

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Avapritinib (AYVAKYT®)

Blueprint Medicines (Germany) GmbH,
a Sanofi Company

Modul 3B

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

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-----------|
| Tabellenverzeichnis | 3 |
| Abbildungsverzeichnis | 5 |
| Abkürzungsverzeichnis | 6 |
| 3 Modul 3 – allgemeine Informationen | 12 |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 13 |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 14 |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 15 |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 | 18 |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 | 19 |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | 21 |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation | 21 |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung | 31 |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland | 36 |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation | 44 |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | 53 |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 | 55 |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 | 56 |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 63 |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer | 63 |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie | 67 |
| 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 | 75 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten | 79 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen | 82 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 | 83 |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 | 85 |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 87 |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation | 87 |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen | 97 |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels | 98 |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan | 98 |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 102 |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 | 102 |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 | 103 |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V | 104 |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 | 110 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 3.6 | Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben | 111 |
| 3.6.1. | Referenzliste für Abschnitt 3.6 | 113 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 3-1: Diagnosekriterien der WHO aus dem Jahr 2022 für die SM..... | 27 |
| Tabelle 3-2: Differentialdiagnostik der AdvSM nach erfolgter SM-Diagnose..... | 28 |
| Tabelle 3-3: Klinisch relevante Parameter der verschiedenen AdvSM-Subtypen nach WHO/ICC 2022-Klassifikation..... | 28 |
| Tabelle 3-4: Hochrechnung der Anzahl an prävalenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2021 | 39 |
| Tabelle 3-5: Hochrechnung der Anzahl an inzidenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2021 | 40 |
| Tabelle 3-6: Hochrechnung der Anzahl an inzidenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2021 (5 Jahre Vorbeobachtungszeitraum)..... | 42 |
| Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | 44 |
| Tabelle 3-8: Hochrechnung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2021 | 48 |
| Tabelle 3-9: Hochrechnung der Anzahl an Patienten mit AdvSM nach zumindest einer systemischen Therapie auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Zeitraum 2021 bis 2030..... | 51 |
| Tabelle 3-10: Hochrechnung des Anteils an GKV-versicherten Patienten mit AdvSM nach zumindest einer systemischen Therapie auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Zeitraum 2021 bis 2030..... | 52 |
| Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) | 53 |
| Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 64 |
| Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 67 |
| Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 71 |
| Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 75 |
| Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit | 77 |
| Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) | 78 |
| Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)..... | 79 |
| Tabelle 3-19: EU-RMP – vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung | 99 |
| Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind | 104 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 3-21: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet | 112 |
|---|-----|

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 3-1: Struktur des KIT-Rezeptors nach Dimerisierung durch SCF-Bindung. Die physiologische Aktivierung führt zur Signaltransduktion über drei zentrale Signalwege..... | 23 |
| Abbildung 3-2: Durch Mutation im Exon 17 (in > 95 % KIT-D816V-Mutation) kommt es zur Aktivierung der Rezeptorstruktur ohne die Bindung des physiologischen Liganden SCF und somit zu einer SCF-unabhängigen Signaltransduktion über drei zentrale Signalwege. | 24 |
| Abbildung 3-3: Symptomatik von SM-Patienten..... | 26 |
| Abbildung 3-4: Therapieschema der AdvSM | 32 |

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) |
| Akt | Proteinkinase B |
| ALAT | Alanin-Aminotransferase |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| ASH | American Society of Hematology |
| ASM | aggressive systemische Mastozytose |
| AST/ASAT | Aspartat-Aminotransferase |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| 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) |
| BCRP | Breast Cancer Resistance Protein |
| BMD | Knochenmineraldichte (Bone Mineral Density) |
| BMM | Knochenmarksmastozytose (Bone Marrow Mastocytosis) |
| BSC | Best Supportive Care |
| BSEP | Bile Salt Export Pump |
| bzw. | beziehungsweise |
| ca. | circa |
| CD117 | Typ III-Tyrosinkinase-Rezeptor KIT |
| CLcr | Kreatinin-Clearance |
| C _{max} | maximale Konzentration (Maximum Concentration) |
| CMML | chronische myelomonozytäre Leukämie |
| CT | Computertomografie |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| CTIS | Clinical Trials Information System |
| CYP3A | Cytochrom P450 Familie 3 Unterfamilie A |
| D | Asparaginsäure |
| D842V/D816V | Substitutionsmutation an Position 842/816 von Asparaginsäure zu Valin |
| DESTATIS | Statistisches Bundesamt |
| DGHO | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. |
| dl | Deziliter |
| EBM | einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EMA | Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency) |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| Erk | Extracellular Signal-Regulated Kinases |
| EU | Europäische Union |
| EURD | European Union Reference Dates |
| e. V. | eingetragener Verein |
| EZD | extrazelluläre Domäne |
| F | Phenylalanin |
| g | Gramm |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| ggf. | gegebenenfalls |
| GIST | gastrointestinale/r Stromatumor/en |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GmbH | Gesellschaft mit beschränkter Haftung |
| GPSM | Global Prognostic Score for Systemic Mastocytosis |
| H | Histidin |
| H1/H2 | Histaminrezeptor 1/2 |
| Halbs. | Halbsatz |
| Hb | Hämoglobin |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| HIV | humanes Immundefizienz-Virus |
| HR | Histaminrezeptor |
| I | Isoleucin |
| ICD-10-GM | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision, German modification |
| IFN | Interferon |
| InGef | Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin |
| IPSM | International Prognostic Scoring System for Mastocytosis |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ISM | indolente systemische Mastozytose |
| IU | Internationale Einheit (International Unit) |
| i.v. | intravenös |
| IWG-MRT-ECNM | International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment and European Competence Network on Mastocytosis |
| JAK-STAT | Janus Kinase Signal Transducer and Activator of Transcription |
| JMD | Juxtamembrandomäne |
| k | Fallzahl |
| 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 | Lichtschutzfaktor |
| M2Q | mindestens zwei Quartale |
| µg | Mikrogramm |
| µl | Mikroliter |
| MAH | Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder) |
| MAPK/Mek | Mitogen-aktivierte Proteinkinase |
| MAPS | Mayo alliance prognostic system |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| MARS | mutationsadjustierter Risiko-Score |
| MATE1 | Multidrug And Toxin Extrusion Protein 1 |
| MATE2-K | Multidrug And Toxin Extrusion Protein 2-K |
| MCAS | Mastzellaktivierungssyndrom (Mast Cell Activation Syndrome) |
| MCL | Mastzellleukämie (Mast Cell Leukemia) |
| mg | Milligramm |
| min | Minute |
| Mio. | Millionen |
| ml | Milliliter |
| mmol | Millimol |
| MRT | Magnetresonanztomografie |
| Mwst | Mehrwertsteuer |
| N | Anzahl |
| n | Analysestichprobenumfang der InGef-Forschungsdatenbank |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network |
| NCI | National Cancer Institute |
| NCT | National Clinical Trial |
| NO | Stickstoffmonoxid |
| Nr. | Nummer |
| ONG | oberen Normgrenze |
| OPS | Operationen- und Prozedurenschlüssel |
| PAF | Plättchenaktivierender Faktor |
| PDGFRA | Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha) |
| P-gp | Permeability glycoprotein |
| PI3K | Phosphoinositid-3-Kinase |
| p.o. | per os |
| PRISM | Perceptions Realities and Insights on Systemic Mastocytosis |
| PSURs | Periodic Safety Update Reports |
| QD | einmal täglich (lat.: quaque die) |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| Raf | Rapid Accelerated Fibrosarcoma Kinase |
| Ras | Rat Sarcoma Virus GTPase |
| RMP | Risikomanagement-Plan |
| S/A/R-Panel | SRSF2/Transkriptionsregulator ASXL1/Transkriptionsregulator RUNX1-Panel |
| SAS | Statistical Analysis System |
| s.c. | subkutan (Subcutaneous) |
| SCF | Stammzellfaktor (Stem Cell Factor) |
| SD | Standardabweichung (Standard Deviation) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SM | systemische Mastozytose |
| SM-AHN | systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie |
| SM-Eo/HES/CEL | systemische Mastozytose mit assoziierter/m Eosinophilie/hypereosinophilem Syndrom/chronischer eosinophiler Leukämie |
| SM-MDS | systemische Mastozytose mit assoziiertem myelodysplastischem Syndrom |
| SM-MPN | systemische Mastozytose mit assoziierter myeloproliferativer Neoplasie |
| SmPC | Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics) |
| s. o. | siehe oben |
| SRSF2 | Serin- und Argininreicher Splicingfaktor 2 |
| SSM | schwelende systemische Mastozytose |
| STROSA | Standardisierte Berichtsroutine für sekundäre Analysen (Standardized Reporting of Secondary Data Analyses) |
| SZT | Stammzelltransplantation |
| TET2 | Tet-Methylcytosin-Dioxygenase-2 |
| TK | Tyrosinkinase |
| TKI | Tyrosinkinase-Inhibitor |
| TMD | Transmembrandomäne |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| u. a. | unter anderem |
| u. U. | unter Umständen |
| V | Valin |
| v. A. | vor Allem |
| VerfO | Verfahrensordnung |
| vs. | versus |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization) |
| Y | Tyrosin |
| z. B. | zum Beispiel |
| zVT | zweckmäßige Vergleichstherapie |

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Avapritinib (AYVAKYT®) ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie (1). Bei Avapritinib handelt es sich, entsprechend der Verordnung der Europäischen Gemeinschaft (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Oktober 1999, um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug). Die Europäische Kommission erklärte Avapritinib zur Behandlung der systemischen Mastozytose (SM) am 26. Oktober 2018 (EU/3/18/2074) zu einem Orphan Drug (2). Dieser Orphan Drug Status wurde am 24. März 2022 (3) sowie am 11. Dezember 2023 erneut bestätigt (4).

Gemäß § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 11 Halbsatz (Halbs.) 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt der medizinische Zusatznutzen eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt (5, 6). Im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Avapritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet im Jahr 2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) anhand der eingereichten Unterlagen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt (7).

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V ist nach Überschreiten eines Umsatzes von 30 Mio. € innerhalb von zwölf Kalendermonaten ein Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) vorzulegen. Der G-BA hat die Blueprint Medicines (Germany) GmbH (im Folgenden Blueprint Medicines genannt) aufgrund der Überschreitung dieser Umsatzschwelle mit dem Schreiben vom 16. Juli 2025 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 ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie wird folgende zVT herangezogen:

- Midostaurin
- 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).

Für das hier vorliegende Anwendungsgebiet von Avapritinib fanden zwei Beratungsgespräche nach § 8 Absatz 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem G-BA statt (Vorgangsnummer 2021-B-116 und Vorgangsnummer 2025-B-079). Im ersten Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2021-B-116) vom 24. Juni 2021 legte der G-BA zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose (Advanced Systemic Mastocytosis, AdvSM), einschließlich ASM, SM-AHN oder MCL nach mindestens einer systemischen Therapie für Avapritinib als Monotherapie folgende zVT fest (8, 9):

- Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie

Der G-BA erläutert in seiner Begründung, dass die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet äußerst limitiert sei und aufgrund des Mangels höherwertiger Evidenz die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) herangezogen wurde. Unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen des NCCN und der Stellungnahmen der Fachgesellschaften erachtet der G-BA Midostaurin, Cladribin, Imatinib (nur für Patienten ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für Patienten mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFR Fusionsgen) sowie Best Supportive Care (BSC) in der Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer klinischen Studie als geeignete Komparatoren (8, 9). Es wird grundsätzlich davon ausgegangen, dass für die Patienten im Anwendungsgebiet eine zytoreduktive Therapie angezeigt ist. Jedoch wird darauf hingewiesen, dass neben Midostaurin kein weiterer Wirkstoff zur Behandlung der AdvSM zugelassen ist. Midostaurin wird zwar von der Leitlinie des NCCN bevorzugt empfohlen, der G-BA geht in seiner finalen Niederschrift jedoch davon aus, dass eine Therapie mit Midostaurin in der vorliegenden Therapiesituation überwiegend bereits erfolgt sei und in der Gesamtbetrachtung nach mindestens einer systemischen Therapie dann keine der voran genannten Therapieoptionen regelhaft den anderen vorzuziehen sei. Zusätzlich wird BSC vom G-BA als zVT benannt, da das Anwendungsgebiet auch Patienten umfasst, für die, aufgrund eines schlechten Allgemeinzustands, keine zytoreduktive Therapie in Betracht kommt. Als BSC werde diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von mediatorbedingten Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleiste. Symptomabhängig wurden folgende Wirkstoffe im off-label Gebrauch vom G-BA für die Behandlung der mediatorbedingten Symptome als geeignet erachtet: H1- und H2-Rezeptorantagonisten, Leukotrienantagonisten, Cromoglicinsäure, Kortikosteroide, Protonenpumpenhemmer, Omalizumab, Epinephrin, Bisphosphonate und andere Wirkstoffe. Es wird vorausgesetzt, dass auch Patienten mit zytoreduktiver Therapie eine adäquate Behandlung zur Linderung der mediatorbedingten Symptomatik erhalten (8, 9).

Im Zuge der Neubewertung von Avapritinib nach Überschreitung der 30 Mio. € Umsatzschwelle erfolgte das zweite Beratungsgespräch nach § 8 Absatz 1 AM-NutzenV (Vorgangsnummer 2025-B-079) am 28. Mai 2025 (8, 9). Im Rahmen dieses Beratungsgesprächs hat der G-BA für Avapritinib im hier vorliegenden Anwendungsgebiet die zVT wie folgt festgesetzt:

- Individualisierte Therapie unter Auswahl von:
 - Midostaurin
 - Cladribin (nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen) und
 - Imatinib (nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für mit Midostaurin vorbehandelte Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFR Fusionsgen)

Zusätzlich erwartet der G-BA, dass den Patienten beider Studienarme zusätzlich zur zytoreduktiven Therapie, sofern notwendig, eine adäquate Therapie zur Linderung der mediatorbedingten Symptome zur Verfügung steht (9).

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

Blueprint Medicines hält die im Rahmen des zweiten Beratungsgesprächs vom 28. Mai 2025 (Vorgangsnummer 2025-B-079) seitens des G-BA festgelegte zVT für nicht geeignet und begründet dies wie folgt:

Cladribin und Imatinib sind für die Behandlung der AdvSM nicht zugelassen und kommen off-label zum Einsatz. Voraussetzung für die Festsetzung einer off-label Therapie als zVT ist laut § 6 Abs. 2 AM-NutzenV, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse als Therapiestandard gilt. Dies ist der Fall, wenn die große Mehrheit der medizinischen Experten die Behandlungsmethode befürwortet und über die Zweckmäßigkeit der Therapie Konsens besteht (10). Aus Sicht von Blueprint Medicines sind diese Bedingungen nicht erfüllt.

Sowohl in ihrer Leitlinie als auch in ihrer Stellungnahme zum Beratungsverfahren hat die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) Cladribin und Imatinib nicht als Therapiestandard benannt. Vielmehr wird darauf hingewiesen, dass, neben Avapritinib, Midostaurin den Therapiestandard darstellt, sofern die Patienten in der Erstlinientherapie nicht mit Midostaurin behandelt wurden (9, 11). Die Fachgesellschaft DGHO empfiehlt in ihrer aktuellen Leitlinie zur SM eine Anwendung von Cladribin im off-label Gebrauch nur als Monotherapie zum raschen Debulking bei hoher Tumorlast, indiziert bei schwelender systemischer Mastocytose (SSM) mit Zeichen einer beginnenden ASM und bei jeder Form der AdvSM ohne rasch-progredienten Verlauf. Eine Anwendung von Cladribin zur Therapie einer AdvSM über das rasche Debulking hinaus wird von der DGHO nicht empfohlen. Bei Patienten mit AdvSM zeigt Cladribin nur ein partielles und zeitlich sehr begrenztes Ansprechen (11).

Auch in der vom G-BA herangezogenen Leitlinie des NCCN werden Cladribin und Imatinib nicht als regelmäßiger Therapiestandard empfohlen, da Einschränkungen auf spezifische Patientenpopulationen hinsichtlich der Wirksamkeit vorgenommen werden (12). Darüber hinaus wird sowohl in der Leitlinie der DGHO als auch in der Leitlinie des NCCN auf das Toxizitätsprofil von Cladribin hingewiesen (11, 12). Auch in der Fachinformation von Cladribin wird auf ein potenzielles Risiko einer Mutagenese sowie Karzinogenese verwiesen (13, 14). Verschiedene Registerdatenanalysen, auch aus Deutschland, zeigen, dass Cladribin in der Versorgungsrealität der SM nur einen geringen Stellenwert aufweist (11, 15).

Imatinib wird ausschließlich bei Patienten mit AdvSM ohne KIT-D816V-Mutation oder mit unbekanntem Mutationsstatus angewendet. Es ist davon auszugehen, dass der Anteil an Patienten mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sehr gering ist, da dieser als Nebenkriterium der Diagnosekriterien der WHO gelistet ist und somit regulär im Rahmen der Diagnostik bestimmt wird (11, 12). Über 90 % der Patienten mit SM weisen eine KIT-D816V-Mutation auf und kommen folglich für eine Behandlung mit Imatinib nicht in Frage (11).

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

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

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

Die Informationen zum Orphan Drug Status wurden der „Public Summary of Opinion on Orphan Designation“ entnommen (2). Der Orphan Drug Status wurde am 24. März 2022 (3) sowie am 11. Dezember 2023 erneut bestätigt (4). Die Informationen zur ersten Nutzenbewertung von Avapritinib im Anwendungsgebiet wurden auf der Internetseite des G-BA recherchiert (7). Die Angaben zur Vorlage eines Dossiers zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber einer zVT wurden der Aufforderung durch den G-BA entnommen (16).

Informationen zum Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV mit dem G-BA sowie die Angaben zur zVT beruhen auf der finalen Niederschrift und den dazugehörigen „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ für die Beratungsgespräche mit der Vorgangsnummer 2021-B-116 (8) sowie der Vorgangsnummer 2025-B-079 (9).

Informationen zum aktuellen Therapiestandard wurden den aktuell gültigen Leitlinien der DGHO (11) und des NCCN (12) sowie den entsprechenden Fachinformationen (13, 14) entnommen.

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

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Blueprint Medicines (Netherlands) B. V. Fachinformation AYVAKYT® 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg/300 mg Filmtabletten [Stand: April 2024]. 2024.
2. European Medicines Agency (EMA). Public Summary of opinion on orphan designation. Avapritinib for the treatment of mastocytosis. 2018.
3. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report. Ayvakyt (Avapritinib). Treatment of mastocytosis. EU/3/18/2074. 2022.
4. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report. Ayvakyt (Avapritinib). Treatment of mastocytosis. EU/3/18/2074. 2023.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Mai 2025 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 21.10.2025 B1 in Kraft getreten am 22. Oktober 2025. 2025.
6. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung.: 2025 [abgerufen am 15.09.2025]; abrufbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/sgeb_5/_35a.html.
7. 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 (Neues Anwendungsgebiet: systemische Mastozytose, nach mind. 1 Vorthherapie) vom 15. September 2022. 2022.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2021-B-116, Avapritinib zur Behandlung der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose. 2021.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2025-B-079, Avapritinib zur Behandlung der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose. 2025.

10. Bundessozialgericht (BSG). BSG Urteil v. 13.12.2005 - B 1 KR 21/04 R. 2005.
11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V. Onkopedia-Leitlinie zur systemischen Mastozytose [Stand: Januar 2024]. 2024.
12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Systemic Mastocytosis (Version 1.2025) [Stand: Februar 2025]. 2025.
13. Lipomed GmbH. Fachinformation LITAK 2mg/ml Injektionslösung [Stand: Dezember 2024]. 2024.
14. Atnahs Pharma Niederlande B.V. Fachinformation Leustatin 10 mg/10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: März 2025]. 2025.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Midostaurin (Neubewertung Orphan > 30 Mio: systemische Mastozytose) vom 02. Mai 2024. 2024.
16. 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.

