.

Tabelle 3-14: Überlebensraten von Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, unter Behandlung mit unspezifischen TKIs

Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen (BLU-285-1002), unter Behandlung mit unspezifischen TKIs	
Zeit nach Start der Behandlung mit TKIs	Überlebensrate
nach 1 Jahr	0,6061
nach 2 Jahren	0,4910
nach 3 Jahren	0,1972
nach 4 Jahren	0,1604
nach 5 Jahren	0,1237
Quelle: Indirekter Vergleich für Avapritinib bei der Behandlung von GIST mit der PDGFRA-D842V-Mutation (59, 89)	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Schritt 3: Abschätzung der Fünf-Jahres-Prävalenz von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PGFRA-D842V-Mutation aufweisen

Um die Entwicklung der Fünf-Jahres-Prävalenz für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, abzuschätzen, wurden die ermittelten, jährlichen Überlebensraten unter Therapie mit unspezifischen TKIs (Tabelle 3-14) auf die Ergebnisse der Inzidenz angewendet (Tabelle 3-13).

Ausgehend vom Jahr 2021 wurde dabei eine jährliche Abnahme der Erkrankten mit der für das jeweilige Jahr ermittelten Anzahl an Neuerkrankten summiert, um die Fünf-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2025 zu berechnen (Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Berechnung der Fünf-Jahres-Prävalenz von metastasierten und inoperablen GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, für das Jahr 2025 ^a

	2021	2022	2023	2024	2025
untere Spanne					
Jahr 1	1 ^b	0,8	0,6	0,3	0,2
Jahr 2		1 ^b	0,8	0,6	0,3
Jahr 3			1 ^b	0,8	0,6
Jahr 4				1 ^b	0,8
Jahr 5					1 ^b
Fünf-Jahres-Prävalenz					3
Fünf-Jahres-Prävalenz (GKV) ^c					3
obere Spanne					
Jahr 1	29 ^b	17	14	6	5
Jahr 2		29 ^b	17	14	6
Jahr 3			29 ^b	17	14
Jahr 4				29 ^b	18
Jahr 5					29 ^b
Fünf-Jahres-Prävalenz	-	-	-	-	71
Fünf-Jahres-Prävalenz (GKV) ^c	-	-	-	-	63
<p>a: Die Daten zur Fünf-Jahres-Prävalenz wurden mit Excel anhand von ungerundeten Zahlen berechnet. In der Tabelle werden, mit Ausnahme der Anzahl der überlebenden Patienten der unteren Spanne, gerundete Zahlen dargestellt (74).</p> <p>b: Die Daten sind Tabelle 3-13 zu entnehmen. Ausgehend von diesen Angaben wurden anhand der jährlichen Überlebensrate unter Therapie mit unspezifischen TKIs (nicht Avapritinib) die Abnahme der Erkrankten in den Folgejahren berechnet.</p> <p>c: Für das Jahr 2025 wurde ein Anteil an GKV-Versicherten in Deutschland von 89,4 % angenommen (GKV-Versicherte: 74.617.856 (84); Bevölkerungsstand: 83.491.249 (73)).</p> <p>Quelle: Herleitung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Avapritinib - Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) (74)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Anhand der Berechnungen ergibt sich für die untere Spanne für das Jahr 2025 eine Fünf-Jahres-Prävalenz von drei Patienten. Für die obere Spanne wurde eine Fünf-Jahres-Prävalenz von 71 Patienten berechnet (Tabelle 3-15). Entsprechend ergibt sich für das Jahr 2025 eine Spanne von 3 bis 71 Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen.

Fünf-Jahres-Prävalenz von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, in Deutschland für das Jahr 2025 – GKV-Versicherte

Abschließend wurde der Anteil an Patienten mit metastasierten oder inoperablen GIST, die die PDGFRA-Mutation aufweisen, und in der GKV versichert sind, berechnet. Dafür wurde der Durchschnitt aller Versicherten in der GKV im Juni 2025 vom Bundesministerium für Gesundheit (84) sowie die Angaben der aktuellen Gesamtbevölkerung (DESTATIS, Stand: 30 Juni 2025) herangezogen. Mit 74.617.856 GKV-Versicherten ergibt sich, bezogen auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands von 83.491.249 Einwohnern, ein Anteil von 89,4 % GKV-Versicherten im Jahr 2025. Unter den GKV-Versicherten betrug die Fünf-Jahres-Prävalenz von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, 3 bis 63 Patienten (Tabelle 3-15).

Angaben zur Unsicherheit der Schätzung

Die Fünf-Jahres-Prävalenz von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, wurde aufgrund fehlender Daten zur Prävalenz in Deutschland ausgehend von der Inzidenz berechnet. Die auf der Basis von europäischen Literaturangaben hergeleitete jährlichen Inzidenz der Erkrankung kann als realistisch angesehen werden. Die ebenfalls zur Berechnung der Fünf-Jahres-Prävalenz herangezogenen Überlebensraten basieren auf Analysen vor Markteinführung von Avapritinib im Jahr 2020. Die daraus abgeleitete und im vorliegenden Dossier präsentierte Fünf-Jahres-Prävalenz von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, ergibt für das Jahr 2025 eine Anzahl von 3 – 71 prävalenten Patienten. Es kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, dass sich durch die Einführung von Avapritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet zukünftig Änderungen in der Anzahl prävalenter Patienten ergeben. In der Studie NAVIGATOR konnte eindrucksvoll die positive Wirkung von Avapritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet nachgewiesen werden. Der Anteil an Studienteilnehmern mit einer geschätzten Überlebenszeit von zwölf Monaten betrug 92,6 % [95 %-KI: 82,7; 100,0] (siehe Modul 4C) und ist damit deutlich höher als die vor Einführung von Avapritinib ermittelten Überlebensraten von Patienten mit GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen. Inwieweit die Therapie mit Avapritinib jedoch tatsächlich einen Einfluss auf die Fünf-Jahres-Prävalenz im Real-World-Setting haben wird und die Anzahl prävalenter Patienten steigt, bleibt fraglich, zumal laut Expertenmeinung bei inoperablen oder metastasierten GIST, und Vorliegen einer PDGFRA-D842V-Mutation von ca. 20 – 30 prävalenten Patienten auszugehen ist (85). Dieser Wert liegt im Bereich der hier im Dossier präsentierten Spanne von 3 – 71 prävalenten Patienten. Aufgrund des Alleinstellungsmerkmals von Avapritinib in der Therapie von Patienten mit GIST, die eine PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, können die Verkaufszahlen von Avapritinib in dieser Indikation in den fünf Jahren seit Markteinführung genutzt werden, um die Anzahl prävalenter Patienten einzuschätzen. Die dokumentierten Verkaufszahlen liefern einen Hinweis darauf, dass die im vorliegenden Dossier präsentierte Prävalenz in einer realistischen Größenordnung liegt. Aufgrund der ermittelten, breiten Spanne kann jedoch bei der im hier vorliegenden Dossier ermittelten Fünf-Jahres-Prävalenz für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, schlussfolgernd eine Unsicherheit nicht ausgeschlossen werden.

Unterschiede zwischen verschiedenen Ethnien, Geschlechtern oder anderen Gruppen wurden für Deutschland in der Literatur nicht beschrieben.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Avapritinib (AYVAKYT®)	3 – 71	3 – 63
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Zielpopulation von Avapritinib

In Abschnitt 3.2.3 werden die Inzidenz und die Fünf-Jahres-Prävalenz von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, für das Jahr 2025 detailliert hergeleitet und Angaben zur Unsicherheit der Schätzung gemacht.

Inzidenz

Es liegen keine epidemiologischen Registerdaten zur Inzidenz der GIST für Deutschland vor, weshalb die Herleitung der jährlichen Inzidenz ausschließlich auf Literaturangaben beruht. Die so abgeleitete Inzidenz von GIST allgemein liegt bei 1.083 Patienten in Deutschland für das Jahr 2025. Dabei treten bei 163 bis 474 Patienten inoperable oder metastasierte GIST auf. Der Anteil an inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen – was der Zielpopulation von Avapritinib entspricht – liegt laut Literaturangaben bei 1 bis 29 inzidenten Patienten für das Jahr 2025 in Deutschland. Laut Meinung der Experten beträgt die jährliche Inzidenz in Deutschland ca. 10 – 20 Patienten. Aufgrund der von Blueprint Medicines durchgeführten Expertenbefragung und im Hinblick auf die Verkaufszahlen von Avapritinib in der Indikation GIST der vergangenen fünf Jahre ist von einer realistischen Größenordnung der auf Basis von europäischen Literaturangaben hergeleiteten Inzidenz auszugehen.

Fünf-Jahres-Prävalenz

Es liegen keine epidemiologischen Registerdaten zur Prävalenz der GIST für Deutschland vor, weshalb die Herleitung der Fünf-Jahres-Prävalenz von Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, auf der Inzidenz und der Überlebensrate von Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST und Vorliegen der PDGFRA-D842V-Mutation unter Behandlung mit unspezifischen TKIs beruht. Die geschätzte Fünf-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2025 liegt bei 3 – 71 Patienten. Laut einer Expertenmeinung beträgt die Prävalenz von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, ca. 20 – 30 Patienten (85), welches in dem Bereich der hier im Dossier geschätzten Spanne der Fünf-Jahres-Prävalenz liegt. Auch im Hinblick auf die Verkaufszahlen von Avapritinib in der Indikation GIST in den vergangenen fünf Jahren, ist von einer realistischen Größenordnung der auf Basis der Inzidenz hergeleiteten Prävalenz auszugehen. Darüber hinaus liegen keine weiteren Daten vor, inwieweit die Einführung der hochwirksamen und zielgerichteten Therapie mit Avapritinib einen Einfluss auf die Prävalenz hat, sodass insgesamt betrachtet, die Berechnung und Herleitung der Prävalenz mit einer Unsicherheit behaftet ist.