Systemische Mastozytose (SM)

Die SM ist eine seltene und heterogene Erkrankung, die sich durch eine klonale Expansion und Anhäufung von neoplastischen, atypisch spindelförmigen Mastzellen im Knochenmark, in der Haut oder in verschiedenen Organen wie der Leber, der Milz, den Lymphknoten oder dem Darm auszeichnet (1). Bei mindestens 90 % der Patienten ist eine KIT-D816-Mutation (davon > 95 % KIT-D816V) nachweisbar (1). Die KIT-D816-Mutation führt im Krankheitsgeschehen zu einer dauerhaften Rezeptoraktivierung und dadurch zu einer Hyperaktivierung und Proliferation der Mastzellen. Mastzellen sind langlebige, gewebeständige Zellen des Immunsystems, welche in allen vaskulären Organen, häufig in Nähe zu Blutgefäßen oder Nervenfasern, zu finden sind. Sie werden im Knochenmark gebildet und migrieren als unreife Vorläuferzellen in verschiedene Körperregionen, wo sie sich erst im Zielorgan vollständig ausdifferenzieren. Die Hauptaufgabe der Mastzellen sind neben der passiven Effektorwirkung von allergischen Reaktionen auch die Verstärkung der angeborenen und erworbenen Immunantwort gegenüber fremden Pathogenen oder Allergenen (2). Durch Pathogene und Allergene kommt es bei Patienten mit SM zu einer unkontrollierten Ausschüttung der Mastzell-Mediatoren (wie Histamin, Heparin, Prostaglandinen, Leukotrienen, Zytokinen und Proteasen) (3, 4), welche im Umkehrschluss verantwortlich für die Entstehung der typischen, wiederkehrenden Symptome wie Urtikaria, Pruritus, Übelkeit, Diarrhoe oder Hypotonie sind und bis hin zu lebensbedrohlichen Zuständen wie einem anaphylaktischen Schock führen können (1).

Die SM wird, entsprechend der Klinik und des Verlaufs, unterteilt in die AdvSM und die nicht-fortgeschrittene SM (non-AdvSM). Des Weiteren wird bei der AdvSM, welche die zugrundeliegende Erkrankung des vorliegenden Modul 3B darstellt, zwischen ASM, SM-AHN und MCL unterschieden. Zur non-AdvSM wiederum werden die indolente SM (ISM), die SSM und die Knochenmarksmastozytose (Bone Marrow Mastocytosis, BMM) gezählt (1).

Die AdvSM ist organinvasiv und die Prognose für die betroffenen Patienten sehr ungünstig. Die non-AdvSM dagegen ist weniger organinvasiv und geht meist mit einer normalen oder nur gering verminderten Lebenserwartung einher (5-7). Avapritinib ist zur Behandlung von Patienten mit AdvSM, die mindestens eine vorangegangene systemische Therapie erhalten haben, und zur Behandlung von Patienten mit ISM, sowie über die Indikation der SM hinaus zur Behandlung inoperabler oder metastasierter gastrointestinaler Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen, zugelassen (8).

Fortgeschrittene systemische Mastozytose (AdvSM)

Die AdvSM ist eine sehr seltene und schwere Erkrankung, mit einer Inzidenz von 0,04 – 0,09 pro 100.000 Einwohner und einer Prävalenz von 0,33 – 0,7 pro 100.000 Einwohner (9). Die Erkrankung manifestiert sich in der Regel zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen (10). Die am häufigsten vorkommende Variante der AdvSM ist die SM-AHN, die einen Anteil von über 80 % der Fälle ausmacht (1).

Ursachen und Pathogenese

Mastzellen exprimieren auf ihrer Oberfläche in hohem Maß den Typ III-Tyrosinkinase-Rezeptor KIT (CD117), welcher eine entscheidende Rolle für die Differenzierung und Proliferation der Mastzellen hat (11). KIT ist ein Transmembranprotein, bestehend aus fünf Immunoglobulin-ähnlichen Schleifen in der extrazellulären Domäne (EZD), einer Ligandenbindungsstelle (Stammzellfaktor (SCF) für KIT), einer Dimerisierungsstelle sowie einer Transmembrandomäne (TMD). Intrazellulär besteht der Rezeptor aus einer Juxtamembrandomäne (JMD) und einer zweiteiligen Kinasedomäne (Tyrosinkinase (TK)1 und TK2), für die Signaltransduktion. Die TK1 (Exon 13 und 14) beinhaltet eine Adenosintriphosphat (ATP)-Bindetasche (Abbildung 3-1) (12, 13). Bei mindestens 90 % der SM-Patienten kommt es zu einer KIT-D816-Mutation (davon > 95 % KIT-D816V) im Exon 17, welches einen Teil der Aktivierungsschleife innerhalb der TK2 kodiert. Bei weniger als 5 % der Patienten treten unter anderem die Mutationen D816Y, D816H oder D816F im Exon 17 sowie die Mutationen D815K, F522C, V560G und D820G auf (1). Zusätzlich sind bei einer AdvSM weitere somatische Mutationen nachweisbar, die beispielsweise die Gene Tet-Methylcytosine-Dioxygenase-2 (TET2) sowie Serin- und Argininreicher Splicingfaktor 2 (SRSF2) oder die Transkriptionsregulatoren ASXL1 und RUNX1 betreffen (auch S/A/R-Panel genannt). Mutationen des S/A/R-Panels haben einen erheblichen Einfluss auf den Phänotyp der AdvSM, das Therapieansprechen, die Progression und die Prognose des Patienten (1).

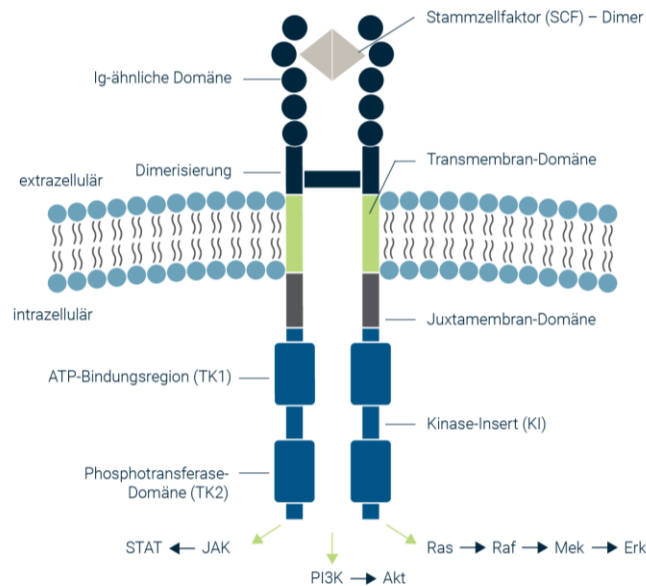


Abbildung 3-1: Struktur des KIT-Rezeptors nach Dimerisierung durch SCF-Bindung.
Die physiologische Aktivierung führt zur Signaltransduktion über drei zentrale Signalwege.

Quelle: modifiziert nach Gilreath et al. 2019 (14)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Der natürliche aktivierende Ligand der KIT ist der SCF, ein Zytokin, welches zu den hämatopoetischen Wachstumsfaktoren zählt. Die Aktivierung des als Monomer auf Zellen vorliegenden KIT-Rezeptors erfolgt über eine SCF-vermittelte Homodimerisierung, welche nachfolgend zur ATP-vermittelten Autophosphorylierung von verschiedenen, an der Außenseite der Kinasedomäne lokalisierten Tyrosingruppen führt (Abbildung 3-1) (15, 16). Die Autophosphorylierung bewirkt die Aktivierung mehrerer, nachgeschalteter Signalwege, einschließlich des Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK)-, des Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)- und des Janus Kinase Signal Transducer and Activator of Transcription- (JAK-STAT) Signalwegs. Die Signalwege induzieren die Zellproliferation, das Zellwachstum, die Migration, das Zellüberleben, die Zellentwicklung und die Zytokinproduktion der Mastzellen (11).

Die KIT-D816V-Mutation führt in der überwiegenden Mehrheit der Fälle von SM zu einer ligandenunabhängigen konstitutiven KIT-Aktivierung (Abbildung 3-2) und damit zu einer klonalen Expansion und Akkumulation im Gewebe sowie zu einer unkontrollierten Aktivierung der Mastzellen (17) und damit zu der im Folgenden beschriebenen Symptomatik der Erkrankung.

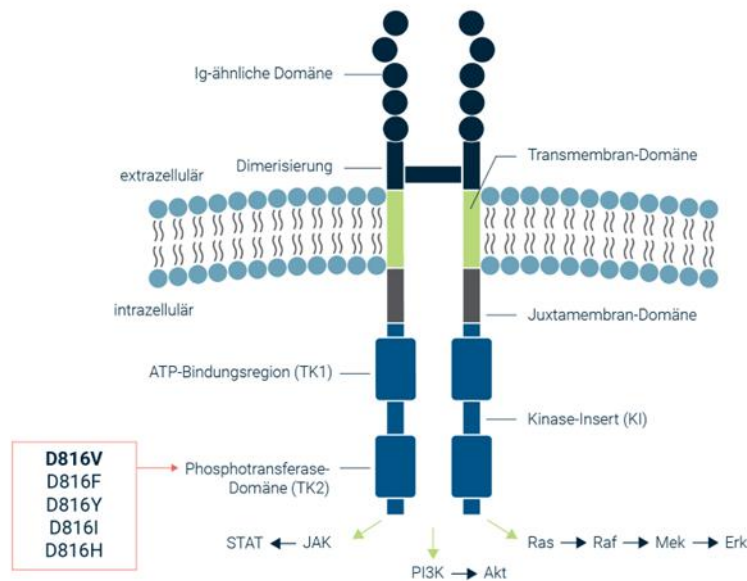


Abbildung 3-2: Durch Mutation im Exon 17 (in > 95 % KIT-D816V-Mutation) kommt es zur Aktivierung der Rezeptorstruktur ohne die Bindung des physiologischen Liganden SCF und somit zu einer SCF-unabhängigen Signaltransduktion über drei zentrale Signalwege.

Quelle: modifiziert nach Gilreath et al. 2019 (14).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Symptomatik und Einfluss auf die Lebensqualität

Im Vordergrund der Erkrankung steht bei der AdvSM die durch die KIT-D816V-Mutation ausgelöste, verstärkte Organinfiltration der Mastzellen. Damit verbunden sind eine krankhafte Organomegalie (sogenanntes B-Finding) und Organdysfunktion (sogenanntes C-Finding) bis hin zur Organdestruktion, welches zusammen gesehen ursächlich für die stark verkürzte Überlebenszeit der Patienten ist. Ohne eine zielgerichtete Therapie liegt die mediane Überlebenszeit von Patienten mit AdvSM zwischen 0,2 und 5,7 Jahren, je nach AdvSM-Subtyp (6, 18). So beträgt für Patienten mit ASM die mediane Überlebenszeit 3,4 – 5,7 Jahre, mit SM-AHN 2,0 – 2,9 Jahre und mit MCL nur 0,2 – 1,9 Jahre (6, 18).

Je nachdem, welche Organe durch die Erkrankung beeinträchtigt sind, können verschiedene Symptomatiken bei den Patienten auftreten. Ist das Knochenmark betroffen, werden bei den Patienten Zytopenien wie Anämien, Thrombozytopenien und Neutropenien beobachtet (1). Weiterhin kann es bei den Patienten zu einer Vergrößerung der Milz (Splenomegalie) mit oder ohne Hypersplenismus oder einer Vergrößerung der Leber (Hepatomegalie) mit oder ohne Erhöhung der Leberwerte (v. a. alkalischen Phosphatase, u. U. Bilirubin, selten Alanin-Aminotransferase (ALAT) und Aspartat-Aminotransferase (ASAT)) kommen (1). Eine Hepatomegalie kann bei ca. der Hälfte der ASM-Patienten beobachtet werden (19). Bei krankhaften Veränderungen der Leber kann ein Aszites oder eine Hypoalbuminämie auftreten (1). Ist der Gastrointestinaltrakt betroffen, wird bei Patienten ebenfalls häufig eine Hypoalbuminämie beobachtet, oft gepaart mit einer gestörten Resorption von Nahrungsbestandteilen im Gastrointestinaltrakt (Malabsorption), Gewichtsverlust, Magengeschwüren (Ulcus ventriculi) oder in selteneren Fällen Darmperforationen (1, 14). Bei einigen Patienten werden zudem Schwellungen der Lymphknoten (Lymphadenopathien) beobachtet (1, 14). Weiterhin treten bei einer Knochenbeteiligung häufig Osteosklerosen und, wenn auch seltener, Osteopenien oder Osteoporosen sowie sehr selten große Osteolysen mit pathologischen Frakturen auf (1). Bei diesen klinischen Erscheinungsbildern spielt teilweise auch die Freisetzung von Mastzell-Mediatoren eine Rolle.

Ebenfalls durch die Freisetzung von Mastzell-Mediatoren hervorgerufen, treten bei Patienten mit einer AdvSM unter Umständen schwere Symptome auf, die mit einer stark eingeschränkten Lebensqualität einhergehen (siehe Abbildung 3-3). Dazu zählen insbesondere die charakteristischen Hautläsionen, Pruritus, starkes Erröten bei emotionalem oder körperlichem Stress sowie Urtikaria (1, 14). Durch das permanente Jucken der Haut und Rötungen fühlen sich die Patienten oft unwohl. Sie berichten außerdem, dass Rötungen, Hitze und Brennen der Haut oft den Beginn schwerer Mastzell-Aktivierungsattacken darstellen und somit Angst bei den Patienten auslösen (20, 21). Durch die Mediatorfreisetzung kann es zu lebensbedrohlichen, anaphylaktischen Reaktionen mit Kreislaufschock bis hin zum Herzstillstand kommen. Der Trigger für die Mediatorfreisetzung lässt sich dabei nicht pauschal definieren. Minimale Einflüsse wie Temperaturschwankungen, körperliche Übungen oder emotionaler Stress können bereits Auslöser der Symptome sein. Auch einige Nahrungsmittel sind als Auslöser schwerer, vasomotorischer Reaktionen, bis hin zur Anaphylaxie beschrieben (14). In der Perceptions Realities and Insights on Systemic Mastocytosis (PRISM)-Studie berichteten AdvSM-Patienten am häufigsten von Anaphylaxien, die durch Stress, Medikamente oder Partikel in der Luft ausgelöst wurden (22).

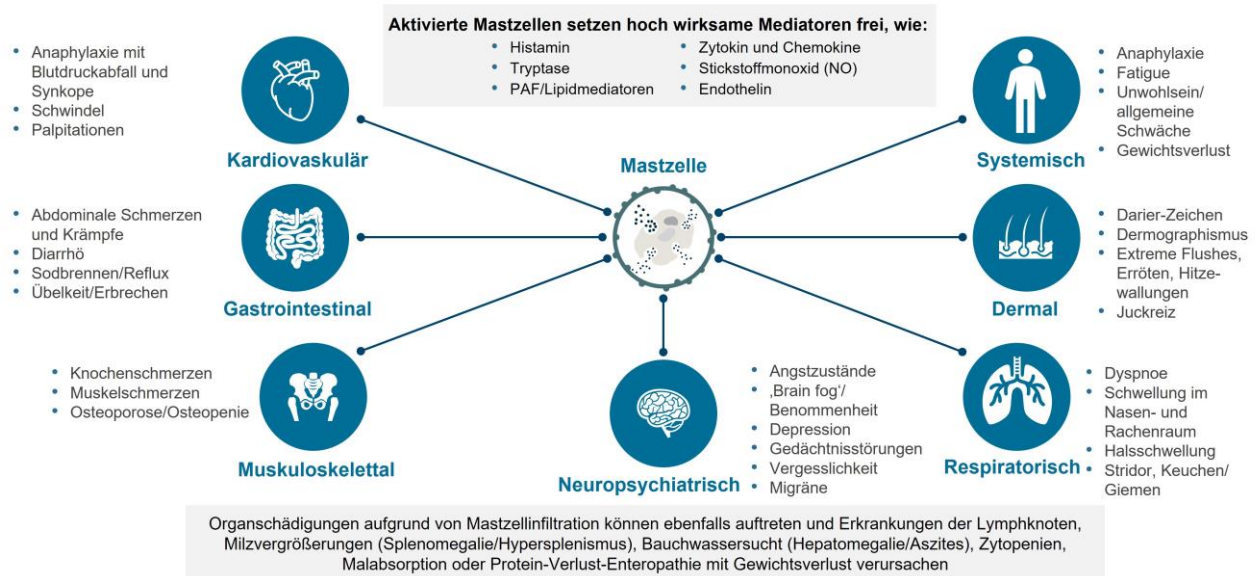


Abbildung 3-3: Symptomatik von SM-Patienten

Quelle: Blueprint Medicines interne Abbildung verändert nach: Theoharides et al. 2015 (23), Jennings et al. 2018 (20), Amin et al. 2012 (24), Gülen et al. 2016 (25), Buonomo et al. 2022 (26)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Neben der Anaphylaxie können weitere kardiovaskuläre Symptome wie synkopale Ereignisse, Schwindel, Bewusstlosigkeit, Palpitation und Tachykardien auftreten (1, 14). Aber auch respiratorische Symptome wie Schwellungen des Nasen-Rachenraums, Schwellungen des Kehlkopfes, Atemnot und Stridor werden bei einigen Patienten beobachtet. Einige Medikamente, die eigentlich der Symptombehandlung dienen, können zu einer verstärkten Histamin-Ausschüttung der mutierten Mastzellen führen und damit die Symptome der AdvSM verstärken (1, 14). In Einzelfällen kann das sogenannte Mastzellaktivierungssyndrom (Mast Cell Activation Syndrome, MCAS) auftreten, welches ebenfalls zu lebensbedrohlichen Zuständen wie einem Kreislaufschock bis hin zum Herzkreislaufstillstand führen kann (1). Die Angst eine lebensbedrohliche Attacke zu erleiden und die Unvorhersehbarkeit des Auftretens der Symptome führen zu einer starken psychischen Belastung der Patienten (20).

Neben der Symptomatik der Haut leiden die Patienten durch die Freisetzung von Mastzell-Mediatoren zusätzlich unter zahlreichen gastrointestinalen Symptomen. Dabei sind insbesondere Diarrhoe, abdominale Schmerzen, abdominale Krämpfe, Übelkeit und Erbrechen sowie Sodbrennen zu beobachten (1, 14). Zusätzlich leiden die Patienten häufig unter Nahrungsmittelunverträglichkeiten, vor allem nach dem Verzehr von histaminhaltigen Lebensmitteln (1). Die gastrointestinalen Symptome können das alltägliche Leben der Patienten stark beeinträchtigen (20). Generell berichten Patienten mit SM, dass sie sich aufgrund ihrer Erkrankung nicht gerne an öffentlichen Orten aufhalten und das Gefühl haben, in der Öffentlichkeit beobachtet zu werden (20).

Auch allgemeine Schwäche, Fatigue und Energiemangel sowie Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit und Schlafstörungen sowie Depressionen können bei der AdvSM auftreten (1, 20). Mit der genannten Symptomatik geht eine stark verringerte Leistungsfähigkeit der Patienten einher, was wiederum einen negativen Einfluss auf soziale Aktivitäten und den Arbeitsalltag der Patienten hat und bei einigen Patienten bis hin zur Arbeitsunfähigkeit führen kann. In Selbsthilfegruppentreffen berichten Patienten mit SM, dass sie als Folge der kognitiven Probleme befürchten, von anderen als inkompetent angesehen zu werden, was bei einem Großteil der Patienten zu einem erheblichen Verlust an Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen und sogar zu Depressionen führen kann (20).

Darüber hinaus leiden AdvSM-Betroffene teils an mäßigen bis extremen/schweren Angstzuständen und mehr als die Hälfte der AdvSM-Patienten gab an, generell (Zukunfts-) Ängste zu haben und nervös zu sein (20). Eine Befragung von AdvSM-Patienten mit verschiedenen validierten Fragebögen im Rahmen der PRISM-Studie ergab, dass diese eine verminderte physische und mentale Lebensqualität im Vergleich zum Bevölkerungsdurchschnitt aufweisen (22).

Da es sich bei der AdvSM um eine sehr seltene Erkrankung mit einem heterogenen Erscheinungsbild handelt, erfolgt die Diagnosestellung oft verzögert und es stehen kaum wirksame Therapien zur Verfügung (1). Patienten berichten von der Angst, eine unwirksame Behandlung zu erhalten und/oder eine Progression der Erkrankung zu erleiden, und nicht zuletzt von der Angst vor dem Tod (20).

Diagnose und Subtypeneinteilung

Die Diagnose der SM erfolgt anhand der Weltgesundheitsorganisation (WHO)-Kriterien und den ICC-Guidelines aus dem Jahr 2022, wobei zwischen den in Tabelle 3-1 dargestellten Haupt- und Nebenkriterien unterschieden wird.

Tabelle 3-1: Diagnosekriterien der WHO aus dem Jahr 2022 für die SM

| Kriterium | Definition |
|--|---|
| Hauptkriterium | <ul style="list-style-type: none"> Histologischer Nachweis multifokaler, kompakter Infiltrate aus Mastzellen (≥ 15) im Knochenmark oder einem anderen extrakutanen Organ |
| Nebenkriterium | <ul style="list-style-type: none"> Nachweis atypischer spindelförmiger Mastzellen (≥ 25 % aller Mastzellen): histologisch im Knochenmark oder anderen extrakutanen Organen bzw. zytologisch im Knochenmark-Ausstrich Nachweis einer KIT-Punktmutation (v. a. D816V) im peripheren Blut, Knochenmark oder anderen extrakutanen Organen Nachweis der Oberflächenmarker CD2, CD30 und/oder CD25 auf Mastzellen im peripheren Blut, Knochenmark oder anderen extrakutanen Organen Serum-Tryptase-Spiegel persistierend $> 20 \mu\text{g/l}$ (gilt nicht bei Vorliegen einer AHN, ggf. Ausschluss einer hereditären Alpha-Tryptasämie) |
| <p>Quelle: adaptiert nach der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (Onkopedia-Leitlinie) 2024 (1)</p> <p>Die verwendeten Abkürzungen werden in Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | |

Von den in Tabelle 3-1 aufgeführten Haupt- und Nebenkriterien müssen zur Diagnosestellung der SM folgende Kriterien erfüllt sein (1, 27):

- ein Hauptkriterium und mindestens eines der vier Nebenkriterien oder
- drei unabhängige Nebenkriterien

Nach einer erfolgten SM-Diagnose lassen sich die einzelnen Subtypen der AdvSM anhand der in Tabelle 3-2 angegebenen Kriterien diagnostizieren.

Tabelle 3-2: Differentialdiagnostik der AdvSM nach erfolgter SM-Diagnose

| Subtyp | Diagnostisches Kriterium |
|--|---|
| SM-AHN | <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis < 20 % unreife atypische Mastzellen in Knochenmarkbiopsie • AHN-Kriterien zutreffend |
| ASM | <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis < 20 % unreife atypische Mastzellen in Knochenmarkbiopsie • AHN-Kriterien nicht zutreffend • Mindestens ein C-Finding |
| MCL | <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis \geq 20 % unreife atypische Mastzellen in Knochenmarkbiopsie |
| Quelle: modifiziert nach Pardanani et al. 2023 (19). Die verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

Die Subtypen der AdvSM weisen individuelle Charakteristika bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von Organinfiltration und C-Findings sowie der Schwere der Knochenmarksinfiltration der Mastzellen auf. Tabelle 3-3 liefert einen Überblick über die klinisch relevanten Parameter der drei Subtypen der AdvSM nach der Einteilung anhand der WHO/ICC 2022-Klassifikation.

Tabelle 3-3: Klinisch relevante Parameter der verschiedenen AdvSM-Subtypen nach WHO/ICC 2022-Klassifikation

| Subtyp | Parameter |
|--------|---|
| ASM | <p>Ausgeprägte Organinfiltration durch Mastzellen mit einem daraus resultierenden Organschaden (C-Finding), bis hin zur Organdestruktion. Mindestens eines der folgenden C-Findings muss vorliegen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zytopenie(n): Neutrophile < 1 x 10⁹/μl, Hb < 10 g/dl und/oder Thrombozyten < 100 x 10⁹/μl • Hepatopathie: Aszites mit erhöhten Leberenzymen mit/ohne Hepatomegalie oder Leberzirrhose mit/ohne portale Hypertension • Palpable Splenomegalie mit symptomatischem Hypersplenismus • Malabsorption mit Hypalbuminämie und signifikantem Gewichtsverlust • Lebensbedrohlicher Organschaden in anderen Organsystemen, der durch lokale Mastzell-Infiltration verursacht wird • Skelettale Läsionen: Große Osteolysen mit pathologischen Frakturen (sehr selten) |

| Subtyp | Parameter |
|--|---|
| SM-AHN (AM-AHN, SM-AMN) | <ul style="list-style-type: none"> • > 80 % der AdvSM-Patienten • In > 90 – 95 % der Fälle myeloischen Ursprungs, die häufigsten Vertreter sind SM-MDS/MPN, SM-CMML und SM-AML, seltener SM-Eo/HES/CEL • Bei jedem Patienten muss sowohl die SM-Komponente (ASM, MCL) als auch die AHN-Komponente nach aktuellen WHO-Kriterien diagnostiziert werden • Das Vorliegen von C-Findings ist nicht obligat, aber klinisch häufig zu beobachten • Viele Patienten entwickeln im Verlauf eine sekundäre MCL oder AML |
| MCL | <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis von ≥ 20 % Mastzellen im Knochenmarkausstrich außerhalb der Bröckel • Kann von einer AHN begleitet sein • Das Vorliegen von C-Findings ist nicht obligat, aber klinisch häufig zu finden. Bei Nachweis eines C-Findings wird eine akute MCL, ohne C-Findings eine chronische MCL diagnostiziert • Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer (Progression aus anderen Subtypen) MCL • Unterscheidung zwischen aleukämischer (häufig) und leukämischer (selten) MCL • ASM in Transformation (ASM-t): Zumeist liegt der Anteil der Mastzellen bei ASM unter 5%. Liegt der Anteil an Mastzellen zwischen 5 % und 19 % spricht man von einer ASM-t, welche häufig in MCL transformiert |
| Quelle: adaptiert nach der Leitlinie der DGHO 2024 (1) Die verwendeten Abkürzungen werden in Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

Prognostische Faktoren

Bei der AdvSM sind Faktoren bekannt, die einen negativen Einfluss auf die Prognose der Patienten haben. So korrelieren zusätzliche somatische Mutationen per se sowie insbesondere die Anzahl der Mutationen in Genen wie TET2 und den Genen des sogenannten S/A/R-Panels (SRSF2, ASXL1, RUNX1), welche bei bis zu 60 – 80 % aller AdvSM-Patienten identifiziert werden können, mit einer besonders aggressiven Erkrankung sowie einer reduzierten Überlebenswahrscheinlichkeit (1). Als spezieller prognostischer Indikator für den Einfluss der Mutationslast auf das Überleben der Patienten wurde der validierte, fünf-parametrische mutationsadjustierte Risiko-Score (MARS) entwickelt. Darin zusammengefasst hat, neben der S/A/R-Mutationslast, auch das Alter der Patienten (> 60 Jahre) sowie eine Anämie mit einem Hämoglobin-Wert von < 10 g/dl und Thrombozytopenien (Thrombozytenzahl < $10^{10}/l$) einen Einfluss auf den Risiko-Score. Anhand des MARS lassen sich die Patienten in drei Risikogruppen einteilen. Hierbei gilt, dass sich bei mehr als einer S/A/R-Mutation der MARS erhöht und die Prognose der Erkrankung signifikant verschlechtert (28). Neben dem MARS stehen noch drei weitere, als gleichwertig zu erachtende, molekular stratifizierte Scores zur Prognoseabschätzung zur Verfügung (1): Das International Prognostic Scoring System for Mastocytosis (IPSM) (6), das Mayo Alliance Prognostic System (MAPS) (29) und der Global Prognostic Score for Systemic Mastocytosis (GPSM) (30).

Neben zusätzlichen Mutationen gilt die Knochenmineraldichte (Bone Mineral Density, BMD) als ein weiterer prognostischer Faktor. Eine erhöhte BMD korreliert bei Patienten mit AdvSM eng mit einer verstärkten Mastzellinfiltration des Knochenmarks, einem höheren Serum-Tryptase-Spiegel sowie erhöhten Werten der alkalinen Phosphatase. Dabei sind besonders ältere Patienten von einer erhöhten BMD betroffen. Patienten mit erhöhter BMD haben eine verkürzte Lebenserwartung im Vergleich zu Patienten mit normaler BMD (31).

Auch die Subtypen der AdvSM unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Prognose. Generell ist bei einer AdvSM von einer schlechten Prognose auszugehen, die sich in der stark verringerten Lebenserwartung (s. o.) widerspiegelt (6, 18). Zudem besteht, insbesondere bei Patienten mit SM-AHN, eine starke Abhängigkeit zwischen einer sehr ungünstigen Prognose und einer Begleitneoplasie (z. B. chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML) oder myelodysplastisches Syndrom) und/oder zusätzliche zytogenetische Aberrationen, wie Monosomien oder ein komplexer Karyotyp (1, 32).

Charakterisierung der Zielpopulation

Avapritinib ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit ASM, SM-AHN, oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie indiziert (8).

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 AdvSM-Patienten

Die AdvSM ist eine sehr seltene und, unbehandelt, tödlich verlaufende Erkrankung. Bei mindestens 90 % der Patienten liegt eine KIT-D816-Mutation (davon > 95 % KIT-D816V) der Erkrankung zugrunde (1). Gekennzeichnet ist die Erkrankung durch eine pathologische Anhäufung neoplastischer Mastzellen in verschiedenen Organen, was zu Organschäden und damit verbundenen schweren Symptomen und Funktionsstörungen führt. Zu den Hauptsymptomen der AdvSM zählen, je nach betroffenem Organ, unter anderem Zytopenien (Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie), Splenomegalie bzw. Hepatomegalie, gastrointestinale Symptome wie Malabsorption und Gewichtsverlust sowie eine Lymphadenopathie und Knochenveränderungen wie Osteosklerose. Zusätzlich treten bisweilen auch durch die Freisetzung von Mastzell-Mediatoren hervorgerufene, schwere Symptome auf. Dazu zählen insbesondere Erkrankungen der Haut (Pruritus, Urtikaria), gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Diarrhoe) und mitunter lebensbedrohliche anaphylaktische Ereignisse, die die Lebensqualität der Patienten weiter stark einschränken (1, 20). Ohne wirksame Therapie gegen die AdvSM kommt es aufgrund der Schwere der Erkrankung innerhalb weniger Monate oder Jahre zum Tod der Patienten. Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit AdvSM liegt ohne Behandlung zwischen 0,2 und 5,7 Jahren, je nach AdvSM-Subtyp (6, 18).

Die therapeutischen Optionen zur Behandlung der AdvSM sind stark limitiert. Mit Ausnahme der allogenen Stammzell-Transplantation (SZT) ist die AdvSM nicht kurativ behandelbar. Grundsätzlich sollte die Therapie in einem Schwerpunktzentrum geplant und, wenn möglich, auch durchgeführt werden. Laut der Leitlinie der DGHO kommen als therapeutische Maßnahmen bei Patienten mit AdvSM eine Basistherapie (Histaminrezeptor (HR)1-/HR2-Blocker, Bisphosphonate, Vitamin D) mit individualisierter Erweiterung sowie eine zielgerichtete Therapie mit KIT-Inhibitoren, mit oder ohne nachfolgende SZT, in Frage (Abbildung 3-4) (1).

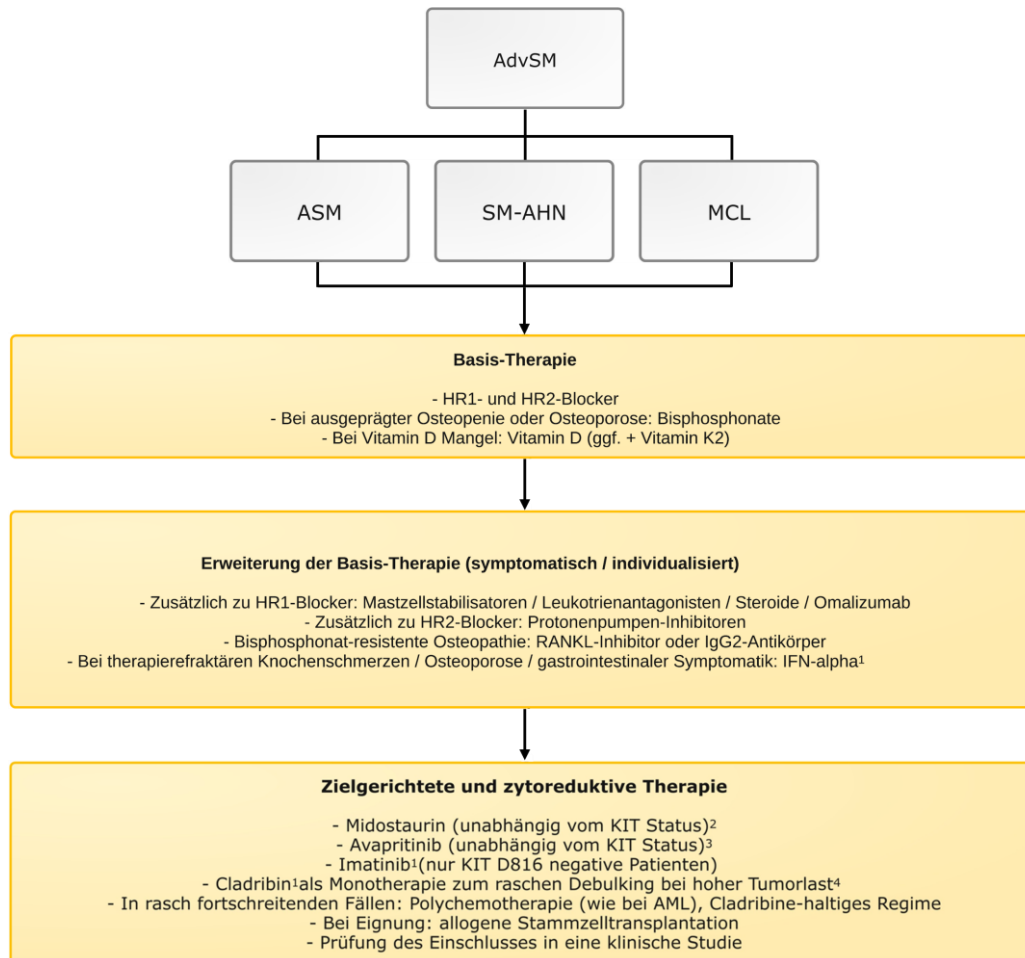


Abbildung 3-4: Therapieschema der AdvSM

1: nur off label

2: insbesondere bei hoher KIT D816V Mutationslast, z. B. $\geq 5-10\%$ im peripheren Blut und Nachweis einer AdvSM sollte Midostaurin im Therapiemanagement (ggf. additiv) berücksichtigt werden.

3: zugelassen nach einer systemischen Vortherapie bei der AdvSM in einer Startdosis von 200 mg/tgl.

4: weitere konventionelle Therapiemöglichkeiten zur Zytoreduktion:

Hydroxyurea, Interferon-alpha (off-label) u. a.

Quelle: adaptiert von der Leitlinie der DGHO 2024 (1)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Neben Avapritinib, das im Jahr 2022 als Monotherapie zur Behandlung der AdvSM nach mindestens einer systemischen Vortherapie zugelassen wurde, ist zur Therapie der AdvSM bisher der KIT-Inhibitor Midostaurin das einzig zugelassene Arzneimittel (1, 33, 34). Weitere Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Imatinib, Nilotinib und Dasatinib, die off-label zur Anwendung kommen, sind nur bei KIT-Wildtyp und ausgewählten KIT-Mutationen potenziell wirksam, nicht aber bei der überwiegend krankheitsauslösenden D816V-Mutation (1). Zudem ist die entsprechende Evidenzlage schwach (1, 14).

Es stehen verschiedene konventionelle zytoreduktive Therapien (off-label) zur Verfügung. Hydroxyurea kommt zur palliativen Behandlung der refraktären, nicht transplantablen AdvSM zum Einsatz, bewirkt allerdings keine langanhaltenden Remissionen (1). Ein kleiner Anteil an Patienten kann von einer off-label Behandlung mit Interferon (IFN)-alpha in Kombination mit Glukokortikosteroiden profitieren, insbesondere wenn ein Aszites im Vordergrund steht oder bei langsam fortschreitender ASM mit überwiegendem Leber- und/oder Gastrointestinaltraktbefall (1, 35, 36). Die Behandlung kann allerdings erhebliche Nebenwirkungen hervorrufen und kommt seit der Verfügbarkeit von Midostaurin und Avapritinib nur noch selten zum Einsatz (1).

Eine off-label Behandlung mit Cladribin kann bei beginnender ASM und jeder Form der AdvSM ohne rasch-progredienten Verlauf in Betracht gezogen werden. Cladribin wird als Nukleosid-Analogon zum raschen Debulking bei hoher Tumorlast oder als Teil einer Polychemotherapie eingesetzt (1). Es zeigt sich jedoch bei nur 50 % der Patienten mit AdvSM eine nachgewiesene Wirksamkeit mit zudem meist partiellem und zeitlich begrenztem Ansprechen und keine komplette Remission, sodass seit der Verfügbarkeit von Midostaurin der Stellenwert von Cladribin zur Behandlung der AdvSM eher nachrangig ist (1). Die sinkende Bedeutung von Cladribin im deutschen Versorgungskontext bestätigen auch Auswertungen auf Basis des Deutschen Registers für Erkrankungen der Eosinophilen und Mastzellen, die im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens von Midostaurin im Jahr 2023 in der Stellungnahme und der mündlichen Anhörung herangezogen wurden (37). Diese Daten wurden auch auf dem American Society of Hematology (ASH)-Kongress 2024 präsentiert (38).

Für zytoreduktive Behandlungsoptionen (Cladribin, IFN-alpha), die zur Behandlung der AdvSM ohne Zulassung eingesetzt werden, liegen nur wenige und nicht-randomisierte Studien mit kleiner Fallzahl zur Wirksamkeit und Sicherheit vor (1, 14). Patienten mit AdvSM zeigten unter Behandlung mit IFN-alpha (35) und Cladribin (39) keine vollständige Remission. Ein partielles Ansprechen erreichten ca. ein Drittel der Patienten (insgesamt 13 analysierte SM-Patienten unter IFN-alpha (35) und neun analysierte AdvSM-Patienten unter Cladribin (39)), wobei dieses Ansprechen oft nur von kurzer Dauer war. Obwohl die Therapien häufig eine Verbesserung der durch Organschäden ausgelösten Symptome bewirkten, blieb die Mastzell-Belastung im Knochenmark durch die zytoreduktive Therapie oft unverändert und erhöhte Serum-Tryptase-Werte konnten weiterhin festgestellt werden (14).

Zytoreduktive Therapien können zudem mit teils schweren Nebenwirkungen einhergehen. Im Falle von IFN-alpha traten in der Studie bei einem Drittel der Patienten Depressionen sowie andere unerwünschte Wirkungen auf (14, 35). Bei annähernd der Hälfte der mit Cladribin behandelten Patienten traten in der Studie eine Neutropenie des Grades III/IV und bei 80 % eine anhaltende Lymphopenie auf (14). Seit der Verfügbarkeit von Avapritinib und Midostaurin spielt die Behandlung mit Cladribin und IFN-alpha nur noch eine untergeordnete Rolle (1).

Bei rasch fortschreitender oder therapierefraktärer ASM und MCL ist eine intensive Polychemotherapie, ggf. mit zusätzlicher Midostaurin- oder Avapritinib-Therapie, indiziert, der eine allogene SZT nachgeschaltet werden kann (1). Die SZT stellt die einzige nicht-medikamentöse Behandlungsform dar, deren Effektivität zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund fehlender prospektiver Studien nicht abschließend beurteilt werden kann. Bei jungen und fitten Patienten sollte dennoch nach einem passenden Spender gesucht und diese Therapieoption in Betracht gezogen werden (1).

In der Leitlinie des NCCN wird ein zur Leitlinie der DGHO ähnliches Therapieregime empfohlen. Auch hier wird als bevorzugte Behandlung, neben der Aufnahme in eine klinische Studie, die Gabe von Avapritinib (bei einer Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9/l$) oder von Midostaurin angesehen. Weitere Behandlungsempfehlungen gemäß NCCN sind die Gabe von Cladribin, wenn ein rasches Deblking erforderlich ist, Peginterferon alfa-2a mit/ohne Prednison und Imatinib. Imatinib wird von der NCCN, ähnlich der Leitlinie der DGHO, ausschließlich bei ASM-Patienten mit negativem oder unbekanntem KIT-D816V-Mutationsstatus, gut ausdifferenzierter SM oder Eosinophilie mit FIP1L1:PDGFRA Genfusion empfohlen (40). Im Rahmen der mündlichen Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 VerO des G-BA zum Wirkstoff Midostaurin wurde von Vertretern der DGHO bestätigt, dass seit der molekulargenetischen Bestimmung des KIT-D816V-Mutationsstatus, eine Behandlung mit Imatinib im Versorgungsalltag der AdvSM obsolet ist (41). Bei einem adäquaten Ansprechen auf eine der genannten Therapien sollte die Behandlung fortgesetzt werden und/oder eine allogene SZT in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten mit SM-AHN wird zunächst beurteilt, ob die SM-Komponente oder die AHN-Komponente eine unmittelbarere Behandlung erfordert (40). Laut der NCCN-Leitlinie sollten Trigger der Mastzellaktivierung vermieden und anaphylaktische Symptome mit Epinephrin behandelt werden (40).