Einordnung der Patientenzahlen in Bezug zu früheren Beschlüssen

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt bisher nur ein Beschluss für eine Nutzenbewertung vor. Hierbei handelt es sich um das Orphan Drug Dossier von Avapritinib mit Beschluss im Jahr 2021 (90). In dem vorangegangenen Nutzendossier wurde ebenfalls die in diesem Dossier präsentierte Freihandsuche in Medline (Pubmed) zur Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation zugrunde gelegt. In dem Orphan Drug Dossier wurden die Patientenzahlen auf Basis einer sogenannten rohen Inzidenzrate im europäischen Raum von 0,31 bis 1,96 pro 100.000 Einwohner (7, 65) berechnet. Im Rahmen der Herleitung der Patientenzahlen für das vorliegende Dossier wurde stattdessen, wie in den Tragenden Gründen zum Beschluss der Nutzenbewertung von Avapritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet als Orphan Drug vom G-BA hingewiesen (91), die altersstandardisierte Inzidenzrate von 1,1 bis 1,5 pro 100.000 Einwohner aus der Publikation von Ressing et al. 2018 berücksichtigt. In dieser Publikation werden epidemiologische Daten für Deutschland benannt. Dieses Vorgehen zur Bestimmung der Inzidenz von GIST in Deutschland wurde im Beschluss zu Ripretinib vom 16. Juni 2022 durch den G-BA erneut bestätigt (72). Dem Beschluss zum vorangegangenen Orphan Drug Dossier von Avapritinib wurde die ermittelte Patientenzahl von rund 1 bis 90 Patienten zugrunde gelegt, jedoch mit dem Hinweis, dass die Inzidenz unter Berücksichtigung der Daten von Ressing et al. aus dem Jahr 2018 im mittleren Bereich dieser Spanne zu erwarten ist. Unter Berücksichtigung der Daten von Ressing et al. 2018 zur Berechnung der Inzidenz und Herleitung der Fünf-Jahres-Prävalenz und unter Verwendung retrospektiver Daten zu Überlebensraten von Patienten mit inoperablen oder metastasierten, PDGFRA-D842V-mutationspositiven GIST unter Behandlung mit unspezifischen TKIs lässt sich für die Zielpopulation eine Anzahl von 3 bis 71 prävalenten Patienten ermitteln. Dieser Wert liegt leicht unterhalb der im vorangegangenen Nutzendossier angegebenen Spanne von 1 bis 90 prävalenten Patienten und deckt sich mit den Erwartungen des G-BA.

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

Zur Entwicklung der jährlichen Inzidenz und Prävalenz von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, innerhalb der nächsten fünf Jahre liegen keine Angaben für Deutschland in der Literatur vor. Der DGHO-Leitlinie sind jedoch Angaben zu Änderungen der Erkrankungsraten für Patienten mit GIST – unabhängig von der Mutation – zu entnehmen. Laut dieser Leitlinie haben sich die altersstandardisierten Erkrankungsraten im Zeitraum von 2003 bis 2011 mehr als verdoppelt, seitdem konnte jedoch eine Stabilisierung der Erkrankungsrate beobachtet werden. Gemäß der Leitlinie ist dieser initiale Anstieg vermutlich eher auf eine verbesserte Dokumentation und Kodierung als auf eine tatsächliche Erhöhung des Erkrankungsrisikos zurückzuführen (1).

Veränderungen im Bevölkerungsaufbau sollten bezogen auf die Veränderungen in den nächsten fünf Jahren keinen signifikanten Einfluss auf die Inzidenz und Prävalenz in der Zielpopulation haben. Es ist zudem davon auszugehen, dass fast 20 Jahre nach der Einführung der neuen Klassifizierung und Kodierung von GIST kein weiterer starker Anstieg der Erkrankungsraten in den nächsten fünf Jahren zu erwarten ist. In der DGHO-Leitlinie wird darauf hingewiesen, dass die Bestimmung des KIT-bzw. PDGFRA-Mutationsstatus bei Patienten, bei denen eine medikamentöse Therapie indiziert ist, obligater Bestandteil der Diagnostik zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist (1). Da nach Aussagen von Experten der Großteil der Patienten mit GIST in einem Sarkomzentrum behandelt und dort direkt bei Diagnosestellung der Mutationsstatus bestimmt wird, ist somit nicht davon auszugehen, dass es in den nächsten Jahren aufgrund einer erhöhten Testrate zu einer signifikanten Erhöhung der jährlichen Inzidenz bzw. der Prävalenz kommt. Die Frage, inwieweit die zielgerichtete und hochwirksame Therapie mit Avapritinib einen Einfluss auf die Prävalenz haben wird, bleibt offen. Im Hinblick auf die Expertenmeinung und die Verkaufszahlen von Avapritinib in der Indikation GIST der vergangenen fünf Jahre ist von einer gleichbleibenden, jährlichen Anzahl an behandlungsbedürftigen Patienten auszugehen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Blueprint Medicines von einer etwa gleichbleibenden jährlichen Inzidenz und Fünf-Jahres-Prävalenz in den nächsten fünf Jahren für Deutschland ausgeht. Somit ist, trotz der Veränderung der Gesamtbevölkerung Deutschlands mit keiner wesentlichen Zunahme von Patienten in der Zielpopulation zu rechnen. Die Berechnung der Fünf-Jahres-Prognose zur jährlichen Inzidenz und zur Fünf-Jahres-Prävalenz ist Tabelle 3-17 zu entnehmen.

Tabelle 3-17: Fünf-Jahresprognosen für die jährliche Inzidenz und die Fünf-Jahres-Prävalenz von GKV-Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, in Deutschland

	2025	2026	2027	2028	2029	2030
Inzidenz^a inoperabler oder metastasierter GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, in Deutschland – <u>GKV-Versicherte</u>^b	1 – 26	1 – 26	1 – 26	1 – 26	1 – 26	1 – 26
Prävalenz inoperabler oder metastasierter GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, in Deutschland – <u>GKV-Versicherte</u>^b	3 – 63	3 – 64	3 – 64	3 – 64	3 – 64	3 – 64
<p>a: Die Berechnung der Fünf-Jahres-Prognose zur Inzidenz ist Tabelle 3-12 zu entnehmen. b: Der Durchschnitt der GKV-Versicherten (74.617.856) vom Juni 2025 (84) entspricht einem Anteil von 89,4 % in der deutschen Bevölkerung (73). Quelle: Herleitung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Avapritinib - Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) (74) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Avapritinib (AYVAKYT®)	Erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen.	ein therapeutisch beträchtlicher Zusatznutzen	3 – 63
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für das zugrundeliegende Anwendungsgebiet von Avapritinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, konnte keine vergleichende Studie identifiziert werden. Es liegen daher keine geeigneten Daten vor, um einen Zusatznutzen gegenüber der zVT abzuleiten. Das Ausmaß des therapeutisch beträchtlichen Zusatznutzen wird auf Basis der Ergebnisse der pivotalen Studie NAVIGATOR bewertet (siehe Modul 4, Abschnitt 4.4).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Erstellung der Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 wurden für die Beschreibung der Erkrankung bzw. des therapeutischen Bedarfs in einer Freihandsuche relevante Publikationen identifiziert. Die Beschreibung der Zielpopulation erfolgte basierend auf den Informationen der Fachinformation von Avapritinib (3).

Eine zur Erstellung von Abschnitt 3.2.3 bis 3.2.5 aktualisierte Freihandsuche in Medline (PubMed) (Stand: 01. September 2025) ergab keine neuen Erkenntnisse hinsichtlich Inzidenzangaben in Deutschland zu GIST und zu Anteilen an Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen. Daher wurde in diesem Dossier auf die bereits im Rahmen des Orphan-Drug-Dossiers durchgeführte Freihandsuche in Medline (PubMed) (Stand: 20 Juli 2020) zurückgegriffen. Zusätzlich wurden Referenzlisten auf weitere relevante Publikationen untersucht. Um Anteile von Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST zu identifizieren, wurden die in einer Freihandsuche identifizierten Studien zur Inzidenz von GIST auf Angaben zu dem prozentualen Anteil untersucht. Zudem wurde die identifizierte Literatur aus der Regorafenib-Nutzenbewertung herangezogen.

Es wurden, wenn möglich, europäische Studien eingeschlossen, um eine Übertragung auf den deutschen Versorgungskontext zu ermöglichen. Publikationen wurden eingeschlossen, wenn Originaldaten vorlagen.

Die eingeschlossenen Referenzen sind in Tabelle 3-19, Tabelle 3-20 und Tabelle 3-21 dargestellt.

Tabelle 3-19: Eingeschlossene Studien zur Ermittlung der Inzidenz von GIST

Publikationen	Land	Identifiziert in
Goettsch et al. 2005 (62)	Niederlande	Regorafenib-Nutzenbewertung
Nilsson et al. 2005 (4)	Schweden	Regorafenib-Nutzenbewertung
Tryggvason et al. 2005 (63)	Island	Regorafenib-Nutzenbewertung
Mucciarini et al. 2007 (8)	Italien	Regorafenib-Nutzenbewertung
Rubio et al. 2007 (64)	Spanien	Regorafenib-Nutzenbewertung
Mazzola et al. 2008 (65)	Schweiz	Regorafenib-Nutzenbewertung
Brabec et al. 2009 (7)	Tschechische Republik und Slowakei	Regorafenib-Nutzenbewertung
Cassier et al. 2010 (53)	Frankreich	Regorafenib-Nutzenbewertung
Monges et al. 2010 (6)	Frankreich	Regorafenib-Nutzenbewertung
Ducimetiere et al. 2011 (66)	Frankreich	Regorafenib-Nutzenbewertung
Sandvik et al. 2011 (47)	Norwegen	Regorafenib-Nutzenbewertung
Mastrangelo et al. 2012 (67)	Italien, Frankreich	Freihandsuche
Stiller et al. 2013 (68)	Vereinigtes Königreich, Italien, Spanien	Freihandsuche
Ressing et al. 2018 (69)	Deutschland	Freihandsuche
Verschoor et al. 2018 (70)	Niederlande	Freihandsuche
van der Graaf et al. 2018 (92)	Niederlande	Freihandsuche
Cuccaro et al. 2020 (71)	Italien	Freihandsuche
Es wurden ausschließlich europäische Studien eingeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Tabelle 3-20: Eingeschlossene Studien zur Ermittlung des Anteils von inoperablen oder metastasierten GIST zum Zeitpunkt der Diagnose oder während einer Progression