Das einzige vor Einführung von Avapritinib zur Behandlung der AdvSM zugelassene Arzneimittel ist der Multikinase-Inhibitor Midostaurin (1). Midostaurin ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL (34). In der Zulassungsstudie konnte unter Behandlung mit Midostaurin ein Gesamtansprechen nach den modifizierten Valent-Kriterien bei ca. 60 % der Patienten erreicht werden, wobei bei keinem Patienten eine komplette Remission beobachtet werden konnte (42). Eine post-hoc-Analyse nach den International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment and European Competence Network on Mastocytosis (IWG-MRT-ECNM)-Kriterien zeigte unter Behandlung mit Midostaurin ein Gesamtansprechen von ca. 30 %. Eine vollständige Remission wurde nur bei einem Patienten (< 1 %) verzeichnet (43).

Die Reduktion der KIT-D816V-Mutationslast $\geq 25\%$ war in den Studien zu Midostaurin in einer multivariaten Analyse der einzige statistisch signifikante Prädiktor für ein verbessertes Überleben der Studienteilnehmer. Jedoch erreichten ungefähr 40 % der Studienteilnehmer (11 von 28 Studienteilnehmer) keine konsistente Reduktion der KIT-D816V-Mutationslast (44). Das mediane Gesamtüberleben liegt laut der Fachinformation von Midostaurin für alle AdvSM-Patienten bei 26,8 Monaten [95 %-KI: 17,6; 34,7], für ASM bei 51,1 Monaten [95 %-KI: 28,7; n. e.], für SM-AHN bei 20,7 Monaten [95 %-KI: 16,3; 33,9] und für MCL bei 9,4 Monaten [95 %-KI: 7,5; n. e.] (34). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse in der Zulassungsstudie von Midostaurin waren Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe. Weiterhin traten Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie auf. Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Behandlung waren ein Fortschreiten der Erkrankung (33 %) und unerwünschte Ereignisse (22 %) (42). Somit wirkt Midostaurin als Multikinase-Inhibitor nicht hoch-selektiv gegen die KIT-D816V-Mutante, weshalb das Ansprechen auf die Therapie häufig nur partiell und/oder nicht nachhaltig ist.

Für Patienten, die kein Ansprechen auf Midostaurin zeigen oder für die eine Behandlung mit Midostaurin nicht infrage kommt, standen bis zur Zulassung von Avapritinib keine weiteren, zielgerichteten Behandlungsmöglichkeiten in Deutschland zur Verfügung. Zudem sehen die behandelnden Ärzte aufgrund der Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen unter Behandlung mit Midostaurin einen hohen Bedarf an Therapiealternativen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es sich bei der AdvSM um eine Erkrankung mit schwerwiegenden Symptomen handelt, die ohne wirksame Behandlung innerhalb weniger Monate oder Jahre zum Tod der Patienten führt. Hinzu kommt, dass die Erkrankung aufgrund der Vielzahl an körperlichen und psychischen Symptomen, mit großen Einschränkungen der Lebensqualität der Patienten verbunden ist. Vor Zulassung von Avapritinib stand neben Midostaurin kein zugelassenes Arzneimittel in Deutschland zur Therapie der AdvSM zur Verfügung. Aus den genannten Punkten ergibt sich ein ungedeckter therapeutischer Bedarf an selektiv auf die KIT-D816V-Mutation abzielenden Therapieoptionen, insbesondere bei Patienten mit bereits vorangegangenen, systemischen Therapien.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Avapritinib

Avapritinib ist ein hoch-selektiver und potenter Typ-I-TK-Inhibitor (TKI) mit Aktivität gegen KIT-Exon-17-Mutationen, einschließlich der häufigsten Mutation D816V. Die KIT-D816V-Mutation führt zu einer konstitutiven, ligandenunabhängigen Dimerisierung und Aktivierung des Mastzell-Rezeptors. Im Gegensatz zu vielen anderen KIT-Inhibitoren, die auf die inaktive Konformation von KIT abzielen, kann Avapritinib an die aktive Konformation der Tyrosinkinase KIT, die durch die D816V-Mutation ausgelöst wird, binden. Avapritinib besetzt die ATP-Bindungsstelle des KIT-Rezeptors, ohne die benachbarte hydrophobe Tasche zu beeinträchtigen (14, 45). Durch die Inhibition der Tyrosinkinase KIT auf den Mastzellen wird die SCF-unabhängige Rezeptoraktivierung (ausgelöst durch die KIT-D816V-Mutation) und somit die klonale Expansion und Akkumulation von Mastzellen im Gewebe gehemmt (14). Avapritinib inhibiert KIT-D816V dabei etwa zehnmal stärker als Midostaurin (14, 45).

Durch die Behandlung mit Avapritinib lässt sich eine deutliche Verlängerung des Überlebens der Patienten erzielen. Zudem kann eine Verbesserung bzw. Reduzierung der krankheitsbedingten, schweren Symptomatik (insbesondere hervorgerufen durch Organschädigungen sowie durch die Freisetzung von Mastzell-Mediatoren), eine Aufrechterhaltung körperlicher und funktioneller Fähigkeiten und eine damit einhergehende Verbesserung der Lebensqualität der Patienten bei einem akzeptablem Sicherheitsprofil erreicht werden. Somit bietet Avapritinib eine einmalige, zielgerichtete und krankheitsmodifizierende Therapieoption für Patienten mit AdvSM nach zumindest einer systemischen Therapie.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

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

In einer im Jahr 2014 veröffentlichten dänischen landesweiten Kohortenstudie für den Zeitraum von 1997 bis 2010 von Cohen et al. wurde die Inzidenz der SM auf 0,89 pro 100.000 Einwohner und die Prävalenz auf 9,59 pro 100.000 Einwohner geschätzt (46). In einer weiteren dänischen bevölkerungsbezogenen Kohortenstudie von Kibsgaard et al. wurden aus dem dänischen nationalen Gesundheitsregister 1.461 Patienten mit Mastozytose (von 1977 bis 2014) identifiziert und daraus eine Inzidenz der SM von 1,1 pro 100.000 Einwohner errechnet (47). Bei der Interpretation der Daten muss jedoch beachtet werden, dass in beiden Studien nur Personen über 15 Jahre einbezogen wurden. In einer neueren italienischen Kohortenstudie von Zanotti et al. aus dem Jahr 2021 wurde die Epidemiologie der SM über einen 15-jährigen Zeitraum in der Verona Provinz und Veneto Region analysiert (48). Hierbei wurde in der Veneto Region die Prävalenz der SM auf 10,2 pro 100.000 Einwohnern geschätzt. Im Gegensatz dazu war in der Verona Provinz die Prävalenz mit 17,2 pro 100.000 Einwohner und einer Inzidenz von 1,09 pro 100.000 Einwohner deutlich höher. Der Orphanet-Report aus dem Jahr 2022 gibt die Inzidenz für die SM mit 0,6 pro 100.000 Einwohner und die Prävalenz mit 11,3 pro 100.000 Einwohner an (49). Ähnliche Werte wurden auch in der im Jahr 2022 veröffentlichten, retrospektiven Studie von Ungerstedt et al. ermittelt, in der der klinische Verlauf und die Verbreitung der SM im Großraum Stockholm für einen Zeitraum von 15 Jahren analysiert wurde (50). Hierbei wurde eine geschätzte Inzidenz von 0,77 pro 100.000 Einwohner und eine Prävalenz von 10,6 pro 100.000 Einwohner für die SM bestimmt.

Die Prävalenz der AdvSM wurde ebenfalls in der Studie von Cohen et al. 2014 berichtet. Die Prävalenz lag bei 0,09 pro 100.000 für ASM, 0,31 pro 100.000 für SM-AHN und – in Anbetracht der Seltenheit von MCL – bei einem gerundetem Wert von 0,00 pro 100.000 Einwohner (46). Spätere Studien von Pieri et al. 2016 und Hermans et al. 2016 schätzten die Prävalenz von AdvSM anhand diagnostischer Kriterien gemäß der WHO-Klassifikation von 2008 ein (51, 52). Pieri et al. 2016 führte eine retrospektive Studie durch, in der klinische Daten aus zehn italienischen Zentren gesammelt wurden, wobei 75 % der Diagnosen zwischen 2009 und 2014 gestellt wurden (51). Die Studie von Hermans et al. 2016 verwendete Daten aus elektronischen Patientenakten eines großen Zentrums in den Niederlanden aus den Jahren 2009 bis 2014 (52). Die geschätzte Prävalenz lag zwischen 0,51 und 0,61 pro 100.000 Einwohner für ASM, 0,37 und 0,46 pro 100.000 Einwohner für SM-AHN und 0 und 0,02 pro 100.000 Einwohner für MCL (51, 52). In Deutschland berichtete Schwaab et al. 2020 die Prävalenz und Inzidenz von AdvSM (anhand von Daten der Universitätskliniken Aachen und Mannheim aus den Jahren 2003 bis 2018), die bei 0,33 bis 0,7 pro 100.000 Einwohner bzw. zwischen 0,04 und 0,09 pro 100.000 Einwohner liegt (9).

Im Rahmen des Nutzendossiers zur Bewertung von Avapritinib als Orphan Drug in der Indikation zur Behandlung erwachsener Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie, wurde eine unterstützende Datenanalyse durchgeführt, um die neuesten epidemiologischen Daten zur Prävalenz und Inzidenz von Patienten mit SM in Deutschland bereitzustellen und die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation von Avapritinib zu quantifizieren (53). Für die retrospektive Analyse der deutschen Krankenversicherungsdaten wurden die Abrechnungsdaten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) aus der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) verwendet. In dieser Datenanalyse wurde die Prävalenz und Inzidenz für die SM und die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation für das Jahr 2020 ermittelt. Im Rahmen einer erneuten Krankenkassendatenanalyse für das Nutzendossier zur Bewertung von Avapritinib als Orphan Drug in der Behandlung erwachsener Patienten mit ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, erfolgte zudem eine Aktualisierung der Zahlen der AdvSM auf das Jahr 2021 (54). Aufgrund der Aktualität der Daten wird die Krankenkassendatenanalyse aus dem Jahr 2021 auch für das vorliegende Nutzendossier herangezogen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Datenanalyse zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der Patienten mit SM im Jahr 2021 für die Gesamtbevölkerung und für die GKV-Versicherten dargestellt (54). Die detaillierte Beschreibung der Methodik der Datenanalyse ist im Modul 3A des Orphan Drug Nutzendossiers zur ISM (55) und im Bericht der Krankenkassendatenanalyse (56, 57) enthalten. Die Herleitung der Zielpopulation und die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation werden in Abschnitt 3.2.4 dargestellt. Es wird das Vorgehen basierend auf den aktualisierten Zahlen aus dem Jahr 2021 präsentiert.

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

Die Anzahl der prävalenten SM-Patienten im Jahr 2021 bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung sowie die GKV-Versicherten ist in Tabelle 3-4 dargestellt. Die aus der Analyse der InGef-Forschungsdatenbank gewonnenen Ergebnisse zur Anzahl der SM-Patienten wurde auf die deutsche Gesamtbevölkerung bzw. die GKV-Versicherten im Jahr 2021 hochgerechnet. Im Dossier werden gerundete Zahlen dargestellt.

Tabelle 3-4: Hochrechnung der Anzahl an prävalenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2021

| Population | Anzahl (N) Gesamtbevölkerung ^a [95 %-KI] | Anzahl pro 100.000 [95 %-KI] |
|---|--|---------------------------------|
| Deutsche Gesamtbevölkerung | | |
| 0 – 17 Jahre | 2.425 [1.979 – 2.941] | 2,91 [2,38 – 3,53] |
| 18 – 29 Jahre | 400 [233 – 641] | 0,48 [0,28 – 0,77] |
| 30 – 39 Jahre | 965 [693 – 1.309] | 1,16 [0,83 – 1,57] |
| 40 – 49 Jahre | 1.389 [1.057 – 1.792] | 1,67 [1,27 – 2,15] |
| 50 – 59 Jahre | 1.860 [1.472 – 2.318] | 2,23 [1,77 – 2,78] |
| 60 – 69 Jahre | 1.719 [1.347 – 2.161] | 2,06 [1,62 – 2,60] |
| 70 – 79 Jahre | 989 [713 – 1.336] | 1,19 [0,86 – 1,61] |
| ≥ 80 Jahre | 659 [438 – 953] | 0,79 [0,53 – 1,14] |
| männlich | 4.520 [3.903 – 5.206] | 5,43 [4,69 – 6,25] |
| weiblich | 5.885 [5.178 – 6.662] | 7,07 [6,22 – 8,00] |
| Gesamt | 10.405 [9.458 – 11.422] | 12,50 [11,36 – 13,72] |
| GKV-Versicherte | | |
| 0 – 17 Jahre | 2.135 [1.743 – 2.589] | 2,91 [2,38 – 3,53] |
| 18 – 29 Jahre | 352 [205 – 564] | 0,48 [0,28 – 0,77] |
| 30 – 39 Jahre | 850 [610 – 1.153] | 1,16 [0,83 – 1,57] |
| 40 – 49 Jahre | 1.223 [931 – 1.578] | 1,67 [1,27 – 2,15] |
| 50 – 59 Jahre | 1.638 [1.297 – 2.041] | 2,23 [1,77 – 2,78] |
| 60 – 69 Jahre | 1.513 [1.186 – 1.903] | 2,06 [1,62 – 2,60] |
| 70 – 79 Jahre | 871 [627 – 1.177] | 1,19 [0,86 – 1,61] |
| ≥ 80 Jahre | 580 [386 – 839] | 0,79 [0,53 – 1,14] |
| männlich | 3.980 [3.437 – 4.585] | 5,43 [4,69 – 6,25] |
| weiblich | 5.182 [4.560 – 5.866] | 7,07 [6,22 – 8,00] |
| Gesamt | 9.162 [8.328 – 10.058] | 12,50 [11,36 – 13,72] |
| <p>a: Hochrechnung basierend auf 3.535.799 Patienten, die zwischen dem 1. Januar 2019 und dem 31. Dezember 2021 kontinuierlich beobachtbar waren (einschließlich Patienten, die in dem jeweiligen Zeitraum geboren wurden oder im Jahr 2021 verstorben sind), 83.237.124 Individuen in der deutschen Gesamtbevölkerung zum 31.12.2021 und 73.294.342 GKV-Versicherten im Jahr 2021.</p> <p>Quelle: GKV-Routinedatenanalyse (54, 56, 57), Statistisches Bundesamt (58), Bundesministerium für Gesundheit (59)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | |

Die Hochrechnung der Prävalenz von SM auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2021 ergab 10.405 [95 %-KI: 9.458 – 11.422] prävalente SM-Patienten mit mehr weiblichen als männlichen Patienten (5.885 vs. 4.520 Patienten). Dabei entsprechen 10.405 Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung einer Rate von 12,50 Patienten pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-4) (54, 56, 57).

Die Hochrechnung der Prävalenz von SM auf die deutsche GKV-Population für das Jahr 2021 ergab 9.162 [95 %-KI: 8.328 – 10.058] prävalente SM-Patienten mit mehr weiblichen als männlichen Patienten (5.182 vs. 3.980 Patienten). Dabei entsprechen 9.162 Patienten in der deutschen GKV-Population einer Rate von 12,50 Patienten pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-4) (54, 56, 57).

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

Hauptanalyse

Die Anzahl der inzidenten SM-Patienten im Jahr 2021 für die deutsche Gesamtbevölkerung sowie die GKV-Versicherten ist in Tabelle 3-5 dargestellt. Die aus der Analyse der InGef-Forschungsdatenbank gewonnenen Ergebnisse zur Anzahl der inzidenten SM-Patienten wurde auf die deutsche Gesamtbevölkerung bzw. die GKV-Versicherten im Jahr 2021 hochgerechnet. Im Dossier werden gerundete Zahlen dargestellt. In der Hauptanalyse zur administrativen 1-Jahres-Inzidenz lag der Vorbeobachtungszeitraum bei zwei Jahren.

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

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

| Population | Anzahl (N) Gesamtbevölkerung ^a [95 %-KI] | Anzahl pro 100.000 [95 %-KI] |
|---|--|---------------------------------|
| GKV-Versicherte | | |
| 0 – 17 Jahre | 705 [488 – 985] | 0,96 [0,67 – 1,34] |
| 18 – 29 Jahre | 187 [85 – 354] | 0,25 [0,12 – 0,48] |
| 30 – 39 Jahre | 394 [237 – 615] | 0,54 [0,32 – 0,84] |
| 40 – 49 Jahre | 518 [335 – 765] | 0,71 [0,46 – 1,04] |
| 50 – 59 Jahre | 788 [557 – 1.081] | 1,07 [0,76 – 1,48] |
| 60 – 69 Jahre | 539 [352 – 790] | 0,74 [0,48 – 1,08] |
| 70 – 79 Jahre | 290 [159 – 487] | 0,40 [0,22 – 0,66] |
| ≥ 80 Jahre | 166 [72 – 327] | 0,23 [0,10 – 0,45] |
| männlich | 1.430 [1.113 – 1.810] | 1,95 [1,52 – 2,47] |
| weiblich | 2.156 [1.761 – 2.612] | 2,94 [2,40 – 3,56] |
| Gesamt | 3.586 [3.072 – 4.162] | 4,89 [4,19 – 5,68] |
| a: Hochrechnung basierend auf 3.535.799 Patienten, die zwischen dem 1. Januar 2019 und dem 31. Dezember 2021 kontinuierlich beobachtbar waren (einschließlich Patienten, die in dem jeweiligen Zeitraum geboren wurden oder im Jahr 2021 verstorben sind), 83.237.124 Individuen in der deutschen Gesamtbevölkerung zum 31.12.2021 und 73.294.342 GKV-Versicherten im Jahr 2021. Quelle: GKV-Routinedatenanalyse (54, 56, 57), Statistisches Bundesamt (58) , Bundesministerium für Gesundheit (59) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | |

Die Hochrechnung der Inzidenz von SM auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2021 ergab 4.073 [95 %-KI: 3.488 – 4.727] inzidente SM-Patienten mit mehr weiblichen als männlichen Patienten (2.448 vs. 1.624 Patienten). Dabei entsprechen 4.073 Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung einer Rate von 4,89 Patienten pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-5) (54, 56, 57).

Die hochgerechneten Ergebnisse der inzidenten SM-Patienten in der deutschen GKV-Population ergaben, dass im Jahr 2021 3.586 [95 %-KI: 3.072 – 4.162] inzidente SM-Patienten mit mehr weiblichen als männlichen Patienten (2.156 vs. 1.430 Patienten) in der GKV versichert waren. Dabei entsprechen 3.586 Patienten in der deutschen GKV-Population einer Rate von 4,89 Patienten pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-5) (54, 56, 57).

Sensitivitätsanalyse

Die Anzahl der inzidenten SM-Patienten im Jahr 2021 für die deutsche Gesamtbevölkerung sowie die GKV-Versicherten ist in Tabelle 3-6 dargestellt. Die aus der Analyse der InGef-Forschungsdatenbank gewonnenen Ergebnisse zur Anzahl der inzidenten SM-Patienten wurde auf die deutsche Gesamtbevölkerung bzw. die GKV-Versicherten im Jahr 2021 hochgerechnet. Im Dossier werden gerundete Zahlen dargestellt. In der Sensitivitätsanalyse zur administrativen 1-Jahres-Inzidenz lag der Vorbeobachtungszeitraum bei fünf Jahren.