Publikationen	Land	Identifiziert in
Nilsson et al. 2005 (4)	Schweden	Regorafenib-Nutzenbewertung
Tryggvason et al. 2005 (63)	Island	Regorafenib-Nutzenbewertung
Mucciarini et al. 2007 (8)	Italien	Regorafenib-Nutzenbewertung
Bertolini et al. 2008 (77)	Italien	Regorafenib-Nutzenbewertung
Mazzola et al. 2008 (65)	Schweiz	Regorafenib-Nutzenbewertung
Brabec et al. 2009 (7)	Tschechische Republik und Slowakei	Regorafenib-Nutzenbewertung
Cassier et al. 2010 (27)	Frankreich	Regorafenib-Nutzenbewertung
Monges et al. 2010 (6)	Frankreich	Regorafenib-Nutzenbewertung
Sandvik et al. 2011 (47)	Norwegen	Regorafenib-Nutzenbewertung
Alle Studien zur Inzidenz von GIST wurden auf Angaben bezüglich des Anteils an metastasierten oder inoperablen GIST durchsucht. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Tabelle 3-21: Eingeschlossene Studien zur Ermittlung des Anteils von inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen

Publikationen	Land	Identifiziert in
Debiec-Rychter et al. 2006 (22)	Europa	Freihandsuche
Steigen et al. 2007 (79)	Norwegen	Freihandsuche
Wozniak et al. 2012 (23)	Polen	Freihandsuche
Kollar et al. 2014 (81)	Vereinigtes Königreich	Freihandsuche
Osuch et al. 2014 (82)	Polen	Freihandsuche
Palomba et al. 2020 (83)	Italien	Freihandsuche
Blay et al. 2025 (78)	Frankreich	Freihandsuche
Es wurden ausschließlich europäische Studien eingeschlossen, die den Anteil der PDGFRA-D842V-Mutation in Bezug auf inoperable/metastasierte GIST beschreiben. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia-Leitlinie zu gastrointestinalen Stromatumoren [Stand: April 2024]. 2024.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Adulte Weichgewebesarkome, Langversion 1.1, AWMF-Registernummer: 032/0400OL. 2022.
3. Blueprint Medicines (Netherlands) B. V. Fachinformation AYVAKYT® 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg/300 mg Filmtabletten [Stand: April 2024]. 2024.
4. Nilsson B, Bümming 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.
5. 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.
6. Monges G, Bisot-Locard S, Blay JY, Bouvier AM, Urbietta 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Corless CL. Gastrointestinal stromal tumors: what do we know now? *Mod Pathol*. 2014;27 Suppl 1:S1-16.
11. Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(12):865-78.
12. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet* (London, England). 2013;382(9896):973-83.

13. Corless CL, Schroeder A, Griffith D, Town A, McGreevey L, Harrell P, et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol.* 2005;23(23):5357-64.
14. Downs-Kelly E, Rubin BP. Gastrointestinal stromal tumors: molecular mechanisms and targeted therapies. *Pathology research international.* 2011;2011:708596.
15. Lasota J, Miettinen M. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology.* 2008;53(3):245-66.
16. Rizzo A, Pantaleo MA, Astolfi A, Indio V, Nannini M. The Identity of PDGFRA D842V-Mutant Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST). *Cancers (Basel).* 2021;13(4).
17. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol.* 2002;33(5):459-65.
18. Wardelmann E, Hrychyk A, Merkelbach-Bruse S, Pauls K, Goldstein J, Hohenberger P, et al. Association of platelet-derived growth factor receptor alpha mutations with gastric primary site and epithelioid or mixed cell morphology in gastrointestinal stromal tumors. *The Journal of molecular diagnostics : JMD.* 2004;6(3):197-204.
19. Huss S, Pasternack H, Ihle MA, Merkelbach-Bruse S, Heitkotter 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/PDGFRA wild-type GISTs are rare events. *Human pathology.* 2017;62:206-14.
20. 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.
21. Antonescu CR. The GIST paradigm: lessons for other kinase-driven cancers. *The Journal of pathology.* 2011;223(2):251-61.
22. 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.
23. Wozniak A, Rutkowski P, Piskorz A, Ciwoniuk M, Osuch C, Bylina E, et al. Prognostic value of KIT/PDGFRA 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.
24. Kang YK, George S, Jones RL, Rutkowski P, Shen L, Mir O, et al. Avapritinib Versus Regorafenib in Locally Advanced Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumor: A Randomized, Open-Label Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2021;39(28):3128-39.

25. Indio V, Astolfi A, Tarantino G, Urbini M, Patterson J, Nannini M, et al. Integrated Molecular Characterization of Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) Harboring the Rare D842V Mutation in PDGFRA Gene. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(3):732.
26. Hirota S, Ohashi A, Nishida T, Isozaki K, Kinoshita K, Shinomura Y, et al. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor α gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology*. 2003;125(3):660-7.
27. 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 Rhone Alpes region: incidence and molecular distribution of GIST in a European region. *British journal of cancer*. 2010;103(2):165-70.
28. 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.
29. von Mehren M, Joensuu H. Gastrointestinal Stromal Tumors. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(2):136-43.
30. Antonescu CR, Besmer P, Guo T, Arkun K, Hom G, Koryotowski B, et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin Cancer Res*. 2005;11(11):4182-90.
31. 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.
32. 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.
33. Corless CL, Heinrich MC. Molecular pathobiology of gastrointestinal stromal sarcomas. *Annual review of pathology*. 2008;3:557-86.
34. Nishida T, Blay J-Y, Hirota S, Kitagawa Y, Kang Y-K. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. *Gastric Cancer*. 2016;19(1):3-14.
35. Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2010;8 Suppl 2:S1-41; quiz S2-4.

36. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics. *Polish journal of pathology : official journal of the Polish Society of Pathologists*. 2003;54(1):3-24.
37. 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.
38. Søreide K, Sandvik OM, Soreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer epidemiology*. 2016;40:39-46.
39. Scarpa M, Bertin M, Ruffolo C, Polese L, D'Amico DF, Angriman I. A systematic review on the clinical diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *Journal of surgical oncology*. 2008;98(5):384-92.
40. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Leben mit GIST. 2021 [zuletzt aktualisiert am 04.10.2021; abgerufen am 15.09.2025]; abrufbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/gist/leben-mit-gist>.
41. Fauske L, Hompland I, Lorem G, Hall KS, Bondevik H. Striving towards Normality in Daily Life: A Qualitative Study of Patients Living with Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumour in Long-Term Clinical Remission. *Sarcoma*. 2020;2020:1814394.
42. Macdonald N, Shapiro A, Bender C, Paolantonio M, Coombs J. Experiences and perspectives on the GIST patient journey. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:253-62.
43. Eichler M, Pink D, Menge F, Jakob J, Hentschel L, Richter S, et al. Quality of life of GIST patients with and without current tyrosine kinase inhibitor treatment: Cross-sectional results of a German multicentre observational study (PROSa). *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2021;30(6):e13484.
44. Poole CD, Connolly MP, Chang J, Currie CJ. Health utility of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after failure of imatinib and sunitinib: findings from GRID, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib versus placebo. *Gastric cancer: official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2015;18(3):627-34.
45. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
46. Sato K, Tanaka T, Kato N, Ishii T, Terao T, Murayama Y. Metastatic cerebellar gastrointestinal stromal tumor with obstructive hydrocephalus arising from the small intestine: a case report and review of the literature. *Case Rep Oncol Med*. 2014;2014:343178 (6 pages).
47. Sandvik OM, Soreide K, Kvaloy JT, Gudlaugsson E, Soreide JA. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumours: single-institution experience and clinical presentation over three decades. *Cancer epidemiology*. 2011;35(6):515-20.

48. Lasota J, Dansonka-Mieszkowska A, Sobin LH, Miettinen M. A great majority of GISTs with PDGFRA mutations represent gastric tumors of low or no malignant potential. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 2004;84(7):874-83.
49. Lasota J, Stachura J, Miettinen M. GISTs with PDGFRA exon 14 mutations represent subset of clinically favorable gastric tumors with epithelioid morphology. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 2006;86(1):94-100.
50. 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.
51. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report. Ayvakyt (Avapritinib). Treatment of gastrointestinal stromal tumours. EU/3/17/1889. 2020.
52. Casali PG, Blay JY, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2022;33(1):20-33.
53. Biron P, Cassier PA, Fumagalli E, Blesius A, Debiec-Rychter M, Adenis A, et al. Outcome of patients (pts) with PDGFRAD842V mutant gastrointestinal stromal tumor (GIST) treated with imatinib (IM) for advanced disease. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(15_suppl).
54. Yoo C, Ryu MH, Jo J, Park I, Ryoo BY, Kang YK. Efficacy of Imatinib in Patients with Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha-Mutated Gastrointestinal Stromal Tumors. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*. 2016;48(2):546-52.
55. 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.
56. Evans EK, Gardino AK, Kim JL, Hodous BL, Shutes A, Davis A, et al. A precision therapy against cancers driven by KIT/PDGFR mutations. *Science translational medicine*. 2017;9(414).
57. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Avapritinib (AYVAKYT®). Modul 4 A. 2020.
58. Klug LR, Kent JD, Heinrich MC. Structural and clinical consequences of activation loop mutations in class III receptor tyrosine kinases. *Pharmacology & therapeutics*. 2018;191:123-34.

59. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Report of the analysis: Indirect comparison for avapritinib in the treatment of gastrointestinal stromal tumors (GIST) with PDGFR α D842V mutation. 2020.
60. Orphanet. Gastrointestinaler Stroma-Tumor. 2025 [zuletzt aktualisiert am 24.06.2025; abgerufen am 15.09.2025]; abrufbar unter: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=10584&Disease_Disease_Search_disease_Group=GIST&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Gastrointestinal-stromal-tumor--GIST-&title=Gastrointestinal-stromal-tumor--GIST-&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=10584&Disease_Disease_Search_disease_Group=GIST&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Gastrointestinal-stromal-tumor--GIST-&title=Gastrointestinal-stromal-tumor--GIST-&search=Disease_Search_Simple).
61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Wirkstoff: Regorafenib (neues Anwendungsgebiet) nach § 2 Abs. 2 Verfo des G-BA. 2014.
62. Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, Casparie M, Herings RM, Hogendoorn PC. Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: results of a nationwide study. *Eur J Cancer*. 2005;41(18):2868-72.
63. Tryggvason G, Gislason HG, Magnusson MK, Jonasson JG. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *International journal of cancer*. 2005;117(2):289-93.
64. Rubio J, Marcos-Gragera R, Ortiz MR, Miro J, Vilardell L, Girones J, et al. Population-based incidence and survival of gastrointestinal stromal tumours (GIST) in Girona, Spain. *Eur J Cancer*. 2007;43(1):144-8.
65. Mazzola P, Spitale A, Banfi S, Mazzucchelli L, Frattini M, Bordoni A. Epidemiology and molecular biology of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a population-based study in the South of Switzerland, 1999-2005. *Histology and histopathology*. 2008;23(11):1379-86.
66. Ducimetiere F, Lurkin A, Ranchere-Vince D, Decouvelaere AV, Peoc'h M, Istier L, et al. Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. *PloS one*. 2011;6(8):e20294.
67. Mastrangelo G, Coindre JM, Ducimetiere F, Dei Tos AP, Fadda E, Blay JY, et al. Incidence of soft tissue sarcoma and beyond: a population-based prospective study in 3 European regions. *Cancer*. 2012;118(21):5339-48.
68. Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirlaque MD, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer*. 2013;49(3):684-95.
69. Ressing M, Wardelmann E, Hohenberger P, Jakob J, Kasper B, Emrich K, et al. Strengthening health data on a rare and heterogeneous disease: sarcoma incidence and histological subtypes in Germany. *BMC public health*. 2018;18(1):235.