Tabelle 3-6: Hochrechnung der Anzahl an inzidenten SM-Patienten auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2021 (5 Jahre Vorbeobachtungszeitraum)

| Population | Anzahl (N) Gesamtbevölkerung ^a [95 %-KI] | Anzahl pro 100.000 [95 %-KI] |
|--|--|---------------------------------|
| Deutsche Gesamtbevölkerung | | |
| 0 – 17 Jahre | 519 [317 – 801] | 0,62 [0,38 – 0,96] |
| ≥ 18 Jahre | 2.982 [2.462 – 3.579] | 3,58 [2,96 – 4,30] |
| männlich | 1.271 [940 – 1.680] | 1,53 [1,13 – 2,02] |
| weiblich | 2.230 [1.784 – 2.754] | 2,68 [2,14 – 3,31] |
| Gesamt | 3.500 [2.935 – 4.143] | 4,21 [3,53 – 4,98] |
| GKV-Versicherte | | |
| 0 – 17 Jahre | 457 [279 – 705] | 0,62 [0,38 – 0,96] |
| ≥ 18 Jahre | 2.626 [2.168 – 3.152] | 3,58 [2,96 – 4,30] |
| männlich | 1.119 [828 – 1.479] | 1,53 [1,13 – 2,02] |
| weiblich | 1.964 [1.571 – 2.425] | 2,68 [2,14 – 3,31] |
| Gesamt | 3.082 [2.584 – 3.648] | 4,21 [3,53 – 4,98] |
| a: Hochrechnung basierend auf 3.210.188 Patienten, die zwischen dem 1. Januar 2016 und dem 31. Dezember 2021 kontinuierlich beobachtbar waren (einschließlich Patienten, die zwischen 2016 und 2021 geboren wurden oder im Jahr 2021 verstorben sind), 83.237.124 Individuen in der deutschen Gesamtbevölkerung zum 31.12.2021 und 73.294.342 GKV-Versicherten im Jahr 2021. Quelle: GKV-Routinedatenanalyse (56, 57), Statistisches Bundesamt (58), Bundesministerium für Gesundheit (59) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | |

Die Hochrechnung der Inzidenz von SM auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2021 ergab 3.500 [95 %-KI: 2.935 – 4.143] inzidente SM-Patienten mit mehr weiblichen als männlichen Patienten (2.230 vs. 1.271 Patienten). Dabei entsprechen 3.500 Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung einer Rate von 4,21 Patienten pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-6) (56, 57).

Die hochgerechneten Ergebnisse der inzidenten SM-Patienten in der deutschen GKV-Population ergaben, dass im Jahr 2021 3.082 [95 %-KI: 2.584 – 3.648] inzidente SM-Patienten mit mehr weiblichen als männlichen Patienten (1.964 vs. 1.119 Patienten) in der GKV versichert waren. Dabei entsprechen 3.082 Patienten in der deutschen GKV-Population einer Rate von 4,21 Patienten pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-6) (56, 57).

Angaben zur Unsicherheit der Schätzung der Patienten mit SM

Die Zahl der Studien, die detaillierte Informationen über die Inzidenz und Prävalenz von SM liefern, ist begrenzt. Die Ergebnisse der durchgeführten Analyse der GKV-Routinedaten sind jedoch mit vorhandenen Daten aus verschiedenen Datenquellen zur Epidemiologie und Behandlung von SM vergleichbar (56, 57).

Die geschätzte Prävalenz der SM für das Jahr 2021 lag in der durchgeführten Analyse bei 12,50 pro 100.000 Einwohner, mit einer durchschnittlichen Prävalenz von 11,45 pro 100.000 Einwohner zwischen 2018 und 2021 (56, 57). Betrachtet man nur Patienten ≥ 18 Jahre, sinkt die SM-Prävalenz auf 9,59 pro 100.000 Personen. In einer der am häufigsten zitierten Veröffentlichungen von Cohen et al. 2014, in der die Daten für Individuen ≥ 15 Jahre von einer dänischen landesweiten Kohortenstudie aus den Jahren 1997 bis 2010 verwendet wurden, lag die geschätzte Prävalenz von SM bei 9,59 pro 100.000 Einwohner (46). In einer italienischen Studie von Zanotti et al. 2021 lag die berechnete Prävalenz der SM in der erwachsenen Bevölkerung zwischen 10,2 und 17,2 pro 100.000 Einwohner (48). In der retrospektiven schwedischen Studie von Ungerstedt et al. 2022 lag die Prävalenz von erwachsenen Patienten (im Alter von ≥ 18 Jahren) mit SM zwischen 2006 und 2020 bei 10,6 pro 100.000 Einwohner (50). Im Orphanet-Bericht aus dem Jahr 2022 wurde die SM-Prävalenz auf der Grundlage europäischer Daten auf 11,3 pro 100.000 Personen geschätzt (49). Die Inzidenz von SM-Patienten (auf der Grundlage eines 5-Jahres-Zeitraums ohne Diagnose) wurde auf 4,21 [95 %-KI: 3,53 – 4,98] pro 100.000 Personen im Jahr 2021 geschätzt. Werden nur Patienten ≥ 18 Jahre berücksichtigt, sinkt die SM-Inzidenz auf 3,58 pro 100.000 Personen. Cohen et al. 2014 schätzten die Inzidenz von SM auf 0,89 pro 100.000 Personen pro Jahr für Personen ≥ 15 Jahre (46). Die mittlere Inzidenz erwachsener SM-Fälle in der Studie von Zanotti et al. 2021 betrug 1,09 pro 100.000 Personen pro Jahr (48). Die schwedische Studie von Ungerstedt et al. 2022 meldete eine mittlere Inzidenz erwachsener SM-Fälle von 0,77 pro 100.000 Personen pro Jahr (50). Im Orphanet-Bericht aus dem Jahr 2022 wurde die SM-Inzidenz auf der Grundlage europäischer Daten auf 0,6 pro 100.000 Personen geschätzt (49).

Während die Prävalenzschätzungen in der durchgeführten Analyse mit der veröffentlichten Literatur übereinstimmen, sind die Inzidenzschätzungen bis zu sechsmal höher. Aufgrund der unterschiedlichen Einschlusskriterien der untersuchten Populationen, Beobachtungszeiträume, Kodierungsgenauigkeit und Datenquellen ist die Vergleichbarkeit der vorliegenden Analyse jedoch eingeschränkt. Erstens wurde in der dargestellten Analyse keine Altersbeschränkung vorgenommen. Wenn man die Studienpopulation jedoch auf erwachsene Personen (im Alter von ≥ 18 Jahren) beschränkt, ist die untersuchte Inzidenz höher als in der Literatur beschrieben, die Prävalenz stimmt mit der in der Literatur beschriebenen Prävalenz überein. Außerdem wurden in der Analyse von Cohen et al. Daten aus den Jahren 1997 bis 2010 verwendet, die mehr als 15 Jahre alt sind. Orphanet führte eine systematische Literaturrecherche durch, um epidemiologische Maße für seltene Krankheiten abzuschätzen. Es war nicht möglich festzustellen, welche Quellen für die Berechnung der Inzidenz verwendet wurden. Da nur wenig Literatur zur Epidemiologie der SM veröffentlicht wurde, könnten die Zahlen ebenfalls veraltet sein. Das gestiegene Bewusstsein für die Krankheit und die weithin verfügbaren diagnostischen Tests könnten zu einer erhöhten Inzidenz geführt haben (9).

Die oben genannten Studien basierten auf europäischen Daten, so dass die Übertragbarkeit auf Deutschland nur eingeschränkt gewährleistet ist. Darüber hinaus könnten die hohen Zahlen in unserer Studie dadurch erklärt werden, dass ein fünfjähriger Vorbeobachtungszeitraum für die Identifizierung von Patienten als Inzidenz zugrunde gelegt wurde, der möglicherweise zu kurz ist und zu einer falschen Klassifizierung von prävalenten Patienten als inzident geführt haben kann, was letztlich zu einer überschätzten Inzidenz führte (60).

Darüber hinaus könnte die Tatsache, dass seit 2017 erstmalig mit der Zulassung von Midostaurin durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) eine Therapie für die Behandlung von Patienten mit AdvSM zur Verfügung steht, zu einer höheren Inzidenz beigetragen haben, da sich der medizinische Kenntnisstand weiterentwickelt hat und die Diagnostik dieser seltenen Erkrankung verbessert wurde (61).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: 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 | 493 [297 – 769] | 434 [261 – 677] |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Datenanalyse zur Erfassung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation

Gemäß Fachinformation ist Avapritinib als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie indiziert (8). Um die Zielpopulation zu quantifizieren, wurde mithilfe der retrospektiven Krankenkassendatenanalyse die Anzahl der erwachsenen Patienten mit AdvSM ermittelt. Hierbei wurde die bereits publizierte Herleitung der Zielpopulation (53, 61) basierend auf dem Jahr 2020 mit identischer Vorgehensweise für das Jahr 2021 aktualisiert (54).

Die Zielpopulation von Avapritinib wurde im Rahmen der Aktualisierung für das Jahr 2021 in der InGef-Forschungsdatenbank geschätzt. Zur Ermittlung der Zielpopulation wurden die folgenden Auswahlsschritte durchgeführt:

Auswahlschritt 1:

Alle Patienten, die zwischen dem 1. Januar 2021 und dem 31. Dezember 2021 mindestens einen Tag lang beobachtet werden konnten, wurden in die Analyse einbezogen.

Auswahlschritt 2:

Alle Patienten aus Auswahlsschritt 1 mit mindestens einem International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision, German modification (ICD-10-GM)-Diagnosecode für AdvSM im stationären (Haupt- oder Nebendiagnose) und/oder ambulanten Sektor (verifizierte Diagnose, Zusatzkennzeichen Diagnosesicherheit "G") zwischen dem 1. Januar 2021 und dem 31. Dezember 2021 wurden eingeschlossen. Folgende ICD-10-GM-Diagnosecodes für AdvSM wurden eingeschlossen:

- C94.3 Mastzellleukämie (MCL)
- C96.2 Bösartiger Mastzelltumor (SM-AHN/ASM)

Auswahlschritt 3:

Alle Patienten aus Auswahlschritt 2, die im Zeitraum vom 1. Januar 2016 bis zum 31. Dezember 2021 zumindest eine vorherige systemische Therapie erhalten hatten, wurden eingeschlossen. Frühere systemische Therapien wurden anhand der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Codes (ATC)- und Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Codes (in Anlehnung an die zu dem derzeitigen Zeitpunkt gültigen medizinischen Leitlinien (62, 63) und medizinische Expertise) identifiziert und eingeschlossen:

- ATC-Code: L01 Antineoplastische Mittel
- ATC-Code: L01XE10 Midostaurin (formals L01XE39 (Stand 2016-2020))/OPS-Code: 6-00a.b Midostaurin, oral
- ATC-Code: L01BB04 Cladribin
- ATC-Code: L01XE01 Imatinib/OPS-Code: 6-001.g Imatinib, oral
- ATC-Code: L01XX05 Hydroxycarbamid (Hydroxyurea)
- ATC-Code: L03AB Interferone
- OPS-Code: 8-863 Allogene Stammzelltransplantation
- OPS-Code: 5-411 Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark

Bei Patienten mit zumindest einer vorangegangenen systemischen Therapie, die durch die oben genannten Codes identifiziert wurde, musste ein ICD-10-GM-Diagnosecode für AdvSM (ICD-10-GM-Code: C94.3 oder C96.2) im gleichen, folgenden oder vorangegangenen Quartal wie das Verordnungsdatum der Therapie erfasst sein.

Auswahlschritt 4:

Es wurden alle Patienten aus Auswahlschritt 3 eingeschlossen, die am 31. Dezember 2021 mindestens 18 Jahre alt waren.

Auswahlschritt 5:

Alle Patienten des Auswahlschritts 4, die zwischen dem 1. Januar 2016 und dem 31. Dezember 2021 kontinuierlich beobachtbar waren, wurden eingeschlossen (einschließlich Patienten, die im Jahr 2021 verstorben sind, aber ohne Patienten, die in den Jahren 2016 bis 2020 verstorben sind).

Auswahlschritt 6:

Alle Patienten des Auswahlschritts 5 mit mindestens zwei ICD-10-GM-Diagnosecodes für AdvSM im stationären (Haupt- oder Nebendiagnose) und/oder ambulanten Sektor (verifizierte Diagnose) zwischen dem 1. Januar 2021 und dem 31. Dezember 2021 (mindestens zwei Quartale (M2Q) erfüllt) wurden eingeschlossen.

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

Anzahl an Patienten in der Zielpopulation

Im Zeitraum zwischen dem 1. Januar 2021 und dem 31. Dezember 2021 waren 4.345.884 Personen für mindestens einen Tag in der InGef-Forschungsdatenbank beobachtbar. Davon hatten 90 Patienten zwischen dem 1. Januar 2021 und dem 31. Dezember 2021 mindestens einen ICD-10-GM-Diagnosecode für AdvSM (C94.3 (MCL) oder C96.2 (SM-AHN/ASM)) im stationären (Haupt- oder Nebendiagnose) oder ambulanten Sektor (verifizierte Diagnose; Zusatzkennzeichen Diagnosesicherheit "G") (54).

Von diesen 90 Patienten hatten 29 Patienten zumindest eine vorherige systemische Behandlung. Alle Patienten mit zumindest einer vorangegangenen systemischen Behandlung waren mindestens 18 Jahre alt. Davon waren 25 Patienten zwischen dem 1. Januar 2016 und dem 31. Dezember 2021 kontinuierlich beobachtbar (einschließlich Patienten, die im Jahr 2021 verstorben sind, aber ohne Patienten, die in den Jahren 2016 bis 2020 verstorben sind). Von diesen Patienten hatten 19 Personen mindestens zwei ICD-10-GM-Diagnosecodes für AdvSM im stationären (Haupt- und Nebendiagnose) und/oder ambulanten Sektor (verifizierte Diagnose) zwischen dem 1. Januar 2021 und dem 31. Dezember 2021 (M2Q erfüllt). Diese 19 Personen wurden als Zielpopulation für Avapritinib festgelegt. Dies entsprach einer geschätzten Rate von 0,59 pro 100.000 Einwohner (basierend auf n = 3.210.188 Personen in der InGef-Forschungsdatenbank, die zwischen dem 1. Januar 2016 und dem 31. Dezember 2021 kontinuierlich beobachtbar waren (einschließlich Patienten, die im Jahr 2021 verstorben sind, aber ohne Patienten, die in den Jahren 2016 bis 2020 verstorben sind) (64). Die ausgeschlossenen sechs Patienten des Auswahlsschritts 6 hatten einzig eine AdvSM-Diagnose im stationären (Haupt- und Nebendiagnose) oder ambulanten Sektor (verifizierte Diagnose) zwischen dem 1. Januar 2016 und dem 31. Dezember 2021 (54).

Mehr als die Hälfte der Patienten in der Zielpopulation (Ergebnisse der InGef-Forschungsdatenbank) waren männlich (52,63 % männliche und 47,37 % weibliche Patienten). Das Durchschnittsalter der Patienten in der Zielpopulation von Avapritinib betrug 66,53 Jahre (SD: 12,72 Jahre; Median: 68 Jahre), wobei der jüngste Patient 30 Jahre und der älteste 80 Jahre alt war (54).

Die Patienten in der Zielpopulation von Avapritinib waren älter als die prävalenten (Durchschnittsalter: 44,22 Jahre; Medianalter: 50 Jahre) und inzidenten (Durchschnittsalter: 44,17 Jahre; Medianalter: 49 Jahre) Patienten mit SM. Die Geschlechterverteilung zeigte einen höheren Anteil an weiblichen Patienten bei prävalenten und inzidenten SM-Patienten, während es in der Zielpopulation etwas mehr Männer als Frauen gab (54).

Hochrechnung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2021

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2021 für die deutsche Gesamtbevölkerung sowie die GKV-Versicherten ist in Tabelle 3-8 dargestellt. Die aus der Analyse der InGef-Forschungsdatenbank gewonnenen Ergebnisse zur Anzahl an Patienten in der Zielpopulation wurde auf die deutsche Gesamtbevölkerung bzw. die GKV-Versicherten im Jahr 2021 hochgerechnet. Im Dossier werden gerundete Zahlen dargestellt.

Tabelle 3-8: Hochrechnung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Versicherten im Jahr 2021

| Population | Anzahl (N) Gesamtbevölkerung ^a [95 %-KI] | Anzahl pro 100.000 [95 %-KI] |
|---|--|---------------------------------|
| Deutsche Gesamtbevölkerung | | |
| weiblich | 233 [107 – 443] | 0,28 [0,13 – 0,53] |
| männlich | 259 [124 – 477] | 0,31 [0,15 – 0,57] |
| Gesamt | 493 [297 – 769] | 0,59 [0,36 – 0,92] |
| GKV-Versicherte | | |
| weiblich | 205 [94 – 390] | 0,28 [0,13 – 0,53] |
| männlich | 228 [109 – 420] | 0,31 [0,15 – 0,57] |
| Gesamt | 434 [261 – 677] | 0,59 [0,36 – 0,92] |
| <p>a: Hochrechnung basierend auf 3.210.188 Patienten, die zwischen dem 1. Januar 2016 und dem 31. Dezember 2021 kontinuierlich beobachtbar waren (einschließlich Patienten, die zwischen 2016 und 2021 geboren wurden oder im Jahr 2021 verstorben sind), 83.237.124 Individuen in der deutschen Gesamtbevölkerung zum 31.12.2021 und 73.294.342 GKV-Versicherten im Jahr 2021.</p> <p>Quelle: GKV-Routinedatenanalyse (54), Statistisches Bundesamt (58), Bundesministerium für Gesundheit (59)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | |

Die Hochrechnung der Zielpopulation auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2021 ergab 493 Patienten in der Zielpopulation [95 %-KI: 297 – 769] mit etwas mehr männlichen als weiblichen Patienten (233 vs. 259 Patienten). Dabei entsprechen 493 Patienten in der Zielpopulation einer Rate von 0,59 Patienten pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-8) (54).

Die Hochrechnung der Zielpopulation auf die deutsche GKV-Population im Jahr 2021 ergab 434 Patienten in der Zielpopulation [95 %-KI: 261 – 677] mit mehr männlichen als weiblichen Patienten (205 vs. 228 Patienten). Dabei entsprechen 434 Patienten in der Zielpopulation einer Rate von 0,59 Patienten pro 100.000 Einwohnern (Tabelle 3-8) (54).

Angaben zur Unsicherheit der Schätzung der Patienten in der Zielpopulation

Ein potenzielles Risiko, das bei Analysen von GKV-Routinedaten beachtet werden muss, ist das Risiko einer Verzerrung durch den zur Identifizierung der Zielpopulation verwendeten Algorithmus. So kann eine Überschätzung von Patienten mit AdvSM, die mit zumindest einer vorherigen systemischen Therapie behandelt wurden, in der Zielpopulation von Avapritinib nicht ausgeschlossen werden. In den GKV-Daten sind zwar alle Verordnungen enthalten, aber es liegen keine Informationen über die tatsächliche Einnahme des Arzneimittels vor. Gleichzeitig lassen die GKV-Routinedaten keine Rückschlüsse auf die Indikation zu, für die ein Arzneimittel verordnet wurde. Da beispielsweise Antineoplastika zur Behandlung verschiedener Krebsarten eingesetzt werden können, ist eine Überschätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation nicht auszuschließen. Dennoch wird die Überschätzung als gering eingeschätzt, da die Arzneimittelverordnungen zusätzlich durch eine AdvSM-Diagnose im gleichen, folgenden oder vorangegangenen Quartal wie das Verordnungsdatum validiert wurden. Zudem sind mögliche Behandlungsabbrüche in den Daten nicht dokumentiert und können in der Analyse nicht explizit berücksichtigt werden.

Die Zahl der Studien, die detaillierte Informationen über die Zielpopulation liefern, ist begrenzt. Die Ergebnisse der durchgeführten GKV-Krankenkassendatenanalyse zeigen, dass die Zielpopulation von Avapritinib im Jahr 2021 bei 0,59 Patienten pro 100.000 Einwohner lag. Das mediane Alter der Personen in der Zielpopulation betrug 68 Jahre (Frauen: 68 Jahre; Männer: 69 Jahre).

Die Ergebnisse liegen im Bereich der Studie von Schwaab et al. aus dem Jahr 2020, die Daten von zwei Referenzzentren in Deutschland berichtet, die wesentliche Regionen in Aachen und Mannheim von 2003 bis 2018 abdecken, in der die berechnete Prävalenz von AdvSM zwischen 0,33 – 0,7 pro 100.000 Einwohner lag und das mediane Alter bei der Diagnose von AdvSM 68 Jahre betrug (9). Darüber hinaus können die Ergebnisse der durchgeführten GKV-Krankenkassendatenanalyse teilweise mit anderen veröffentlichten europäischen Studien verglichen werden. Die niederländische Studie von Hermans et al. gibt die Prävalenz von AdvSM mit 0,88 pro 100.000 Personen an und die italienische Studie von Pieri et al. mit 1,09 pro 100.000 Personen, sodass die Prävalenzraten in der durchgeführten GKV-Krankenkassendatenanalyse niedriger sind (51, 52). Die Gründe für die eingeschränkte Vergleichbarkeit sind unterschiedliche Beobachtungszeiträume, unterschiedliche Datenquellen und unterschiedliche Einschlusskriterien der untersuchten Populationen. Während beide Studien klinische Daten von einzelnen Zentren bis zum Jahr 2014 verwendeten, basierte diese Studie auf Leistungsdaten aus den Jahren 2016 bis 2021.

Einordnung der Patientenzahlen in Bezug zu früheren Beschlüssen

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen bereits Beschlüsse für die Nutzenbewertungsverfahren zu Avapritinib und Midostaurin vor.

Avapritinib wurde im Anwendungsgebiet bereits im Jahr 2022 als Orphan Drug bewertet. Im Beschluss vom 15. September 2022 wurde die Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet, die mittels einer Krankenkassendatenanalyse für das Jahr 2020 hergeleitet wurde, bestätigt (65). Im Rahmen der Neubewertung nach Überschreitung der Umsatzschwelle wird dasselbe Vorgehen zur Herleitung der Patientenzahlen wie im Orphan Drug Dossier mit einer Aktualisierung der Zahlen auf das Jahr 2021 zugrunde gelegt. Die Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde im vorherigen Dossier mit 268 – 676 Patienten angegeben (66), im vorliegenden Dossier wurde eine nahezu identische Spanne von 261 – 677 Patienten ermittelt.

Midostaurin (Novartis Pharma GmbH) wurde im Anwendungsgebiet im Jahr 2018 im Rahmen eines Orphan Drug Dossiers sowie nach Überschreitung der Umsatzschwelle im Jahr 2024 erneut bewertet (67, 68). In beiden Nutzendossiers wurde die Anzahl an Patienten Literaturbasiert hergeleitet. Die Indikation von Midostaurin schließt Patienten mit AdvSM unabhängig von einer Vortherapie ein. Im Rahmen der Bestimmung der zVT hat der G-BA zudem Vorgaben zur Zielpopulation gemacht, dass für die Patienten der Zielpopulation eine zytoreduktive Therapie angezeigt sein muss und eine Stammzelltransplantation nicht infrage kommt (69). Im Dossier zur Neubewertung von Midostaurin wurde die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf 298 – 400 geschätzt (70). Die Angaben aus dem vorherigen Orphan Drug Dossier lagen bei 22 – 203 Patienten (33). Diese wurden in der Neubewertung aufgrund der gestiegenen Prävalenz der Erkrankung, der Zunahme an GKV-Versicherten in Deutschland sowie der aktuelleren Datenlage als veraltet bewertet. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der G-BA haben in der Nutzenbewertung (69) sowie dem Beschluss (68) die Spanne von ca. 300 bis 400 Patienten bestätigt. Die angegebene Spanne liegt innerhalb der geschätzten Spanne, die für Patienten in der Zielpopulation von Avapritinib ermittelt wurde. Dabei sind laut IQWiG aber Unterschiede in der Definition der Zielpopulation zu berücksichtigen. Avapritinib ist zugelassen für Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie. Daher wurden im Rahmen der Krankenkassendatenanalyse auch Patienten mit allogener Stammzelltherapie oder einer Transplantation hämatopoetischer Stammzellen berücksichtigt (54). Für Patienten in der Zielpopulation von Midostaurin kommt eine Stammzelltransplantation nicht infrage. Folgerichtig liegt die Spanne von Patienten, für die eine Behandlung mit Midostaurin in Betracht kommt, innerhalb der Spanne der Zielpopulation von Avapritinib (69). Darüber hinaus unterscheiden sich die Datengrundlagen, auf denen die Herleitungen der Zielpopulation von Midostaurin und Avapritinib beruhen. Im Dossier zu Midostaurin wurde die Prävalenz aus einer dänischen und einer deutschen Studie aus den Jahren 2014 und 2020 entnommen. Im vorliegenden Dossier werden aktuellere Daten aus dem deutschen Versorgungskontext einer Krankenkassendatenanalyse aus dem Jahr 2021 herangezogen, die zudem mit den Ergebnissen der ausschließlich auf deutschen Daten beruhenden Publikation übereinstimmt (9).

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

Um abzuschätzen, inwieweit sich die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre verändern wird, wurden entsprechend dem Vorgehen zur Herleitung der Zielpopulation die Patientenzahlen basierend auf der Krankenkassendatenanalyse vorausberechnet.

Zunächst wurde die Veränderung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation in der deutschen Gesamtbevölkerung für die Jahre 2022 – 2030 hochgerechnet. Hierzu wurde die geschätzte Rate für Patienten mit AdvSM nach zumindest einer systemischen Therapie von 0,59 pro 100.000 Personen herangezogen, die im Rahmen der Herleitung der Zielpopulation ermittelt wurde (siehe Herleitung oben). Die Rate wurde für das Jahr 2021 berechnet und stellt die aktuelle Datengrundlage zur Abschätzung der Anzahl an Patienten mit AdvSM nach mindestens einer systemischen Therapie dar. Zur Berechnung der Patientenzahl wurde die geschätzte Rate auf die fortgeschriebene bzw. vorausberechnete deutsche Gesamtbevölkerung für die Jahre 2022 – 2030 angewendet (Tabelle 3-9) (58, 71, 72).

Tabelle 3-9: Hochrechnung der Anzahl an Patienten mit AdvSM nach zumindest einer systemischen Therapie auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Zeitraum 2021 bis 2030

| Jahre | Gesamtbevölkerung [N] ^a | Geschätzte Rate an Patienten mit AdvSM pro 100.000 Personen [95 %-KI] ^b | Anzahl (N) Gesamtbevölkerung [95 %-KI] ^c |
|---|------------------------------------|--|---|
| 2021 | 83.237.124 | 0,59 [0,36 – 0,92] | 493 [297 – 769] |
| 2022 | 83.118.501 | | 492 [296 – 768] |
| 2023 | 83.456.045 | | 494 [297 – 771] |
| 2024 | 83.577.140 | | 495 [298 – 772] |
| 2025 | 83.491.249 | | 494 [298 – 772] |
| 2026 | 84.877.900 | | 502 [302 – 785] |
| 2027 | 84.977.400 | | 503 [303 – 785] |
| 2028 | 85.055.900 | | 503 [303 – 786] |
| 2029 | 85.113.900 | | 504 [303 – 787] |
| 2030 | 85.151.700 | | 504 [303 – 787] |
| <p>a: Bevölkerungsdaten vom Statistischen Bundesamt für das Jahr 2021 auf Grundlage des Zensus 2011 (58), Bevölkerungsdaten für die Jahre 2022 – 2025 auf Grundlage des Zensus 2022 (72) und prognostizierte Zahlen für die Jahre 2026 – 2030 basieren auf der Bevölkerungsvorausberechnung (71)</p> <p>b: Hochrechnung basierend auf durchgängig beobachtbaren oder unterjährig verstorbenen erwachsenen Patienten mit AdvSM nach zumindest einer systemischen Therapie in der InGef-Forschungsdatenbank im Jahr 2021 im Verhältnis zur Anzahl an kontinuierlich beobachtbaren Personen in der InGef-Forschungsdatenbank im Jahr 2021 (n = 3.210.188) (54).</p> <p>c: Anzahl Gesamtbevölkerung ergibt sich aus der Anwendung der geschätzten Rate für Patienten mit AdvSM nach zumindest einer systemischen Therapie auf die deutsche Gesamtbevölkerung.</p> | | | |

| Jahre | Gesamtbevölkerung [N] ^a | Geschätzte Rate an Patienten mit AdvSM pro 100.000 Personen [95 %-KI] ^b | Anzahl (N) Gesamtbevölkerung [95 %-KI] ^c |
|---|------------------------------------|--|---|
| Quelle: GKV-Routinedatenanalyse (54), Prognose der Patientenzahlen in der Zielpopulation der AdvSM (64), Statistisches Bundesamt (58, 71, 72) | | | |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | |

Im Anschluss wurde der Anteil an GKV-versicherten Patienten mit AdvSM nach zumindest einer systemischen Therapie hochgerechnet. Hierbei wurden die Zahlen der Mitglieder der GKV des Bundesministeriums für Gesundheit herangezogen (59, 73-76) und ins Verhältnis zur Gesamtbevölkerung der entsprechenden Jahre gesetzt (71, 72). Da für die Jahre 2026 bis 2030 keine Mitgliederzahlen für die gesetzlich Versicherten vorliegen, wurde der aktuelle Anteil aus dem Jahr 2025 (GKV-Versicherte: 74.617.856; Gesamtbevölkerung: 83.491.249; Anteil GKV-Versicherte in Deutschland: 89,4 %; Stand: 30. Juni 2025) herangezogen. Zur Ermittlung der Anzahl der GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation wurde der prozentuale Anteil der GKV-Versicherten auf die prognostizierten Patientenzahlen der deutschen Gesamtbevölkerung angewendet (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Hochrechnung des Anteils an GKV-versicherten Patienten mit AdvSM nach zumindest einer systemischen Therapie auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Zeitraum 2021 bis 2030

| Jahre | Anzahl (N) Gesamtbevölkerung [95 %-KI] ^a | Anteil GKV-Versicherte [%] ^b | GKV-Anteil der Zielpopulation (N) [95 %-KI] |
|--|--|--|---|
| 2021 | 493 [297 – 769] | 88,1 | 434 [261 – 677] |
| 2022 | 492 [296 – 768] | 88,6 | 436 [262 – 681] |
| 2023 | 494 [297 – 771] | 89,0 | 440 [265 – 686] |
| 2024 | 495 [298 – 772] | 89,1 | 441 [265 – 688] |
| 2025 | 494 [298 – 772] | 89,4 | 442 [266 – 690] |
| 2026 | 502 [302 – 785] | | 449 [270 – 701] |
| 2027 | 503 [303 – 785] | | 449 [271 – 702] |
| 2028 | 503 [303 – 786] | | 450 [271 – 703] |
| 2029 | 504 [303 – 787] | | 450 [271 – 703] |
| 2030 | 504 [303 – 787] | | 450 [271 – 703] |
| a: Anzahl Gesamtbevölkerung aus Tabelle 3-9 | | | |
| b: Prozentualer Anteil der GKV-Versicherten in Deutschland berechnet anhand der GKV-Versicherten in Bezug auf die deutsche Gesamtbevölkerung im entsprechenden Jahr für 2021 – 2025. Für die Fortschreibung der Jahre 2026 – 2030 wurde der prozentuale Anteil aus dem Jahr 2025 herangezogen. | | | |
| Quelle: GKV-Routinedatenanalyse (54), Prognose der Patientenzahlen in der Zielpopulation der AdvSM (64), Statistisches Bundesamt (58, 71, 72), Bundesministerium für Gesundheit (59, 73-76) | | | |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | |

Die Prognose zeigt für die kommenden fünf Jahre eine weitestgehend stabile Entwicklung der Anzahl gesetzlich versicherter Patienten mit AdvSM. Bei der AdvSM handelt es sich um eine seltene Erkrankung mit entsprechend geringen Patientenzahlen. Trotz einer wachsenden Bevölkerung in Deutschland steigt die Spanne an GKV-Patienten der Zielpopulation von 266 bis 690 Patienten im Jahr 2025 nur auf 271 bis 703 Patienten im Jahr 2030 (Tabelle 3-10). Die Berechnungen zur Entwicklung des GKV-Anteils in der Zielpopulation sind mit Unsicherheiten behaftet. Eine Überschätzung der Patienten mit AdvSM, die mit zumindest einer vorherigen systemischen Therapie behandelt wurden, kann nicht ausgeschlossen werden. Aus den GKV-Daten lassen sich keine Aussagen über die tatsächliche Einnahme der Arzneimittel, Behandlungsabbrüche oder die zugrunde liegende Indikation für die Verordnung ableiten. Durch die gleichzeitige Berücksichtigung der Arzneimittelverordnung und der AdvSM-Diagnose kann eine Überschätzung jedoch als gering erachtet werden.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|---|--|---|---------------------------------|
| Avapritinib | erwachsene Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie | therapeutisch beträchtlicher Zusatznutzen | 434 [261 – 677] |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppe an erwachsenen Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht der Zielpopulation. Die Größe der Zielpopulation wurde wie in Abschnitt 3.2.4 beschrieben, berechnet.

Für das zugrundeliegende Anwendungsgebiet von Avapritinib konnte gegenüber der zVT keine direkt vergleichende Studie identifiziert werden. Es liegen daher keine geeigneten Daten vor, um einen Zusatznutzen gegenüber der zVT abzuleiten. Das Ausmaß des therapeutisch beträchtlichen Zusatznutzens wurde auf der Basis der pivotalen Studie PATHFINDER und der Studie EXPLORER bewertet (siehe Modul 4B, Abschnitt 4.4).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Zur Erstellung von Abschnitt 3.2.1 wurden für die Beschreibung der Erkrankungen in einer Freihandsuche relevante Publikationen identifiziert. Die Beschreibung der Zielpopulation erfolgte anhand der Fachinformation von Avapritinib (8). Der therapeutische Bedarf in Abschnitt 3.2.2 wurde mit einer händischen Suche nach relevanten Publikationen erstellt.

Für die Darstellung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland in Abschnitt 3.2.3 sowie für die Angabe der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 werden die Ergebnisse einer GKV-Routinedatenanalyse der InGef-Forschungsdatenbank (54, 56, 64) sowie Daten des Statistischen Bundesamts zu den Bevölkerungszahlen (58, 71, 72) und Daten des Bundesministeriums für Gesundheit für die Zahlen zu den Mitgliedern der GKV (59, 73-76) herangezogen.

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

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V. Onkopedia-Leitlinie zur systemischen Mastozytose [Stand: Januar 2024]. 2024.
2. Arock M, Valent P. Pathogenesis, classification and treatment of mastocytosis: state of the art in 2010 and future perspectives. *Expert Rev Hematol.* 2010;3(4):497-516.
3. Gülen T, Akin C. Anaphylaxis and Mast Cell Disorders. *Immunology and allergy clinics of North America.* 2022;42(1):45-63.
4. Ustun C, Keklik Karadag F, Linden MA, Valent P, Akin C. Systemic Mastocytosis: Current Status and Challenges in 2024. *Blood Adv.* 2025.
5. Trizuljak J, Sperr WR, Nekvindova L, Elberink HO, Gleixner KV, Gorska A, et al. Clinical features and survival of patients with indolent systemic mastocytosis defined by the updated WHO classification. *Allergy.* 2020;75(8):1923-34.
6. Sperr WR, Kundi M, Alvarez-Twose I, van Anrooij B, Oude Elberink JNG, Gorska A, et al. International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2019;6(12):e638-e49.
7. Mukherjee S, Cattie DJ, Shaheen D, Powell D, Green T. Decreased Survival Among Patients with Indolent Systemic Mastocytosis: A Population-Level Retrospective Cohort Analysis Using Healthcare Claims Dataset. *Blood.* 2023;142.
8. Blueprint Medicines (Netherlands) B. V. Fachinformation AYVAKYT® 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg/300 mg Filmtabletten [Stand: April 2024]. 2024.
9. Schwaab J, Cabral do O Hartmann N, Naumann N, Jawhar M, Weiss C, Metzgeroth G, et al. Importance of Adequate Diagnostic Workup for Correct Diagnosis of Advanced Systemic Mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(9):3121-7 e1.
10. Arock M, Sotlar K, Akin C, Broesby-Olsen S, Hoermann G, Escribano L, et al. KIT mutation analysis in mast cell neoplasms: recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis. *Leukemia.* 2015;29(6):1223-32.
11. Piris-Villaespesa M, Alvarez-Twose I. Systemic Mastocytosis: Following the Tyrosine Kinase Inhibition Roadmap. *Front Pharmacol.* 2020;11:443.
12. El Hussein S, Chifotides HT, Khoury JD, Verstovsek S, Thakral B. Systemic Mastocytosis and Other Entities Involving Mast Cells: A Practical Review and Update. *Cancers (Basel).* 2022;14(14).

13. Sheikh E, Tran T, Vranic S, Levy A, Bonfil RD. Role and significance of c-KIT receptor tyrosine kinase in cancer: A review. *Bosn J Basic Med Sci.* 2022;22(5):683-98.
14. Gilreath JA, Tchertanov L, Deininger MW. Novel approaches to treating advanced systemic mastocytosis. *Clin Pharmacol.* 2019;11:77-92.
15. Foster BM, Zaidi D, Young TR, Mobley ME, Kerr BA. CD117/c-kit in Cancer Stem Cell-Mediated Progression and Therapeutic Resistance. *Biomedicines.* 2018;6(1).
16. Falchi L, Verstovsek S. Kit Mutations: New Insights and Diagnostic Value. *Immunology and allergy clinics of North America.* 2018;38(3):411-28.
17. Vaes M, Benghiat FS, Hermine O. Targeted Treatment Options in Mastocytosis. *Frontiers in medicine.* 2017;4:110.
18. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood.* 2009;113(23):5727-36.
19. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2023 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2023;98(7):1097-116.
20. Jennings SV, Slee VM, Zack RM, Verstovsek S, George TI, Shi H, et al. Patient Perceptions in Mast Cell Disorders. *Immunology and allergy clinics of North America.* 2018;38(3):505-25.
21. Jennings SV, Slee VM, Finnerty CC, Hempstead JB, Bowman AS. Symptoms of mast cell activation: The patient perspective. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;127(4):407-9.
22. Triggiani M, Hobart J, Alvarez-Twose I, Livideanu CB, Ruëff F, Barete S, et al. Patient-Reported Outcomes and Provider Perceptions of Systemic Mastocytosis: Results From the PRISM Study. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* 2025;55:784-94.
23. Theoharides TC, Valent P, Akin C. Mast Cells, Mastocytosis, and Related Disorders. *N Engl J Med.* 2015;373(2):163-72.
24. Amin K. The role of mast cells in allergic inflammation. *Respir Med.* 2012;106(1):9-14.
25. Gülen T, Hägglund H, Dahlén B, Nilsson G. Mastocytosis: the puzzling clinical spectrum and challenging diagnostic aspects of an enigmatic disease. *Journal of internal medicine.* 2016;279(3):211-28.
26. Buonomo A, Nucera E, Criscuolo M. Treatment of Indolent and Advanced Systemic Mastocytosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2022;14(1):e2022040.

27. Khoury JD, Solary E, Ablu O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-19.
28. Jawhar M, Schwaab J, Alvarez-Twose I, Shoumariyeh K, Naumann N, Lubke J, et al. MARS: Mutation-Adjusted Risk Score for Advanced Systemic Mastocytosis. *J Clin Oncol*. 2019;37(31):2846-56.
29. Pardanani A, Shah S, Mannelli F, Elala YC, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. Mayo alliance prognostic system for mastocytosis: clinical and hybrid clinical-molecular models. *Blood Adv*. 2018;2(21):2964-72.
30. Munoz-Gonzalez JI, Alvarez-Twose I, Jara-Acevedo M, Zanotti R, Perkins C, Jawhar M, et al. Proposed global prognostic score for systemic mastocytosis: a retrospective prognostic modelling study. *Lancet Haematol*. 2021;8(3):e194-e204.
31. Riffel P, Schwaab J, Lutz C, Naumann N, Metzgeroth G, Fabarius A, et al. An increased bone mineral density is an adverse prognostic factor in patients with systemic mastocytosis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020;146(4):945-51.
32. Naumann N, Jawhar M, Schwaab J, Kluger S, Lubke J, Metzgeroth G, et al. Incidence and prognostic impact of cytogenetic aberrations in patients with systemic mastocytosis. *Genes Chromosomes Cancer*. 2018;57(5):252-9.
33. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Midostaurin (Rydapt®) zur Behandlung der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose (advSM), Modul 3 B. 2017.
34. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Rydapt® 25 mg Weichkapseln [Stand: Juni 2023]. 2023.
35. Casassus P, Caillat-Vigneron N, Martin A, Simon J, Gallais V, Beaudry P, et al. Treatment of adult systemic mastocytosis with interferon-alpha: results of a multicentre phase II trial on 20 patients. *Br J Haematol*. 2002;119(4):1090-7.
36. Reiter A, Schwaab J, DeAngelo DJ, Gotlib JR, Deininger MW, Pettit KM, et al. Efficacy and Safety of Avapritinib in Previously Treated Patients with Advanced Systemic Mastocytosis. *Blood Adv*. 2022.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Midostaurin (Neubewertung Orphan > 30 Mio: systemische Mastozytose) vom 02. Mai 2024. 2024.
38. Luebke J, Naumann N, Metzgeroth G, Horny H-P, Sotlar K, Rudelius M, et al. Redefining Prognosis in Patients with KIT D816V Positive Advanced Systemic Mastocytosis on KIT Inhibitors. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):660.