70. Verschoor AJ, Bovee J, Overbeek LIH, Hogendoorn PCW, Gelderblom H. The incidence, mutational status, risk classification and referral pattern of gastro-intestinal stromal tumours in the Netherlands: a nationwide pathology registry (PALGA) study. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2018;472(2):221-9.
71. Cuccaro F, Burgio Lo Monaco MG, Rashid I, Bisceglia L, Caputo E, Melcarne A, et al. Population-based incidence of gastrointestinal stromal tumors in Puglia. *Tumori Journal*. 2020;0(0):0300891620931944.
72. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ripretinib. 2022.
73. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2022 - 2025. 2025 [zuletzt aktualisiert am; abgerufen am 26.09.2025]; abrufbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-basis-2022.html>.
74. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Herleitung und Prognose der Zielpopulation von Avapritinib zur Behandlung von GIST. 2025.
75. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Basisinformationen zu GIST. 2025 [zuletzt aktualisiert am 16.12.2014; abgerufen am 15.09.2025]; abrufbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/weitere-krebsarten/gist-informationen-fuer-patienten.html>.
76. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Gastrointestinale Stromatumore (GIST). 2025 [zuletzt aktualisiert am 04.10.2021; abgerufen am 15.09.2025]; abrufbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/gist>.
77. Bertolini V, Chiaravalli AM, Klersy C, Placidi C, Marchet S, Boni L, et al. Gastrointestinal stromal tumors - frequency, malignancy, and new prognostic factors: the experience of a single institution. *Pathology, research and practice*. 2008;204(4):219-33.
78. Blay JY, Devin Q, Toulmonde M, Dufresne A, Penel N, Adenis A, et al. Twenty-year survival of advanced gastrointestinal stromal tumours treated with imatinib: exploratory long-term follow-up of the BFR14 trial. *Annals of Oncology*. 2025;36(9):1035-46.
79. Steigen SE, Eide TJ, Wasag B, Lasota J, Miettinen M. Mutations in gastrointestinal stromal tumors -a population-based study from Northern Norway. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2007;115(4):289-98.
80. Rutkowski P, Bylina E, Klimczak A, Świtaj T, Falkowski S, Kroc J, et al. The outcome and predictive factors of sunitinib therapy in advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after imatinib failure - one institution study. *BMC Cancer*. 2012;12:107.

81. Kollar A, Maruzzo M, Messiou C, Cartwright E, Miah A, Martin-Liberal J, et al. Regorafenib treatment for advanced, refractory gastrointestinal stromal tumor: a report of the UK managed access program. *Clinical sarcoma research*. 2014;4:17.
82. Osuch C, Rutkowski P, Brzuszkiewicz K, Bylina E, Limon J, Siedlecki JA. The outcome of targeted therapy in advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) with non-exon 11 KIT mutations. *Polski przegląd chirurgiczny*. 2014;86(7):325-32.
83. Palomba G, Paliogiannis P, Sini MC, Colombino M, Casula M, Manca A, et al. KIT and PDGFRα mutational patterns in Sardinian patients with gastrointestinal stromal tumors. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. 2020.
84. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige, und Krankenstand. Monatswerte Januar - August 2025 Ergebnisse der GKV-Statistik KM 1. [Stand 28. August 2025]. 2025.
85. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Expertenbefragung - Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation beherbergen. 2020.
86. Orphanet. Orphanet Berichtsreihe. Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben. Prävalenzen, Inzidenzen oder Anzahl publizierter Fälle sortiert nach Krankheiten (Alphabetische Liste). Nummer 1 (Stand: Oktober 2024). 2024.
87. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021). 12421-0001: Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung. BEV-VARIANTE-02.: 2025 [zuletzt aktualisiert am; abgerufen am 01.09.2025]; abrufbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0001&bypass=true&levelindex=0&levelid=1677508395292#abreadcrumb>.
88. Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, Hollis D, Borden EC, Fletcher CD, et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5360-7.
89. Blueprint Medicines Corporation. Studienprotokoll BLU-285-1002: A Retrospective Natural History Study of Patients with PDGFRα D842 Mutant Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) Previously Treated with a Kinase Inhibitor. 2016.
90. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Avapritinib (Neues Anwendungsgebiet: indolente systemische Mastozytose (ISM)) vom 20. Juni 2024. 2024.

91. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Avapritinib (Gastrointestinale Stromatumoren) vom 15. April 2021. 2021 [zuletzt aktualisiert am; abgerufen am]; abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4102/2020-11-01_G-BA-Nutzenbewertung_Avapritinib_D-583.pdf.
92. van der Graaf WTA, Tielen R, Bonenkamp JJ, Lemmens V, Verhoeven RHA, de Wilt JHW. Nationwide trends in the incidence and outcome of patients with gastrointestinal stromal tumour in the imatinib era. The British journal of surgery. 2018;105(8):1020-7.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-28 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-22: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
zu bewertendes Arzneimittel					
Avapritinib (AYVAKYT®)	erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen (Zielpopulation)	kontinuierlich, 300 mg Avapritinib einmal täglich ^a	365	1	365
zweckmäßige Vergleichstherapie					
BSC	Zielpopulation	nicht bestimmbar, da patientenindividuell unterschiedlich			
<i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i>					
<p>a: Gemäß Fachinformation von Avapritinib zur Behandlung von GIST beträgt die empfohlene Anfangsdosis 300 mg oral einmal täglich. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. Bei gleichzeitiger Anwendung eines moderaten CYP3A-Inhibitor, muss die Avapritinib-Anfangsdosis von 300 mg auf 100 mg oral einmal täglich reduziert werden.</p> <p>Zur Behandlung von Nebenwirkungen basierend auf der Schwere und auf klinischer Manifestation kann eine Unterbrechung der Behandlung mit oder ohne Dosisreduktion erwogen werden. Die Dosis sollte auf der Grundlage der Sicherheit und Verträglichkeit wie empfohlen angepasst werden: in 100-mg-Schritten auf eine Mindestdosis von 100 mg einmal täglich (1).</p> <p>Die Angaben in der Tabelle beziehen sich ausschließlich auf die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib.</p> <p>Quelle: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten für Patienten mit GIST (2)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Zielpopulation von Avapritinib – erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen – entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

Zu bewertendes Arzneimittel***Avapritinib***

Alle Angaben zum Behandlungsmodus und der Behandlungsdauer stammen aus der Fachinformation von Avapritinib. Laut Fachinformation sollte die Behandlung mit Avapritinib fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder eine inakzeptable Toxizität auftritt (1). Die Behandlung erfolgt demnach kontinuierlich, täglich an 365 Tagen pro Patient und Jahr.

Die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib beträgt 300 mg oral einmal täglich. Zur Behandlung von Nebenwirkungen kann basierend auf der Schwere und klinische Manifestation eine Unterbrechung der Behandlung mit oder ohne Dosisreduktion erwogen werden (1). Die Dosis sollte auf der Grundlage der Sicherheit und Verträglichkeit in 100-mg-Schritten auf eine Minstdosis von 100 mg einmal täglich angepasst werden. Bei gleichzeitiger Anwendung eines moderaten Cytochrom P450 Familie 3 Unterfamilie A (CYP3A)-Inhibitor, muss die Avapritinib-Anfangsdosis von 300 mg auf 100 mg oral einmal täglich reduziert werden (1). Die Angaben in Tabelle 3-22 beziehen sich ausschließlich auf die empfohlene Anfangsdosis von 300 mg Avapritinib täglich.

Zweckmäßige Vergleichstherapie***BSC***

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

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
zu bewertendes Arzneimittel				
Avapritinib (AYVAKYT®)	erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen (Zielpopulation)	365	300 mg ^a	109.500 mg ^b
zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	Zielpopulation	nicht bestimmbar, da patientenindividuell unterschiedlich		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>a: Gemäß Fachinformation von Avapritinib zur Behandlung von GIST beträgt die empfohlene Anfangsdosis 300 mg oral einmal täglich. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. Bei gleichzeitiger Anwendung eines moderaten CYP3A-Inhibitor, muss die Avapritinib-Anfangsdosis von 300 mg auf 100 mg oral einmal täglich reduziert werden. Zur Behandlung von Nebenwirkungen basierend auf der Schwere und auf klinischer Manifestation kann eine Unterbrechung der Behandlung mit oder ohne Dosisreduktion erwogen werden. Die Dosis sollte auf der Grundlage der Sicherheit und Verträglichkeit wie empfohlen angepasst werden: in 100-mg-Schritten auf eine Mindestdosis von 100 mg einmal täglich (1).</p> <p>b: Der berechnete Jahresdurchschnittsverbrauch basiert auf die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib von 300 mg einmal täglich.</p> <p>Quelle: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten für Patienten mit GIST (2)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zu bewertendes Arzneimittel

Avapritinib

Der Jahresverbrauch von Avapritinib pro Patient wurde auf Basis der Fachinformation berechnet. Die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib beträgt 300 mg oral einmal täglich. Die Dosis sollte auf der Grundlage der Sicherheit und Verträglichkeit angepasst werden. Die Behandlung mit Avapritinib sollte fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder eine inakzeptable Toxizität auftritt (1).