39. Helbig G, Kocłęga A, Gawel WB, Włodarczyk M, Rodzaj M, Łabędź A, et al. The Efficacy of Cladribine (2-CdA) in Advanced Systemic Mastocytosis. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2020;36(4):661-6.
40. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Systemic Mastocytosis (Version 1.2025) [Stand: Februar 2025]. 2025.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Wortprotokoll Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Midostaurin (D-992). 2024.
42. Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, Akin C, Sotlar K, Hermine O, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *New England Journal of Medicine.* 2016;374(26):2530-41.
43. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Midostaurin (Rydapt®) zur Behandlung der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose (advSM), Modul 4 B. 2017.
44. Jawhar M, Schwaab J, Naumann N, Horny H-P, Sotlar K, Haferlach T, et al. Response and progression on midostaurin in advanced systemic mastocytosis: KIT D816V and other molecular markers. *Blood.* 2017;130(2):137-45.
45. 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).
46. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Moller M, Bindslev-Jensen C, et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol.* 2014;166(4):521-8.
47. Kibsgaard L, Deleuran M, Flohr C, Langan S, Braae Olesen A, Vestergaard C. How "benign" is cutaneous mastocytosis? A Danish registry-based matched cohort study. *Int J Womens Dermatol.* 2020;6(4):294-300.
48. Zanotti R, Bonifacio M, Isolan C, Tanasi I, Crosera L, Olivieri F, et al. A Multidisciplinary Diagnostic Approach Reveals a Higher Prevalence of Indolent Systemic Mastocytosis: 15-Years' Experience of the GISM Network. *Cancers (Basel).* 2021;13(24).
49. Orphanet. Orphanet Berichtsreihe. Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben. Prävalenz, Inzidenz oder Anzahl publizierter Fälle sortiert nach Krankheiten (Alphabetische Liste) 2022.
50. Ungerstedt J, Ljung C, Klimkowska M, Gülen T. Clinical Outcomes of Adults with Systemic Mastocytosis: A 15-Year Multidisciplinary Experience. *Cancers (Basel).* 2022;14(16).

51. Pieri L, Bonadonna P, Elena C, Papayannidis C, Grifoni FI, Rondoni M, et al. Clinical presentation and management practice of systemic mastocytosis. A survey on 460 Italian patients. *Am J Hematol.* 2016;91(7):692-9.
52. Hermans MAW, Rietveld MJA, van Laar JAM, Dalm VASH, Verburg M, Pasmans SGMA, et al. Systemic mastocytosis: A cohort study on clinical characteristics of 136 patients in a large tertiary centre. *European journal of internal medicine.* 2016;30:25-30.
53. Schnaidt S, König C, Jacob C. Incidence and prevalence of patients with systemic mastocytosis and the target population of avapritinib in Germany. Analysis of German claims data to support the epidemiology section (Module 3) of the AMNOG Dossier (§ 35a SGB V) for avapritinib. Extrapolation of prevalence/incidence/target population to the overall German population and the SHI population in 2020. 2022.
54. Schnaidt S, Janßen A, Jacob C. Incidence and prevalence of patients with systemic mastocytosis and the target population of avapritinib in Germany. Analysis of German claims data to support the epidemiology section (Module 3) of the AMNOG Dossier (§ 35a SGB V) for avapritinib. Result tables (update). 2023.
55. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Avapritinib (AYVAKYT®). Modul 3 A. 2023.
56. Schnaidt S, Jacob C. Final report. Prevalence and incidence of patients with systemic mastocytosis (SM) and the prevalence of adult patients with indolent systemic mastocytosis (ISM) in Germany. Analysis of German claims data to support the epidemiology section (Module 3) of the AMNOG Dossier (§ 35a SGB V) for avapritinib. 2023.
57. Schnaidt S, Jacob C. Incidence and Prevalence of Patients with Systemic Mastocytosis and the Prevalence of Adult Patients With Indolent Systemic Mastocytosis (ISM) in Germany. Analysis of German Claims Data to Support the Epidemiology Section (Module 3) of the AMNOG Dossier (§ 35a SGB V) for Avapritinib. Result tables. 2023.
58. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2021. 2022 [abgerufen am 26.09.2025]; abrufbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
59. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige, und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2021. Ergebnisse der GKV-Statistik KM 1/13. [Stand 31. März 2022]. 2022.
60. Abbas S, Ihle P, Köster I, Schubert I. Estimation of Disease Incidence in Claims Data Dependent on the Length of Follow-Up: A Methodological Approach. *Health Serv Res.* 2012;47(2):746-55.

61. Jacob C, König C, Schnaid S, Braun S. Incidence and Prevalence of Patients with Systemic Mastocytosis and the Target Population of Avapritinib in Germany. Analysis of German claims data to support the epidemiology section (Module 3) of the AMNOG Dossier (§ 35a SGB V) for avapritinib. 2022.
62. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V. Onkopedia-Leitlinie zur systemischen Mastozytose [Stand: März 2020]. 2020.
63. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Systemic Mastocytosis, Version 3.2021 — July 9, 2021. 2021.
64. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Prognose der Patientenzahlen in der Zielpopulation der AdvSM. 2025.
65. 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 (Neues Anwendungsgebiet: systemische Mastozytose, nach mind. 1 Vorthherapie) vom 15. September 2022. 2022.
66. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Avapritinib (AYVAKYT®). Modul 3 A. 2022.
67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Midostaurin (aggressive systemische Mastozytose) vom 05. April 2018. 2018.
68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Midostaurin (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze: systemische Mastozytose) vom 02. Mai 2024. 2024.
69. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1720. Midostaurin (systemische Mastozytose) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2024.
70. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Midostaurin (Rydapt®) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose (advSM), Modul 3 B. 2023.

71. 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 [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>.
72. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2022 - 2025. 2025 [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>.
73. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige, und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2022. Ergebnisse der GKV-Statistik KM 1/13. [Stand 21. März 2023]. 2023.
74. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige, und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2023. Ergebnisse der GKV-Statistik KM 1/13. [Stand 7. Mai 2024]. 2024.
75. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige, und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2024. Ergebnisse der GKV-Statistik KM 1/13. [Stand 26. März 2025]. 2025.
76. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige, und Krankenstand. Monatswerte Januar - August 2025 Ergebnisse der GKV-Statistik KM 1. [Stand 28. August 2025]. 2025.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-18 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) |
|--|---|--|--|---|--|
| zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Avapritinib (AYVAKYT®) | erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie (Zielpopulation) | kontinuierlich, 1 x 200 mg täglich, p.o. ^a | 365 | 1 | 365 |
| zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| individualisierte Therapie unter Auswahl von: | | | | | |
| Midostaurin (RYDAPT®) | Zielpopulation | kontinuierlich, 2 x 100 mg täglich, p.o. ^b | 730 | 0,50 | 365 |
| Cladribin s.c. (LITAK®) | Zielpopulation ^c (keine Zulassung) | 0,14 mg/kg KG 1 x täglich an Tag 1 – 5 eines 28-Tage-Zyklus, s.c. ^d | 3 – 6 | 5 | 15 – 30 |
| Cladribin i.v. (LEUSTATIN®) | Zielpopulation ^c (keine Zulassung) | 0,14 mg/kg KG 1 x täglich an Tag 1 – 5 eines 28-Tage-Zyklus, i.v. ^d | 3 – 6 | 5 | 15 – 30 |
| Imatinib (IMATINIB onkovis®) | Zielpopulation ^c (keine Zulassung) | kontinuierlich, 1 x 400 mg täglich, p.o. ^d | 365 | 1 | 365 |
| 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. | | | | | |

| 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) |
|--|---|------------------|--|---|--|
| <p>a: Gemäß Fachinformation sollte die Behandlung fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. Die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib beträgt 200 mg oral einmal täglich. Zur Behandlung von Nebenwirkungen kann basierend auf der Schwere und klinischen Manifestation eine Unterbrechung der Behandlung mit oder ohne Dosisreduktion erwogen werden. Wenn sich eine gleichzeitige Anwendung mit einem moderaten CYP3A-Inhibitor nicht vermeiden lässt, muss die Avapritinib-Anfangsdosis von 200 mg auf 50 mg oral einmal täglich reduziert werden (1).</p> <p>b: Gemäß Fachinformation sollte die Behandlung fortgeführt werden, solange ein klinischer Nutzen erkennbar ist oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt. Bei Auftreten von schwerer Übelkeit und/oder Erbrechen, anderen schweren nicht-hämatologischen Toxizitäten (CTCAE-Grad 3/4) oder bei kritischer Entwicklung von Laborparametern wie der absoluten Neutrophilenzahl, der Thrombozytenzahl oder dem Hämoglobinwert kann die Behandlung unterbrochen und mit einer Dosierung von 2 x 50 mg wieder aufgenommen werden. Bei guter Verträglichkeit soll die Dosis wieder auf 2 x 100 mg erhöht werden (2).</p> <p>c: nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen</p> <p>d: Es liegt keine Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet vor. Es handelt sich daher um eine off-label-Anwendung. Die Angaben zum Behandlungsmodus wurden der Leitlinie der DGHO entnommen (3).</p> <p>e: nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für mit Midostaurin vorbehandelte Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFR Fusionsgen.</p> <p>Quellen: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten für Patienten mit AdvSM (4), Fachinformationen (1, 2), Leitlinie der DGHO (3)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | | |

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

Die Zielpopulation von Avapritinib – erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie – entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch beträchtlichem Zusatznutzen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Avapritinib

Alle Angaben zum Behandlungsmodus 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 (Tabelle 3-12).

Die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib beträgt 200 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). Wenn sich eine gleichzeitige Anwendung mit einem moderaten Cytochrom P450 Familie 3 Unterfamilie A (CYP3A)-Inhibitor nicht vermeiden lässt, muss die Avapritinib-Anfangsdosis von 200 mg auf 50 mg oral einmal täglich reduziert werden (1).

Die Angaben in Tabelle 3-12 beziehen sich auf die empfohlene Anfangsdosis von 200 mg Avapritinib täglich.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Individualisierte Therapie unter Auswahl von:

- Midostaurin
- Cladribin (nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen)
- Imatinib (nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für mit Midostaurin vorbehandelte Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFRα Fusionen)

Die Angaben zum Einsatz von Midostaurin stammen aus den aktuellen Leitlinienempfehlungen der DGHO sowie der Fachinformation (2, 3). Die Angaben zum off-label Einsatz von Cladribin und Imatinib zur Therapiekontrolle der systemischen Mastozytose stammen aus den aktuellen Leitlinienempfehlungen der DGHO (3).

Midostaurin

Für Midostaurin wird die Einnahme von 2 x 100 mg täglich oral empfohlen. Die Behandlung sollte fortgeführt werden, solange ein klinischer Nutzen erkennbar ist oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt (2). Entsprechend erfolgt die Behandlung kontinuierlich an 365 Tagen pro Patient und Jahr (Tabelle 3-12).

Bei Auftreten von schwerer Übelkeit und/oder Erbrechen, anderen schweren nicht-hämatologischen Toxizitäten (CTCAE-Grad 3/4) oder bei kritischer Entwicklung von Laborparametern wie der absoluten Neutrophilenzahl, der Thrombozytenzahl oder dem Hämoglobinwert kann die Behandlung unterbrochen und mit einer Dosierung von 2 x 50 mg wieder aufgenommen werden. Bei guter Verträglichkeit soll die Dosis wieder auf 2 x 100 mg erhöht werden (2).

Die Angaben in Tabelle 3-12 beziehen sich auf die empfohlene Tagesdosis von 200 mg Midostaurin täglich.

Cladribin

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

Imatinib

Die Anwendung von Imatinib erfolgt kontinuierlich einmal täglich oral mit einer empfohlenen Dosis von 400 mg. Die Dosis kann ggf. gesteigert werden (3). Die Behandlung erfolgt langfristig an 365 Tagen pro Patient pro Jahr (Tabelle 3-12).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. 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 bewertende Arzneimittel | | | | |
| Avapritinib (AYVAKYT®) | erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie (Zielpopulation) | 365 | 200 mg ^a | 73.000 mg ^b |

| 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) |
|--|---|--|--|--|
| zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| individualisierte Therapie unter Auswahl von: | | | | |
| Midostaurin (RYDAPT®) | Zielpopulation | 365 | 100 mg ^c | 73.000 mg ^d |
| Cladribin s.c. (LITAK®) | Zielpopulation ^c (keine Zulassung) | 15 – 30 | 20 mg ^{f,g} | 300 – 600 mg |
| Cladribin i.v. (LEUSTATIN®) | Zielpopulation ^c (keine Zulassung) | 15 – 30 | 20 mg ^{f,g} | 300 – 600 mg |
| Imatinib (IMATINIB onkovis®) | Zielpopulation ^h (keine Zulassung) | 365 | 400 mg ^f | 146.000 mg |
| <p>a: Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib 200 mg oral einmal täglich. Diese einmal tägliche Dosis von 200 mg ist auch die empfohlene Höchstdosis, die von Patienten mit AdvSM nicht überschritten werden darf. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. Die gleichzeitige Anwendung von Avapritinib mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden. Wenn sich eine gleichzeitige Anwendung mit einem moderaten CYP3A-Inhibitor nicht vermeiden lässt, muss die Avapritinib-Anfangsdosis von 200 mg auf 50 mg oral einmal täglich reduziert werden. Zur Behandlung von Nebenwirkungen kann basierend auf der Schwere und klinischen Manifestation eine Unterbrechung der Behandlung mit oder ohne Dosisreduktion erwogen werden. Es werden Dosisreduktionen und -anpassungen bei Nebenwirkungen auf 100 mg, 50 mg oder auf eine Mindestdosis von 25 mg einmal täglich empfohlen (1).</p> <p>b: Der berechnete Jahresverbrauch basiert auf der empfohlenen Anfangsdosis von Avapritinib von 200 mg einmal täglich.</p> <p>c: Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Tagesdosis 2 x 100 mg. Bei Auftreten von schwerer Übelkeit und/oder Erbrechen, anderen schweren nicht-hämatologischen Toxizitäten (CTCAE-Grad 3/4) oder bei kritischer Entwicklung von Laborparametern wie der absoluten Neutrophilenzahl, der Thrombozytenzahl oder dem Hämoglobinwert kann die Behandlung unterbrochen und mit einer Dosierung von 2 x 50 mg wieder aufgenommen werden. Bei guter Verträglichkeit soll die Dosis wieder auf 2 x 100 mg erhöht werden (2).</p> <p>d: Der berechnete Jahresverbrauch basiert auf der empfohlenen Dosis von Midostaurin von 2 x 100 mg.</p> | | | | |

| 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>e: nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen</p> <p>f: Es liegt keine Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet vor. Es handelt sich daher um eine off-label-Anwendung. Die Angaben zum Behandlungsmodus und der Dosierung wurden der Leitlinie der DGHO entnommen (3).</p> <p>g: Die Berechnung der zu verabreichenden Dosis basiert auf dem durchschnittlichen Körpergewicht in Deutschland von 77,7 kg (5).</p> <p>h: nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für mit Midostaurin vorbehandelte Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFR Fusionsgen.</p> <p>Quellen: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten für Patienten mit AdvSM (4), Fachinformationen (1, 2), Leitlinie der DGHO (3)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie 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 200 mg oral einmal täglich. 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 200 mg Avapritinib täglich multipliziert: $365 \times 200 \text{ mg} = 73.000 \text{ mg}$. Es fällt kein Verwurf an (Tabelle 3-13).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Individualisierte Therapie unter Auswahl von:

- Midostaurin
- Cladribin (nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen)
- Imatinib (nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für mit Midostaurin vorbehandelte Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFRα Fusionen)

Die Angaben zum Einsatz von Midostaurin stammen aus den aktuellen Leitlinienempfehlungen der DGHO sowie der Fachinformation (2, 3). Die Angaben zum off-label Einsatz von Cladribin und Imatinib zur Therapiekontrolle der systemischen Mastozytose stammen aus den aktuellen Leitlinienempfehlungen der DGHO (3).

Midostaurin

Der Jahresverbrauch von Midostaurin wurde auf der Basis der Fachinformation berechnet. Die empfohlene Dosierung beträgt 100 mg oral zweimal täglich. Die Behandlung sollte fortgeführt werden, solange ein klinischer Nutzen erkennbar ist oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt (2).

Der Jahresverbrauch von Midostaurin pro Patient berechnet sich aus der empfohlenen Dosis von 2 x 100 mg an 365 Behandlungstagen im Jahr und beträgt 365 x 200 mg = 73.000 mg. Es fällt kein Verwurf an (Tabelle 3-13).

Cladribin

Der Jahresverbrauch von Cladribin wurde basierend auf den Angaben der Leitlinie der DGHO berechnet. Die Dosierung erfolgt in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Patienten und beträgt 0,14 mg/kg Körpergewicht. Die Behandlung erfolgt s.c. oder i.v. an fünf aufeinanderfolgenden Tagen eines 28-Tage-Zyklus für drei bis sechs Zyklen (3).

Der Jahresverbrauch von Cladribin pro Patient berechnet sich aus der empfohlenen Dosierung, die anhand des durchschnittlichen Körpergewichts in Deutschland von 77,7 kg ermittelt wurde, einschließlich des anfallenden Verwurfs (Verbrauch pro Gabe: 10,88 mg; Verbrauch pro Gabe inklusive Verwurf: 20 mg) sowie der Anzahl an Behandlungstagen von 15 – 30 Tagen. Der Jahresverbrauch beträgt 15 x 20 mg = 300 mg für die untere Spanne und 30 x 20 mg = 600 mg für die obere Spanne (Tabelle 3-13).

Imatinib

Der Jahresverbrauch von Imatinib basierend auf den Angaben der Leitlinie der DGHO berechnet. Die empfohlene Dosierung liegt bei 400 mg oral einmal täglich. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich und langfristig (3).

Der Jahresverbrauch von Imatinib pro Patient berechnet sich aus der empfohlenen Tagesdosis von 400 mg und der Anzahl an Behandlungstagen von 365 Tagen. Der Jahresverbrauch beträgt $365 \times 400\text{mg} = 146.000 \text{ mg}$ (Tabelle 3-13).

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|---|--|--|
| zu bewertendes Arzneimittel | | |
| Avapritinib (AYVAKYT®) | 20.241,35 € ^a 30 Filmtabletten (200 mg/Filmtablette) ^b | 19.084,19 € (1.155,39 € ^c ; 1,77 € ^d) |

| 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 |
|---|--|--|
| zweckmäßige Vergleichstherapie | | |
| individualisierte Therapie unter Auswahl von: | | |
| Midostaurin (RYDAPT®) | 14.424,69 € ^a 112 Weichkapseln (25 mg/Weichkapsel) ^c | 13.602,41 € (820,51 € ^c ; 1,77 € ^d) |
| Cladribin s.c. ^f (LITAK®) | 2.006,52 € ^a 5 x 5 ml Injektionslösung (2 mg/ml) | 1.750,35 € (254,40 € ^g ; 1,77 € ^d) |
| Cladribin i.v. ^f (LEUSTATIN®) | 507,59 € ^a 1 x 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (10 mg/10 ml) | 482,27 € (23,55 € ^h ; 1,77 € ^d) |
| Imatinib ⁱ (IMATINIB onkovis®) | 538,33 € ^a 90 Hartkapseln (400 mg/Hartkapsel) | 494,88 € (41,68 € ^j ; 1,77 € ^d) |
| <p>a: Apothekenverkaufspreis inklusive MwSt. gemäß Lauer-Taxe® (Stand: 01. September 2025)</p> <p>b: Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib 200 mg oral einmal täglich. Diese einmal tägliche Dosis von 200 mg ist auch die empfohlene Höchstdosis, die von Patienten mit AdvSM nicht überschritten werden darf. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. Die gleichzeitige Anwendung von Avapritinib mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden. Wenn sich eine gleichzeitige Anwendung mit einem moderaten CYP3A-Inhibitor nicht vermeiden lässt, muss die Avapritinib-Anfangsdosis von 200 mg auf 50 mg oral einmal täglich reduziert werden.</p> <p>Zur Behandlung von Nebenwirkungen kann basierend auf der Schwere und klinischen Manifestation eine Unterbrechung der Behandlung mit oder ohne Dosisreduktion erwogen werden. Es werden Dosisreduktionen und -anpassungen bei Nebenwirkungen auf 100 mg, 50 mg oder auf eine Mindestdosis von 25 mg einmal täglich empfohlen (1).</p> <p>c: Herstellerrabatt von 7 % des Herstellerabgabepreises nach § 130a SGB V Abs. 1</p> <p>d: Apothekenrabatt von 1,77 € nach § 130 SGB V Abs. 1</p> <p>e: Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Tagesdosis 2 x 100 mg. Bei Auftreten von schwerer Übelkeit und/oder Erbrechen, anderen schweren nicht-hämatologischen Toxizitäten (CTCAE-Grad 3/4) oder bei kritischer Entwicklung von Laborparametern wie der absoluten Neutrophilenzahl, der Thrombozytenzahl oder dem Hämoglobinwert kann die Behandlung unterbrochen und mit einer Dosierung von 2 x 50 mg wieder aufgenommen werden. Bei guter Verträglichkeit soll die Dosis wieder auf 2 x 100 mg erhöht werden (2).</p> <p>f: nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen</p> <p>g: Summe der Rabatte aus Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 3b (10 %) und Herstellerrabatt für wirkstoffgleiche nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 1 (6 % vom Herstellerabgabepreis)</p> <p>h: Herstellerrabatt für wirkstoffgleiche nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 1 (6 % vom Herstellerabgabepreis)</p> <p>i: nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für mit Midostaurin vorbehandelte Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFRα Fusionen</p> <p>j: Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 3b (10 %)</p> <p>Quellen: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten für Patienten mit AdvSM (4)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Packungsgröße sowie Preis und Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels (Avapritinib á 200 mg) sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien basieren auf einer Online-Abfrage in der Lauer-Taxe® (Stand: 01. September 2025). Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die wirtschaftlichste Packung gewählt. Arzneimittel, die außer Vertrieb sind, sowie Musterpackungen, Klinikpackungen und Importpräparate wurden nicht berücksichtigt.