Für den Jahresverbrauch pro Patient wurde die Anzahl der Behandlungstage mit der empfohlenen Dosis von 300 mg Avapritinib täglich multipliziert: $365 \times 300\text{mg} = 109.500 \text{ mg}$.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

BSC

Für die zVT BSC können keine Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch gemacht werden. Die zugrundeliegenden Kosten sind somit nicht bezifferbar.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-24 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-24: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
zu bewertendes Arzneimittel		
Avapritinib (AYVAKYT®)	20.241,35 € ^a 30 Filmtabletten (300 mg/Filmtablette) ^b	19.084,19 € (1.155,39 € ^c ; 1,77 € ^d)
zweckmäßige Vergleichstherapie		
BSC	nicht bestimmbar, da patientenindividuell unterschiedlich	
<p>a: Apothekenverkaufspreis inklusive MwSt. gemäß Lauer-Taxe® (Stand: 01. September 2025)</p> <p>b: Gemäß Fachinformation von Avapritinib zur Behandlung von GIST beträgt die empfohlene Anfangsdosis 300 mg oral einmal täglich. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. Bei gleichzeitiger Anwendung eines moderaten CYP3A-Inhibitor, muss die Avapritinib-Anfangsdosis von 300 mg auf 100 mg oral einmal täglich reduziert werden</p> <p>Zur Behandlung von Nebenwirkungen basierend auf der Schwere und auf klinischer Manifestation kann eine Unterbrechung der Behandlung mit oder ohne Dosisreduktion erwogen werden. Die Dosis sollte auf der Grundlage der Sicherheit und Verträglichkeit wie empfohlen angepasst werden: in 100-mg-Schritten auf eine Minstdosis von 100 mg einmal täglich (1).</p> <p>c: Herstellerrabatt von 7 % der Herstellerabgabepreises nach § 130a Abs. 1 SGB V</p> <p>d: Apothekenrabatt von 1,77 € nach § 130 Abs. 1 SGB V</p> <p>Quelle: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten für Patienten mit GIST (2)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Packungsgröße sowie Preis und Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels basieren auf einer Online-Abfrage in der Lauer-Taxe® (Stand: 01. September 2025).

Zu bewertendes Arzneimittel

Avapritinib

Der Apothekenabgabepreis für eine Packung Avapritinib mit 30 Filmtabletten á 300 mg beträgt 20.241,35 € (Tabelle 3-24). Aufgrund des Direktvertriebs von Avapritinib fällt kein Großhandelszuschlag an (2).

Für die Berechnung der Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurde der Apothekenabgabepreis und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V zugrunde gelegt. Der gesetzliche Apothekenabschlag beträgt nach § 130 SGB V Abs. 1 für verschreibungspflichtige Präparate 1,77 €. Hinzu kommt der gesetzliche Herstellerabschlag von 7 % für patentgeschützte, nicht festbetragsgeregelte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers auf den Herstellerabgabepreis nach § 130a SGB V Abs. 1 (Tabelle 3-24).

Nach Berücksichtigung dieser gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte betragen die Kosten für eine Packung Avapritinib mit 30 Filmtabletten á 300 mg (entspricht der empfohlenen Anfangsdosis von Avapritinib) 19.084,19 € (Tabelle 3-24). Bei der Berechnung der Kosten wurde die wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße gewählt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

BSC

Für Patienten im Anwendungsgebiet gilt die BSC als zVT. Aufgrund der patientenindividuellen Behandlung im Rahmen der BSC können keine Kosten für die zVT bestimmt werden.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
zu bewertendes Arzneimittel				
Avapritinib (AYVAKYT®)	erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen (Zielpopulation)	entfällt	entfällt	entfällt
zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	Zielpopulation	nicht bestimmbar, da patientenindividuell unterschiedlich		
Quelle: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten für Patienten mit GIST (2) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zu bewertendes Arzneimittel

Avapritinib

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

BSC

Für Patienten im Anwendungsgebiet gilt die BSC als zVT. Aufgrund der patientenindividuellen Behandlung im Rahmen der BSC können keine zusätzlichen GKV-Leistungen für die zVT bestimmt werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-25 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
entfällt	entfällt
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In der Fachinformation von Avapritinib werden keine Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemacht (1). Für Patienten im Anwendungsgebiet gilt die BSC als zVT. Aufgrund der patientenindividuellen Behandlung im Rahmen der BSC können keine zusätzlichen GKV-Leistungen für die zVT bestimmt werden.

Geben Sie in Tabelle 3-27 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-25 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-26 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
zu bewertendes Arzneimittel			
Avapritinib (AYVAKYT®)	erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen (Zielpopulation)	entfällt	entfällt
zweckmäßige Vergleichstherapie			
BSC	Zielpopulation	nicht bestimmbar, da patientenindividuell unterschiedlich	
Quelle: Fachinformation (1) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-28 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimittel -kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahresthera- piekosten pro Patient in Euro
zu bewertendes Arzneimittel					
Avapritinib (AYVAKYT®)	erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA- D842V-Mutation aufweisen (Zielpopulation)	232.190,98 €	entfällt	entfällt	232.190,98 €
zweckmäßige Vergleichstherapie					
BSC	Zielpopulation	nicht bestimmbar, da patientenindividuell unterschiedlich			
Quelle: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten für Patienten mit GIST (2) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten in Tabelle 3-28 für das zu bewertende Arzneimittel basiert auf den Daten einer Online-Abfrage in der Lauer-Taxe® (Stand: 01. September 2025). Es wurden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berücksichtigt. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde jeweils die wirtschaftlichste Packungsgröße gemäß der empfohlenen Dosis berücksichtigt. Die detaillierte Berechnung kann der Excel-Tabelle zur Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten von Avapritinib für Patienten im Anwendungsgebiet entnommen werden (2).

Zu bewertendes Arzneimittel

Avapritinib

Die Jahrestherapiekosten für Avapritinib als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, sind in Tabelle 3-28 dargestellt. Bei der zu Grunde liegenden wirtschaftlichsten Packungsgröße von 30 Filmtabletten á 300 mg pro Packung werden 12,17 Packungen pro Patient und Jahr benötigt. Die Jahrestherapiekosten betragen 232.190,98 € pro Patient. In der Fachinformation von Avapritinib werden keine Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemacht (1). Die Zielpopulation von Avapritinib entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

BSC

Für Patienten im Anwendungsgebiet gilt die BSC als zVT. Aufgrund der patientenindividuellen Behandlung im Rahmen der BSC können keine Jahrestherapiekosten für die zVT bestimmt werden.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungssituation und Patientenpräferenz

Avapritinib ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, indiziert (1). Neben Avapritinib stehen für diese Indikation derzeit keine wirksamen Arzneimittel zur Verfügung. Es ist deshalb davon auszugehen, dass aufgrund fehlender Therapiealternativen im Anwendungsgebiet von Avapritinib der Großteil an Patienten mit GIST eine Behandlung mit Avapritinib erfährt.

Laut Abschnitt 3.2.4 beträgt die geschätzte Anzahl prävalenter Patienten in der GKV innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht, 3 bis 63 Patienten.

Kontraindikationen

Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST sind bereits in einem fortgeschrittenen Stadium einer Krebserkrankung und die Erkrankung tritt häufig im fortgeschrittenen Alter auf (3). Demnach kann davon ausgegangen werden, dass einzelne Patienten aufgrund von Kontraindikationen nicht für eine Therapie mit Avapritinib in Frage kommen. Laut Fachinformation von Avapritinib wird die Therapie bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CLcr] 15 - 29 ml/min) oder einer Nierenerkrankung im Endstadium (CLcr < 15 ml/min) sowie während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen (1). Als einzige Gegenanzeige ist eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile in der Fachinformation von Avapritinib genannt (1).

Da keine Angaben zur Häufigkeit der Kontraindikationen vorliegen, kann nicht eingeschätzt werden, wie sich Kontraindikationen auf die Größe der Zielpopulation auswirken.

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Es ist davon auszugehen, dass die Versorgung mit Avapritinib ausschließlich ambulant erfolgt, da das Arzneimittel in Tablettenform durch den Patienten selbst eingenommen wird. Somit wird mit einem Anteil von 100 % im ambulanten Versorgungsbereich gerechnet.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Derzeitig steht für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, keine wirksame Therapie außer Avapritinib zur Verfügung, weshalb davon ausgegangen werden kann, dass der Großteil der Patienten in der Zielpopulation mit Avapritinib behandelt werden wird.

Da keine genauen Angaben zur Anzahl von Patienten mit Kontraindikation sowie zur Patientenrelevanz gemacht werden können, können keine genauen Angaben zur Abweichung der in Abschnitt 3.3.5 gemachten Jahrestherapiekosten gemacht werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die in Abschnitt 3.3 dargestellte Kostenberechnung basiert auf einer Online-Abfrage zum aktuellen Herstellerabgabepreis und dem Apothekenverkaufspreis von Avapritinib in der Lauer-Taxe® (Stand: 01. September 2025). Die Angaben zum Behandlungsschema und der Dosierung von Avapritinib wurden aus der Fachinformation entnommen (1).

Die Berechnungen der Kosten unter Einbezug aller gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte aus der Arzneimittelpreisverordnung wurden in Microsoft Excel durchgeführt und auf zwei Nachkommastellen gerundet (2).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Blueprint Medicines (Netherlands) B. V. Fachinformation AYVAKYT® 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg/300 mg Filmtabletten [Stand: April 2024]. 2024.
2. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten für Patienten mit GIST [Stand Lauer-Taxe: 1. September 2025]. 2025.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia-Leitlinie zu gastrointestinalen Stromatumoren [Stand: April 2024]. 2024.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen sind der Fachinformation von Avapritinib (Stand: April 2024) entnommen (1).

Anforderungen an die Diagnostik

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

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen hat, bei denen die Anwendung von Avapritinib angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.1).

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

AYVAKYT 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg und 300 mg Filmtabletten sind vier Jahre haltbar.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung bei GIST

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

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 (siehe Abschnitt 4.5).

Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen

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

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

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

Tabelle 1: Empfohlene Dosisreduktionen für AYVAKYT bei Nebenwirkungen

Dosisreduktion	GIST (Anfangsdosis 300 mg)	AdvSM (Anfangsdosis 200 mg)	ISM (Anfangsdosis 25 mg)*
Erste	200 mg einmal täglich	100 mg einmal täglich	25 mg einmal jeden zweiten Tag
Zweite	100 mg einmal täglich	50 mg einmal täglich	-
Dritte	-	25 mg einmal täglich	-
*ISM-Patienten, bei denen eine Dosisreduktion unter 25 mg einmal jeden zweiten Tag erforderlich ist, müssen die Behandlung absetzen.			

Tabelle 2: Empfohlene Dosisanpassungen für AYVAKYT bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad*	Anpassung der Dosis
Patienten mit GIST, AdvSM oder ISM		
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.

Nebenwirkung	Schweregrad*	Anpassung der Dosis
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.
*Schweregrad der Nebenwirkungen, abgestuft nach den Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) des National Cancer Institute (NCI) Version 4.03 und 5.0		
**Nebenwirkungen mit Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens (<i>Activities of Daily Living</i> , ADL) bei Nebenwirkungen Grad 2 oder höher		

Versäumte Dosen

Wenn eine Dosis Avapritinib versäumt wurde, sollte der Patient die verpasste Dosis nachholen, es sei denn, die nächste geplante Dosis erfolgt innerhalb von 8 Stunden (siehe Art der Anwendung). Wenn die Dosis nicht mindestens 8 Stunden vor der nächsten Dosis eingenommen wurde, muss diese Dosis ausgelassen werden und der Patient sollte die Behandlung mit der nächsten geplanten Dosis wieder aufnehmen.

Falls es nach der Einnahme einer Avapritinib-Dosis zu Erbrechen kommt, darf der Patient keine zusätzliche Dosis einnehmen, sondern sollte mit der nächsten geplanten Dosis fortfahren.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Für Patienten im Alter von 65 Jahren und älter wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Für Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin unterhalb der oberen Normgrenze (ONG) und Aspartat-Aminotransferase (AST) $> \text{ONG}$ oder Gesamtbilirubin über 1 bis $1,5 \times \text{ONG}$ und jegliche AST) und für Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin über $1,5$ bis $3,0 \times \text{ONG}$ und jegliche AST) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wird eine angepasste Anfangsdosis von 200 mg statt 300 mg oral einmal täglich 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 (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit leichter und moderater Nierenfunktionsstörung (CLcr 30 – 89 ml/min, mittels Cockcroft-Gault geschätzt) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Da Avapritinib für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CLcr 15 – 29 ml/min) oder Nierenerkrankung im Endstadium (CLcr <15 ml/min) nicht untersucht wurde, kann seine Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Nierenerkrankung im Endstadium nicht empfohlen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von AYVAKYT bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

AYVAKYT ist zum Einnehmen.

Die Tabletten müssen mindestens 1 Stunde vor oder mindestens 2 Stunden nach einer Mahlzeit auf nüchternen Magen eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

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

Überdosierung

Symptome

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Fällen von Überdosierung aus klinischen Studien mit Avapritinib vor. Die klinisch untersuchte maximale Dosis von Avapritinib beträgt 600 mg oral einmal täglich. Die bei dieser Dosis beobachteten Nebenwirkungen stimmten mit dem Sicherheitsprofil bei 300 oder 400 mg einmal täglich überein (siehe Abschnitt 4.8).

Behandlung

Es gibt kein bekanntes Gegenmittel für eine Avapritinib-Überdosierung. Im Fall einer vermuteten Überdosierung sollte die Gabe von Avapritinib unterbrochen werden und es sollten unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Aufgrund des großen Verteilungsvolumens von Avapritinib und der hohen Proteinbindung ist es unwahrscheinlich, dass eine Dialyse zu einer signifikanten Entfernung von Avapritinib führt.

Gegenanzeigen

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

Kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

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 gastrointestinalen Stromatumoren (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 (siehe Abschnitt 4.8).

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 Blutung

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

Vor Beginn der Behandlung mit Avapritinib sollte 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 MRT oder Computertomografie (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 (siehe Abschnitt 4.2).

Inoperable oder metastasierte GIST

Bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die Avapritinib erhielten, wurden schwerwiegende Nebenwirkungen einer intrakraniellen Blutung berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Der genaue Mechanismus ist unbekannt. Es gibt keine Erfahrungen aus klinischen Studien mit Avapritinib bei Patienten mit Hirnmetastasen.

Kognitive Auswirkungen

Bei Patienten, die Avapritinib erhalten, kann es zu kognitiven Auswirkungen wie eingeschränktem Erinnerungsvermögen, kognitiven Störungen, Verwirrheitszuständen und Enzephalopathie kommen (siehe Abschnitt 4.8). Der Mechanismus der kognitiven Auswirkungen ist nicht bekannt.

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 (siehe Abschnitt 4.2). In klinischen Studien Patienten mit GIST und AdvSM verbesserten Dosisreduktionen oder Pausierungen kognitive Auswirkungen Grad ≥ 2 im Vergleich zu keinen Maßnahmen.

Flüssigkeitsretention

Über das Auftreten einer Flüssigkeitsretention, einschließlich schwerer Fälle von lokalisertem Ödem (Gesichts-, Periorbital- oder peripheres Ödem und/oder Pleuraergüsse) oder generalisierter Ödeme wurde bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST unter Avapritinib mit einer Häufigkeitskategorie von mindestens häufig berichtet. Über andere lokalisierte Ödeme (Kehlkopf-ödem und/oder Perikardergüsse) wurde gelegentlich berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Daher wird empfohlen, Patienten mit AdvSM auf diese Nebenwirkungen hin zu untersuchen, einschließlich einer regelmäßigen Beurteilung des Gewichts und der Atemwegssymptome. Eine unerwartet schnelle Gewichtszunahme oder Atemwegssymptome, die auf eine Flüssigkeitsretention hindeuten, müssen sorgfältig untersucht werden und es sollten eine geeignete unterstützende Versorgung und therapeutische Maßnahmen, wie z. B. Diuretika, eingesetzt werden. Bei Patienten mit AdvSM und Aszites wird empfohlen, die Ursache des Aszites zu untersuchen.

QT-Intervall-Verlängerung

Eine Verlängerung des QT-Intervalls wurde bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST und AdvSM unter Avapritinib in klinischen Studien beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 und 5.1). Eine Verlängerung des QT-Intervalls kann zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien, einschließlich Torsade de pointes, führen.

Avapritinib sollte mit Vorsicht bei GIST- oder AdvSM-Patienten mit bekannter Verlängerung des QT-Intervalls oder einem bestehenden Risiko einer Verlängerung des QT-Intervalls (z. B. aufgrund von begleitenden Arzneimitteln, vorbestehender Herzerkrankung und/oder Elektrolytstörungen) eingesetzt werden. Die gleichzeitige Anwendung mit starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren sollte aufgrund des erhöhten Risikos für Nebenwirkungen, einschließlich einer Verlängerung des QT-Intervalls und verwandter Arrhythmien, vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Anweisungen zur Dosisanpassung, wenn sich eine gleichzeitige Anwendung mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren nicht vermeiden lässt.

Bei Patienten mit GIST oder AdvDM sollte eine intervallmäßige Beurteilung der QT-Zeit mittels Elektrokardiogramm (EKG) in Betracht gezogen werden, wenn Avapritinib gleichzeitig mit Arzneimitteln eingenommen wird, die das QT-Intervall verlängern können.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen waren die am häufigsten berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST und AdvSM (siehe Abschnitt 4.8). GIST- oder AdvSM-Patienten mit Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen sollten untersucht werden, um krankheitsbedingte Ursachen auszuschließen. Zur unterstützenden Versorgung bei behandlungsbedürftigen gastrointestinalen Nebenwirkungen können Arzneimittel mit antiemetischen, antidiarrhoischen oder antaziden Eigenschaften gehören.

Der Hydratationszustand von GIST- oder AdvSM-Patienten, bei denen gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten, muss genau überwacht und gemäß der klinischen Standardpraxis behandelt werden.

Laboruntersuchungen

Die Behandlung mit Avapritinib bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST und AdvSM ist mit Anämie, Neutropenie und/oder Thrombozytopenie assoziiert. Bei Patienten mit GIST oder AdvSM muss während der Behandlung mit Avapritinib regelmäßig ein großes Blutbild durchgeführt werden. Siehe auch „intrakranielle Blutungen“ in diesem Abschnitt oben und in Abschnitt 4.8.

Die Behandlung mit Avapritinib ist bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST und AdvSM mit Erhöhungen von Bilirubin und Lebertransaminasen assoziiert (siehe Abschnitt 4.8). Die Leberfunktion (Transaminasen und Bilirubin) sollte bei Patienten mit GIST oder AdvSM, die Avapritinib erhalten, regelmäßig überwacht werden.

CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren

Die gleichzeitige Verabreichung mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden, da dies die Plasmakonzentration von Avapritinib erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.2 und 4.5).

Die gleichzeitige Verabreichung mit starken CYP3A-Induktoren sollte vermieden werden, da hierdurch möglicherweise die Plasmakonzentration von Avapritinib sinkt (siehe Abschnitt 4.5).

Lichtempfindlichkeitsreaktion

Die Exposition gegenüber direktem Sonnenlicht muss wegen des mit Avapritinib verbundenen Phototoxizitätsrisikos vermieden oder minimiert werden. Die Patienten müssen angewiesen werden, Maßnahmen wie Schutzkleidung und Sonnenschutz mit hohem Lichtschutzfaktor (LSF) zu verwenden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Weitere Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen***Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen***

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darüber informiert werden, dass Avapritinib den Fetus schädigen kann (siehe Abschnitt 5.3).

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

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis 6 Wochen nach der letzten Dosis mit AYVAKYT eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis 2 Wochen nach der letzten Dosis von AYVAKYT eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Die Patientinnen müssen angewiesen werden, umgehend ihren Arzt zu kontaktieren, wenn sie während der Einnahme von AYVAKYT schwanger werden oder eine Schwangerschaft vermuten.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Avapritinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von AYVAKYT während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Wenn AYVAKYT während der Schwangerschaft verwendet wird oder wenn die Patientin während der Einnahme von AYVAKYT schwanger wird, muss die Patientin bezüglich des potenziellen Risikos für den Fetus aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Avapritinib/Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen muss während der Behandlung mit AYVAKYT und für 2 Wochen nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen zu den Auswirkungen von AYVAKYT auf die Fertilität der Patienten vor. Ausgehend von den präklinischen Daten in Tieren könnte eine Behandlung mit Avapritinib jedoch die Fruchtbarkeit von Männern und Frauen beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

AYVAKYT kann Nebenwirkungen wie z. B. kognitive Auswirkungen hervorrufen, die die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können.

Die Patienten sollten auf das Potenzial für Nebenwirkungen aufmerksam gemacht werden, die ihre Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen. Patienten, bei denen diese Nebenwirkungen auftreten, müssen besonders vorsichtig sein, wenn sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen***Wirkstoffe, die Auswirkungen auf Avapritinib haben können******Starke und moderate CYP3A-Inhibitoren***

Die gleichzeitige Verabreichung von Avapritinib mit einem starken CYP3A-Inhibitor erhöhte die Avapritinib-Plasmakonzentrationen und kann zu verstärkten Nebenwirkungen führen. Die gleichzeitige Verabreichung von Itraconazol (200 mg zweimal täglich am Tag 1, gefolgt von 200 mg einmal täglich über 13 Tage) mit einer einmaligen Dosis von 200 mg Avapritinib am Tag 4, erhöhte bei gesunden Probanden die Avapritinib- C_{\max} um das 1,4-Fache und die $AUC_{0-\infty}$ um das 4,2-Fache im Vergleich zu einer allein verabreichten Dosis von 200 mg Avapritinib.

Die gleichzeitige Anwendung von Avapritinib mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren (wie z. B. Antimykotika einschließlich Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol; bestimmte Makrolide wie Erythromycin, Clarithromycin und Telithromycin; Wirkstoffe zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus/erworbenem Immundefizienzsyndrom (HIV/AIDS) wie Cobicistat, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir und Saquinavir; sowie Conivaptan gegen Hyponatriämie und Boceprevir zur Behandlung von Hepatitis) einschließlich Grapefruit oder Grapefruitsaft sollte vermieden werden. Bei Patienten mit ISM muss die gleichzeitige Anwendung von Avapritinib mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Starke und moderate CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Verabreichung von Avapritinib mit einem starken CYP3A-Induktor verringerte die Avapritinib-Plasmakonzentrationen und kann zu einer verminderten Wirksamkeit von Avapritinib führen. Die gleichzeitige Verabreichung von Rifampicin (600 mg einmal täglich über 18 Tage) mit einer einmaligen Dosis von 400 mg Avapritinib am Tag 9 verminderte bei gesunden Probanden die Avapritinib- C_{\max} um 74 % und die $AUC_{0-\infty}$ um 92 % im Vergleich zu einer allein verabreichten Dosis von 400 mg Avapritinib.

Die gleichzeitige Verabreichung von Avapritinib mit starken und moderaten CYP3A-Induktoren (z. B. Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital, Fosphenytoin, Primidon, Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Dabrafenib, Nafcillin oder *Hypericum perforatum*, auch bekannt als Johanniskraut) sollte vermieden werden.

Auswirkung von Avapritinib auf andere Wirkstoffe

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Avapritinib ein direkter Inhibitor von CYP3A und ein zeitabhängiger Inhibitor von CYP3A ist. Daher könnte Avapritinib das Potenzial haben, die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A sind, zu erhöhen.

In-vitro-Studien haben darauf hingewiesen, dass Avapritinib ein Induktor von CYP3A ist. Daher könnte Avapritinib das Potenzial haben, die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A sind, zu vermindern. Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Avapritinib mit CYP3A-Substraten mit engem therapeutischem Index ist Vorsicht geboten, da ihre Plasmakonzentrationen verändert werden können.

Avapritinib ist *in vitro* ein Inhibitor von P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K und BSEP. Daher hat Avapritinib das Potenzial, die Konzentrationen der gleichzeitig verabreichten Substrate dieser Transporter zu verändern.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die vorliegenden Angaben sind Anhang II (B - C) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC) entnommen (2).

B. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports, PSURs)

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

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben sind Anhang II (Punkt D) der SmPC entnommen (2).

D. Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Einreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Abschnitt V („Risk Minimisation Measures“) des RMP sind in Tabelle V-1 die empfohlenen risikominimierenden Maßnahmen zusammengefasst (3). Diese Angaben sind in Tabelle 3-29 dargestellt.

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

Tabelle 3-29: EU-RMP – vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlung für die Risikominimierung	
	routinemäßige	zusätzliche
intrakranielle Blutungen (GIST und AdvSM)	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitt 2 und 4 <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Empfehlung zur Durchführung einer MRT- oder CT-Bildgebung des Gehirns, wenn der Patient klinisch relevante neurologische Anzeichen und Symptome (z. B. starke Kopfschmerzen, Sehstörungen, Schläfrigkeit oder fokale Schwäche) aufweist, ist in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4 der Packungsbeilage enthalten. Die Empfehlung zum dauerhaften Abbruch der Behandlung, wenn eine intrakranielle Blutung jeglichen Grades auftritt, ist in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation enthalten. Die Empfehlung, die Dosierung bei Patienten mit AdvSM zu unterbrechen, bis die Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$ ist, und dann mit reduzierter Dosis fortzusetzen, ist in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 enthalten. Die Empfehlung zur Unterstützung der Thrombozyten bei Patienten mit AdvSM, wenn sich die Thrombozytenzahl nicht über $50 \times 10^9/l$ erholt, ist in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 enthalten. Die Empfehlungen zur Überwachung der Thrombozytenzahl bei Patienten mit AdvSM sind in der Fachinformation in Abschnitt 4.4 enthalten. Die Empfehlung, die Behandlung vorübergehend abubrechen und den behandelnden Arzt zu kontaktieren, wenn Symptome wie starke Kopfschmerzen, Sehstörungen, starke Schläfrigkeit oder starke Schwäche auf einer Körperseite (Anzeichen von Blutungen im Gehirn) auftreten, ist in Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthalten. 	-

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlung für die Risikominimierung	
	routinemäßige	zusätzliche
	Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> eingeschränkte ärztliche Verschreibung 	
kognitive Effekte (GIST und AdvSM)	Routinemäßige Risikokommunikation: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4, 4.7 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitt 2 und 4 Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen: <ul style="list-style-type: none"> Die Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Ereignissen der Grade 1 bis 3 sind in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 enthalten. Die Empfehlung zum dauerhaften Absetzen der Therapie bei Auftreten von kognitiven Effekten des Grades 4 ist in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten. Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> eingeschränkte ärztliche Verschreibung 	-
Arzneimittel-Wechselwirkungen mit moderaten oder starken CYP3A-Inhibitoren oder Induktoren (alle Indikationen)	Routinemäßige Risikokommunikation: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4, 4.5 und 5.2 Packungsbeilage Abschnitt 2 Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen: <ul style="list-style-type: none"> Bei Patienten mit GIST und AdvSM muss die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren vermieden werden. Die gleichzeitige Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, muss die Anfangsdosis von Avapritinib von 300 mg oral QD auf 100 mg oral QD für Patienten mit GIST und von 200 mg oral QD auf 50 mg oral QD für Patienten mit AdvSM reduziert werden, wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation angegeben. Bei Patienten mit ISM muss die gleichzeitige Einnahme von starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren vermieden werden, wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation angegeben. Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen: <p>eingeschränkte ärztliche Verschreibung</p>	-
Herztoxizität, einschließlich QT-Verlängerung (alle Indikationen)	Routinemäßige Risikokommunikation: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.4, 4.8 und 5.1 Packungsbeilage Abschnitt 2 und 4 	-

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlung für die Risikominimierung	
	routinemäßige	zusätzliche
	<p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Für Patienten mit GIST und AdvSM ist die Empfehlung für QT-Intervall-Bewertungen durch Elektrokardiographie bei gleichzeitiger Einnahme von Avapritinib mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern können, in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. Für Patienten mit ISM sollte die Empfehlung für QT-Intervall-Bewertungen durch EKG in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit gleichzeitigen Faktoren, die die QT verlängern könnten (z. B. Alter, vorbestehende Herzrhythmusstörungen usw.). <p>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> eingeschränkte ärztliche Verschreibung 	
embryofötale Toxizität (alle Indikationen)	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.6 und 5.3 Packungsbeilage Abschnitt 2 <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Empfehlung für Patientinnen im gebärfähigen Alter, während der Behandlung und für 6 Wochen nach der letzten Dosis von Avapritinib und für männliche Patienten mit weiblichen Partnern im gebärfähigen Alter während der Behandlung und für 2 Wochen nach der letzten Dosis von Avapritinib, wirksame Empfängnisverhütung zu benutzen ist in Abschnitt 4.6 der Fachinformation und in Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthalten. <p>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> eingeschränkte ärztliche Verschreibung 	-
Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (alle Indikationen)	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.2 und 5.2 Packungsbeilage Abschnitt 3 <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Empfehlung für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C), die Anfangsdosis von 300 mg auf 100 mg oral QD für Patienten mit GIST, von 200 mg auf 100 mg oral QD für Patienten mit AdvSM und von 25 mg oral QD zu 25 mg jeden zweiten Tag für Patienten mit ISM ist in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten. <p>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> eingeschränkte ärztliche Verschreibung 	

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

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Informationsquelle für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 dienen die aktuelle Fachinformation von Avapritinib (1), der EU-RMP (3) und Anhang II der SmPC des Arzneimittels (2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Blueprint Medicines (Netherlands) B. V. Fachinformation AYVAKYT® 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg/300 mg Filmtabletten [Stand: April 2024]. 2024.
2. Blueprint Medicines (Netherlands) B. V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2024.
3. Blueprint Medicines Corporation. EU-Risk Management Plan for AYVAKYT (avapritinib). 2023.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-30 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-30 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-30: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Mutationsstatus	Abschnitt 4.2 „Die Patientenauswahl für die Behandlung von inoperablen oder metastasierten GIST mit der PDGFRA-D842V-Mutation <u>sollte</u> auf einer validierten Testmethode beruhen.“	ja
2	Überwachung auf hämorrhagische Nebenwirkungen	Abschnitt 4.4 „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	ja

Num-mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>inoperablen oder metastasierten GIST mit Avapritinib, wobei bei GIST-Patienten auch Leber- und Tumorableitungen auftraten (siehe Abschnitt 4.8).</p> <p>Die routinemäßige Überwachung von Patienten mit GIST oder AdvSM auf hämorrhagische Nebenwirkungen <u>muss</u> eine körperliche Untersuchung beinhalten. Das große Blutbild, einschließlich Thrombozyten, und Gerinnungs-parameter <u>müssen</u> 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 Begleit-medikamenten, die das Blutungs-risiko erhöhen, behandelt werden.“</p>	
3	zerebrale Bildgebung mittels MRT oder CT	<p>Abschnitt 4.4</p> <p>„Bei Patienten mit GIST und AdvSM, die Avapritinib erhielten, traten Nebenwirkungen in Form von intrakraniellen Blutungen auf.</p> <p>Vor Beginn der Behandlung mit Avapritinib <u>sollte</u> unabhängig von der Dosis das Risiko einer intrakraniellen Blutung bei Patienten mit möglicherweise erhöhtem Risiko sorgfältig geprüft werden. Dies gilt auch für Patienten mit einer Vorgeschichte eines Gefäßaneurysmas, einer intrakraniellen Blutung oder eines zerebrovaskulären Ereignisses innerhalb des letzten Jahres oder mit gleichzeitiger Anwendung von Antikoagulanzen oder bestehender Thrombozytopenie. 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</p>	nein

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>zerebrale Bildgebung mittels Magnetresonanztomografie (MRT) oder Computertomografie (CT) <u>kann</u> nach Ermessen des Arztes auf Grund der Schwere und der klinischen Manifestation durchgeführt werden.</p> <p>Bei Patienten mit beobachteten intrakraniellen Blutungen während der Behandlung mit Avapritinib bei jeder Indikation <u>muss</u> Avapritinib unabhängig vom Schweregrad der Blutung dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).“</p>	
4	Überwachung der kognitiven Funktionsfähigkeit	<p>Abschnitt 4.4</p> <p>„Bei Patienten, die Avapritinib erhalten, kann es zu kognitiven Auswirkungen wie eingeschränktem Erinnerungsvermögen, kognitiven Störungen, Verwirrheitszuständen und Enzephalopathie kommen (siehe Abschnitt 4.8). Der Mechanismus der kognitiven Auswirkungen ist nicht bekannt.</p> <p>Es <u>wird empfohlen</u>, 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.“</p>	nein
5	Überwachung der Flüssigkeitsretention	<p>Abschnitt 4.4</p> <p>„Über das Auftreten einer Flüssigkeitsretention, einschließlich schwerer Fälle von lokalisertem Ödem (Gesichts-, Periorbital- oder peripheres Ödem und/oder Pleuraergüsse) oder generalisierter Ödeme wurde bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST unter Avapritinib mit einer Häufigkeitskategorie von mindestens häufig berichtet. Über andere lokalisierte Ödeme (Kehlkopfödem und/oder</p>	nein

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>Perikardergüsse) wurde gelegentlich berichtet (siehe Abschnitt 4.8).</p> <p>[...]</p> <p>Daher <u>wird empfohlen</u>, Patienten mit GIST oder AdvSM auf diese Nebenwirkungen hin zu unter-suchen, einschließlich einer regelmäßigen Beurteilung des Gewichts und der Atemwegs-symptome. Eine unerwartet schnelle Gewichtszunahme oder Atemwegs-symptome, die auf eine Flüssigkeitsretention hindeuten, <u>müssen</u> sorgfältig untersucht werden und es <u>sollten</u> eine geeignete unter-stützende Versorgung und therapeutische Maßnahmen, wie z. B. Diuretika, eingesetzt werden. Bei Patienten mit GIST oder AdvSM und Aszites <u>wird empfohlen</u>, die Ursache des Aszites zu untersuchen.“</p>	
6	intervallmäßige Beurteilung der QT-Zeit mittels EKG	<p>Abschnitt 4.4</p> <p>„Eine Verlängerung des QT-Intervalls wurde bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST und AdvSM unter Avapritinib in klinischen Studien beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 und 5.1). Eine Verlängerung des QT-Intervalls kann zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien, ein-schließlich Torsade de pointes, führen.</p> <p>[...]</p> <p>Bei Patienten mit GIST oder AdvSM <u>sollte</u> eine intervallmäßige Beurteilung der QT-Zeit mittels Elektrokardiogramm (EKG) in Betracht gezogen werden, wenn Avapritinib gleichzeitig mit Arzneimitteln eingenommen wird, die das QT-Intervall verlängern können.“</p>	nein
7	Überwachung und Behandlung gastrointestinaler Nebenwirkungen	<p>Abschnitt 4.4</p> <p>„Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen waren die am häufigsten berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST und AdvSM (siehe Abschnitt 4.8).</p>	nein

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		GIST- oder AdvSM-Patienten mit Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen <u>sollten</u> untersucht werden, um krankheitsbedingte Ursachen auszuschließen. Zur unterstützenden Versorgung bei behandlungsbedürftigen gastrointestinalen Nebenwirkungen können Arzneimittel mit antiemetischen, antidiarrhoischen oder antaziden Eigenschaften gehören. Der Hydratationszustand von GIST- oder AdvSM-Patienten, bei denen gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten, muss genau überwacht und gemäß der klinischen Standardpraxis behandelt werden.“	
8	Untersuchung des Blutbildes	Abschnitt 4.4 „Die Behandlung mit Avapritinib bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST und AdvSM ist mit Anämie, Neutropenie und/oder Thrombozytopenie assoziiert. Bei Patienten mit GIST oder AdvSM <u>muss</u> während der Behandlung mit Avapritinib regelmäßig ein großes Blutbild durchgeführt werden. Siehe auch „intrakranielle Blutungen“ in diesem Abschnitt oben und in Abschnitt 4.8. Die Behandlung mit Avapritinib ist bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST und AdvSM mit Erhöhungen von Bilirubin und Lebertransaminasen assoziiert (siehe Abschnitt 4.8). Die Leberfunktion (Transaminasen und Bilirubin) <u>sollte</u> bei Patienten mit GIST oder AdvSM, die Avapritinib erhalten, regelmäßig überwacht werden.“	ja
9	Ausschluss einer Schwangerschaft	Abschnitt 4.6 „Frauen im gebärfähigen Alter <u>müssen</u> darüber informiert werden, dass Avapritinib den Fetus schädigen kann (siehe Abschnitt 5.3). Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter <u>muss</u> vor Beginn der AYVAKYT-Behandlung bestimmt werden.“	ja

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
10	Behandlung einer Überdosierung	Abschnitt 4.9 „Im Fall einer vermuteten Überdosierung <u>sollte</u> die Gabe von Avapritinib unterbrochen werden und es <u>sollten</u> unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.“	nein
Quelle: Fachinformation Avapritinib (1) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: April 2024 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-30, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-30 bei.

Es liegen keine zwingend erforderlichen Leistungen vor, die bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen einheitlichen Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen (EBM) abgebildet sind.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

EBM Stand: 4. Quartal 2025 (2).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Blueprint Medicines (Netherlands) B. V. Fachinformation AYVAKYT® 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg/300 mg Filmdabletten [Stand: April 2024]. 2024.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) [Stand: 4. Quartal 2025]. 2025.

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

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

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

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

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

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

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-31 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-31: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studien-titel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer über alle Prüf-stellen	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer an deutschen Prüf-stellen
1	NAVI-GATOR (BLU-285-1101)	Clinical Trials.gov: NCT02508 532 (1) WHO ICTRP: NCT02508 532 (2) NL-OMON504 64 (3) EUCTR 2015-001660-18-NL (3) AMIce Eudra-CT 2015-001660-18 (4)	abge-schlos-sen	nicht zutreffend	ja	(5)	28 ^b	4 ^b
2	CS3007-101 (BLU-285-1105)	Clinical Trials.gov: NCT04254 939 (6) WHO ICTRP: NCT04254 939 (7)	abge-schlos-sen	nicht zutreffend	nein	(8) ^c	28 ^b	0 ^b
Gesamt							56 ^b	4 ^b
In Prozent (%)								7 ^b
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)</p> <p>b: Im Dossier dargestellt werden ausschließlich Patienten mit GIST, die PDGFRA-D842-Mutation aufweisen und mit 300 mg Avapritinib täglich behandelt wurden.</p> <p>c: Als Quelle dient für die Studie CS3007-101 der finale Studienbericht. Die Angaben zu Patienten mit GIST, die PDGFRA-D842-Mutation aufweisen und mit 300 mg Avapritinib täglich behandelt wurden, wurden Tabelle 10 auf Seite 65 entnommen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

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

1. ClinicalTrials.gov. NCT02508532: (NAVIGATOR) Study of BLU-285 in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) and Other Relapsed and Refractory Solid Tumors. 2022 [zuletzt aktualisiert am 21.06.2022; abgerufen am 15.09.2025]; abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02508532>.
2. World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. NCT02508532: (NAVIGATOR) Study of BLU-285 in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) and Other Relapsed and Refractory Solid Tumors. 2021 [zuletzt aktualisiert am 12.07.2021; abgerufen am 15.09.2025]; abrufbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02508532>.
3. World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. NL-OMON50464: A Phase 1 Study of BLU-285 in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) and other Relapsed and Refractory Solid Tumors. 2024 [zuletzt aktualisiert am 23.04.2024; abgerufen am 15.09.2025]; abrufbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON50464>.
4. AMIce. SYNOPSIS: A Phase 1 Study of BLU-285 in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) and other Relapsed and Refractory Solid Tumors (NAVIATOR). 2025.
5. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. SAS-Auszug Rekrutierung nach Land und Prüfstelle - Indikation: GIST. 2025.
6. ClinicalTrials.gov. NCT04254939: A Study of CS3007 in Subjects With Gastrointestinal Stromal Tumor. 2023 [zuletzt aktualisiert am 27.04.2023; abgerufen am 15.09.2025]; abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04254939>.
7. World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. NCT04254939: A Study of CS3007 in Subjects With Gastrointestinal Stromal Tumor. 2023 [zuletzt aktualisiert am 08.05.2023; abgerufen am 15.09.2025]; abrufbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04254939>.
8. CStone Pharmaceuticals and Blueprint Medicines Corporation. Finaler Studienbericht CS3007-101: A Phase I/II Study of Avapritinib in Subjects with Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST). 2024.