Für die Berechnung der Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden der Apothekenabgabepreis und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V zugrunde gelegt. Die Details der Berechnungen können der Excel-Tabelle zur Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten für Patienten mit AdvSM entnommen werden (4).

Zu bewertendes Arzneimittel

Avapritinib

Der Apothekenabgabepreis für eine Packung Avapritinib mit 30 Filmtabletten á 200 mg beträgt 20.241,35 € (Tabelle 3-14). Aufgrund des Direktvertriebs von Avapritinib fällt kein Großhandelszuschlag an. Nach Berücksichtigung des gesetzlichen Apothekenabgabepreises gemäß § 130 SGB V für verschreibungspflichtige Präparate (1,77 €) und des gesetzlichen Herstellerabschlags von 7 % für patentgeschützte, nicht festbetragsgeregelte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers auf den Herstellerabgabepreis nach § 130a SGB V Abs. 1 (1.155,39 €) betragen die Kosten für eine Packung Avapritinib mit 30 Filmtabletten á 200 mg (entspricht der empfohlenen Anfangsdosis von Avapritinib) 19.084,19 € (Tabelle 3-14). Bei der Berechnung der Kosten wurde die wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße gewählt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Individualisierte Therapie unter Auswahl von:

- Midostaurin
- Cladribin (nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen)
- Imatinib (nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für mit Midostaurin vorbehandelte Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFRα Fusionen)

Midostaurin

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

Cladribin

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

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

Imatinib

Der Apothekenabgabepreis für eine Packung Imatinib mit 90 Hartkapseln á 400 mg beträgt 583,33 € (Tabelle 3-14). Nach Berücksichtigung des gesetzlichen Apothekenabgabepreises gemäß § 130 SGB V Abs. 1 für verschreibungspflichtige Präparate (1,77 €) und des Herstellerrabatts von 10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 3b (41,68 €) betragen die Kosten für eine Packung Imatinib 494,88 € (Tabelle 3-14).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|---|---|---|---|
| zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Avapritinib (AYVAKYT®) | erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie (Zielpopulation) | entfällt | entfällt | entfällt |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|---|--|--|---|---|
| zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| individualisierter Therapie unter Auswahl von: | | | | |
| Midostaurin (RYDAPT®) | Zielpopulation | entfällt | entfällt | entfällt |
| Cladribin s.c. (LITAK®) | Zielpopulation ^a (keine Zulassung) | entfällt | entfällt | entfällt |
| Cladribin i.v. (LEUSTATIN®) | Zielpopulation ^a (keine Zulassung) | Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 5 x pro 28-Tage-Zyklus | 15 – 30 |
| Imatinib (IMATINIB onkovis®) | Zielpopulation ^b (keine Zulassung) | entfällt | entfällt | entfällt |
| <p>a: nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen b: nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für mit Midostaurin vorbehandelte Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFRΑ-Fusionsgen</p> <p>Quellen: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten für Patienten mit AdvSM (4), Tragende Gründe zum Beschluss im Verfahren zu Midostaurin im Anwendungsgebiet (6), Hilfstaxe Anlage 3 (7, 8)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | |

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Avapritinib

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Cladribin s.c./i.v. wird entsprechend den Therapieprotokollen der Leitlinie der DGHO eine Zusatzmedikation mit Cotrimoxazol und Aciclovir empfohlen (3). In der Fachinformation von Midostaurin wird auf eine prophylaktische Gabe von Antiemetika hingewiesen (2). Laut dem G-BA werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt (6, 9). Entsprechend dem Vorgehen des G-BA im Nutzenbewertungsverfahren von Midostaurin im Anwendungsgebiet wurden für Midostaurin und Cladribin s.c. keine zusätzlichen GKV-Leistungen berechnet (Tabelle 3-15).

Für Cladribin i.v. fallen hinsichtlich sonstiger GKV-Leistungen gemäß der Hilfstaxe Zuschläge für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitung an (7, 8, 10). Die Leistung ist bei jeder Behandlung mit Cladribin i.v. erforderlich und dementsprechend bei 15 bis 30 Behandlungen pro Patient pro Jahr zu berücksichtigen (Tabelle 3-15).

Bei der Anwendung von Imatinib fallen gemäß den Therapieprotokollen der Leitlinie der DGHO und entsprechend dem Vorgehen im Verfahren von Midostaurin ebenfalls keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (Tabelle 3-15) (3).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Kosten pro Leistung in Euro |
|--|-----------------------------|
| entfällt | entfällt |
| Sonstige GKV-Leistungen | |
| Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100,00 € |
| Quellen: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten für Patienten mit AdvSM (4), Tragende Gründe zum Beschluss im Verfahren zu Midostaurin im Anwendungsgebiet (6), Hilfstaxe Anlage 3 (7, 8) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

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

In der Fachinformation von Avapritinib, der Fachinformation von Midostaurin sowie in den Therapieprotokollen der Leitlinie der DGHO werden keine Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemacht, die direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehen (1-3, 6).

Für Cladribin i.v. fallen gemäß Hilfstaxe Zuschläge für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitung an (7, 8). Die Kosten betragen 100,00 € und entsprechen den Angaben des G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss im Verfahren zu Midostaurin im vorliegenden Anwendungsgebiet (Tabelle 3-16) (6).

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

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|--|---|---|---|
| zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Avapritinib (AYVAKYT®) | erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie (Zielpopulation) | entfällt | entfällt |
| zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| individualisierte Therapie unter Auswahl von: | | | |
| Midostaurin (RYDAPT®) | Zielpopulation | entfällt | entfällt |
| Cladribin s.c. (LITAK®) | Zielpopulation ^a (keine Zulassung) | entfällt | entfällt |
| Cladribin i.v. (LEUSTATIN®) | Zielpopulation ^a (keine Zulassung) | Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 1.500 € – 3.000 € |
| Imatinib (IMATINIB onkovis®) | Zielpopulation ^b (keine Zulassung) | entfällt | entfällt |
| <p>a: nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen</p> <p>b: nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für mit Midostaurin vorbehandelte Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFRα Fusionsgen</p> <p>Quelle: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten für Patienten mit AdvSM (4)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | |

Für die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Avapritinib sowie für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Midostaurin, Cladribin s.c. und Imatinib fallen keine Zusatzkosten an (Tabelle 3-17).

Bei Cladribin i.v. fallen Zusatzkosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitung an (7, 8). Diese betragen 1.500 € bis 3.000 € pro Patient pro Jahr (Tabelle 3-17).

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe | 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 ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie (Zielpopulation) | 232.190,98 € | entfällt | entfällt | 232.190,98 € |
| zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| individualisierte Therapie unter Auswahl von: | | | | | |
| Midostaurin (RYDAPT®) | Zielpopulation | 354.634,26 € | entfällt | entfällt | 354.634,26 € |
| Cladribin s.c. (LITAK®) | Zielpopulation ^a (keine Zulassung) | 10.502,10 € – 21.004,20 € | entfällt | entfällt | 10.502,10 € – 21.004,20 € |
| Cladribin i.v. (LEUSTATIN®) | Zielpopulation ^a (keine Zulassung) | 14.468,10 € – 28.936,20 € | entfällt | 1.500 € – 3.000 € | 15.968,10 € – 31.936,20 € |

| 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 |
|--|--|--|--|---|---|
| Imatinib (IMATINIB onkovis®) | Zielpopulation ^b (keine Zulassung) | 2.007,01 € | entfällt | entfällt | 2.007,01 € |
| <p>a: nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen</p> <p>b: nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für mit Midostaurin vorbehandelte Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFRΑ-Fusionsgen</p> <p>Quelle: Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten für Patienten mit AdvSM (4)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | | |

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten in Tabelle 3-18 für das zu bewertende Arzneimittel sowie die zweckmäßigen Vergleichstherapien basiert auf den Daten einer Online-Abfrage in der Lauer-Taxe® (Stand: 01. September 2025). Es wurden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berücksichtigt. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde jeweils die wirtschaftlichste Packungsgröße gemäß der empfohlenen Dosis berücksichtigt. Die detaillierte Berechnung kann der Excel-Tabelle zur Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten für Patienten mit AdvSM entnommen werden (4).

Zu bewertendes Arzneimittel

Avapritinib

Die Jahrestherapiekosten für Avapritinib als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie sind in Tabelle 3-18 dargestellt. Bei der zu Grunde liegenden wirtschaftlichsten Packungsgröße von 30 Filmtabletten á 200 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

Individualisierte Therapie unter Auswahl von:

- Midostaurin
- Cladribin (nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen)
- Imatinib (nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für mit Midostaurin vorbehandelte Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFRα Fusionen)

Midostaurin

Die Jahrestherapiekosten für Midostaurin zur Behandlung erwachsener Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie sind in Tabelle 3-18 dargestellt. Bei der zu Grunde liegenden wirtschaftlichsten Packungsgröße von 112 Weichkapseln pro Packung werden 26,07 Packungen pro Patient und Jahr benötigt. Die Jahrestherapiekosten betragen 354.634,26 € pro Patient. Gemäß der Fachinformation fallen keine zusätzlichen Kosten an, die direkt mit der Anwendung des Arzneimittels in unmittelbarem Zusammenhang stehen (2). Midostaurin ist im Anwendungsgebiet zugelassen und stellt für alle Patienten der Zielpopulation von Avapritinib eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar (11).

Cladribin

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

Cladribin ist für die Behandlung der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, dementsprechend erfolgt die Therapie off-label (3). Der G-BA betrachtet Cladribin nur für Patienten in der Zielpopulation von Avapritinib, die zuvor mit Midostaurin behandelt wurden, als zweckmäßige Vergleichstherapie (11).

Imatinib

Die Jahrestherapiekosten für Imatinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie sind in Tabelle 3-18 dargestellt. Bei der zu Grunde liegenden wirtschaftlichsten Packungsgröße von 90 Hartkapseln (400 mg/Hartkapsel) pro Packung werden 4,06 Packungen pro Patient und Jahr benötigt. Die Jahrestherapiekosten betragen 2.007,01 € pro Patient. Es liegen keine Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen vor (3, 6, 12). Imatinib ist ebenfalls für die Behandlung der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, dementsprechend erfolgt die Therapie off-label (3). Der G-BA betrachtet Imatinib nur für Patienten in der Zielpopulation von Avapritinib, die mit Midostaurin vorbehandelt wurden und keine KIT D816V Mutation aufweisen, einen unbekannten KIT-Mutationsstatus haben sowie für mit Midostaurin vorbehandelte Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFRα Fusionsgen, als zweckmäßige Vergleichstherapie (11).

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 ASM, SM-AHN, oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie, indiziert (1). Neben Avapritinib ist Midostaurin das einzige, weitere zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.

Wie in Abschnitt 3.2.4 beschrieben, die geschätzte Anzahl prävalenter Patienten in der GKV innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht, beläuft sich auf 434 [261 – 677] Patienten.

Kontraindikationen

Die Patienten im Anwendungsgebiet befinden sich bereits in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung und die Erkrankung tritt häufig im fortgeschrittenen Alter auf. 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 Nierenerkrankungen im Endstadium (CLcr < 15 ml/min) sowie bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$, 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 die Kontraindikationen auf die Größe der Zielpopulation auswirken.

Differenzierung nach ambulanten und stationären Versorgungsbereich

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

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

Die Therapiekosten wurden für alle Patienten berechnet, die potenziell mit Avapritinib behandelt werden könnten.

Da keine genauen Angaben zur Anzahl von Patienten mit Kontraindikation sowie zur Patientenrelevanz und -präferenz 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, Midostaurin, Cladribin und Imatinib in der Lauer-Steuer[®] (Stand: 01. September 2025). Die Angaben zum Behandlungsschema und der Dosierung von Avapritinib wurden aus der Fachinformation entnommen (1). Die Angaben zum Einsatz von Midostaurin stammen aus den aktuellen Leitlinienempfehlungen der DGHO, sowie der Fachinformation (2, 3). Die Angaben zum off-label Einsatz von Cladribin und Imatinib stammen aus den aktuellen Leitlinienempfehlungen der DGHO (3).

Die Berechnungen der Kosten unter Einbezug aller gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte aus der Arzneimittelpreisverordnung wurden in Microsoft Excel durchgeführt und auf zwei Nachkommastellen gerundet (4).

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. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Rydapt® 25 mg Weichkapseln [Stand: Juni 2023]. 2023.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V. Onkopedia-Leitlinie zur systemischen Mastozytose [Stand: Januar 2024]. 2024.
4. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten für Patienten mit AdvSM [Stand Lauer-Taxe: 1. September 2025]. 2025.
5. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 2025 [abgerufen am 01.09.2025]; abrufbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Midostaurin (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Grenze: systemische Mastozytose) vom 2. Mai 2024. 2024.
7. Gemeinsame Schiedsstelle nach § 129 Abs. 8 SGB V. Schiedsspruch zur Festsetzung der Zuschläge für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen, parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern in Anlage 3 Teil 2 und parenteraler Calcium- und Natriumfolinatlösungen in Anlage 3 Teil 6 des Vertrages über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) sowie auf Festsetzung angepasster Wirkstoffe. 2022.
8. Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-Spitzenverband), Deutscher Apothekerverband e.V. (DAV). Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Rechtlich unverbindliche Lesefassung Anlage 3 zur Hilfstaxe idF 37. Ergänzungsvereinbarung [Stand: 1. Juni 2025]. 2025.

9. 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.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Midostaurin (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze: systemische Mastozytose) vom 02. Mai 2024. 2024.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2025-B-079, Avapritinib zur Behandlung der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose. 2025.
12. onkovis GmbH. Fachinformation Imatinib onkovis [Stand: Juni 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 Behandlung mit Avapritinib wird bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$ nicht empfohlen (siehe Tabelle 2 und Abschnitt 4.4).

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 AdvSM

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

Die Behandlung mit Avapritinib wird bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$ nicht empfohlen (siehe Tabelle 2 und Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Avapritinib mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden. Wenn sich eine gleichzeitige Anwendung mit einem moderaten CYP3A-Inhibitor nicht vermeiden lässt, muss die Avapritinib-Anfangsdosis von 200 mg auf 50 mg oral einmal täglich reduziert werden (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. |
| <p>*Schweregrad der Nebenwirkungen, abgestuft nach den Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) des National Cancer Institute (NCI) Version 4.03 und 5.0</p> <p>**Nebenwirkungen mit Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens (<i>Activities of Daily Living</i>, ADL) bei Nebenwirkungen Grad 2 oder höher</p> | | |

Versäumte Dosen

Wenn eine Dosis Avapritinib versäumt wurde, sollte der Patient die verpasste Dosis nachholen, es sei denn, die nächste geplante Dosis erfolgt innerhalb von 8 Stunden (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 Avapritinib empfohlen. Die Anfangsdosis von Avapritinib sollte bei Patienten mit AdvSM von 200 mg auf 100 mg oral einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

AYVAKYT ist zum Einnehmen.

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

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

Überdosierung

Symptome

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

Behandlung

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

Gegenanzeigen

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

Kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

Blutungen

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

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

Vor Beginn der Behandlung mit Avapritinib sollte 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 Magnetresonanztomografie (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).

Fortgeschrittene systemische Mastozytose

Bei Patienten mit AdvSM, die Avapritinib erhielten, wurden schwerwiegende Nebenwirkungen einer intrakraniellen Blutung berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Der genaue Mechanismus ist unbekannt. Die Inzidenz von intrakraniellen Blutungen war bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$ und bei Patienten mit einer Anfangsdosis von ≥ 300 mg erhöht.

In Anbetracht dessen muss vor Therapiebeginn eine Bestimmung der Thrombozytenzahl durchgeführt werden. Avapritinib wird bei Patienten mit Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$ nicht empfohlen. Nach Behandlungsbeginn muss unabhängig vom Ausgangswert der Thrombozytenzahl die ersten 8 Wochen alle 2 Wochen eine Bestimmung der Thrombozytenzahl durchgeführt werden. Nach 8-wöchiger Behandlung sollten die Thrombozytenzahlen bei Werten unter $75 \times 10^9/l$ alle 2 Wochen (oder häufiger, wenn klinisch angezeigt), alle 4 Wochen bei Werten zwischen 75 und $100 \times 10^9/l$ und bei Werten über $100 \times 10^9/l$ nach klinischer Erfordernis überprüft werden.

Thrombozytenzahlen $< 50 \times 10^9/l$ sind durch eine vorübergehende Unterbrechung der Gabe von Avapritinib zu handhaben. Thrombozytentransfusionen können erforderlich sein und die empfohlene Dosisanpassung in Tabelle 2 muss befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2). In klinischen Studien war Thrombozytopenie im Allgemeinen durch Reduktion oder Unterbrechen der Gabe von Avapritinib reversibel. Die maximale Dosis darf bei Patienten mit AdvSM 200 mg einmal täglich nicht überschreiten.

Kognitive Auswirkungen

Bei Patienten, die Avapritinib erhalten, kann es zu kognitiven Auswirkungen wie eingeschränktem Erinnerungsvermögen, kognitiven Störungen, Verwirrheitszuständen und Enzephalopathie kommen (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

Bei Patienten mit AdvSM wurden lokalisierte (Gesichts-, Periorbital-, peripheres, pulmonales Ödem, Perikard- und/oder Pleuraerguss) oder generalisierte Ödeme und Aszites mit einer Häufigkeitskategorie von mindestens häufig beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Über andere lokalisierte Ödeme (Kehlkopfödem) wurde gelegentlich berichtet.

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. Wenn die gleichzeitige Anwendung mit einem moderaten CYP3A-Inhibitor nicht vermieden werden kann, sollte die Anfangsdosis von Avapritinib bei Patienten mit GIST von 300 mg auf 100 mg oral einmal täglich und bei Patienten mit AdvSM von 200 mg auf 50 mg oral einmal täglich reduziert 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 für die Vorlage von PSURs für dieses Arzneimittel sind in Artikel 9 der Verordnung (EG) Nr. 507/2006 festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen.

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

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

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

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

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

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

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

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

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

In Abschnitt V („Risk Minimisation Measures“) des RMP sind in Tabelle V-1 die empfohlenen risikominimierenden Maßnahmen zusammengefasst (3). Diese Angaben sind in Tabelle 3-19 dargestellt.

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

Tabelle 3-19: 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. <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 |
| kognitive Effekte (GIST und AdvSM) | <p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4, 4.7 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 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. <p>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> eingeschränkte ärztliche Verschreibung | - |
| Arzneimittel-Wechselwirkungen mit moderaten oder starken CYP3A-Inhibitoren oder Induktoren (alle Indikationen) | <p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4, 4.5 und 5.2 Packungsbeilage Abschnitt 2 <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen:</p> <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. <p>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> eingeschränkte ärztliche Verschreibung | - |
| Herztoxizität, einschließlich QT-Verlängerung (alle Indikationen) | <p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.4, 4.8 und 5.1 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"> 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. | - |

| Sicherheitsbedenken | Handlungsempfehlung für die Risikominimierung | |
|---|--|-------------|
| | routinemäßige | zusätzliche |
| | <ul style="list-style-type: none"> 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 dienten die aktuelle Fachinformation von Avapritinib (1), der EU-RMP (3) und Anhang II der SmPC des Arzneimittels (2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

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

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-20 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

| Nummer | 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 | Überwachung auf hämorrhagische Nebenwirkungen | <p>Abschnitt 4.4</p> <p>„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.</p> <p>[...]</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 Gerinnungsparameter <u>müssen</u> bei Patienten mit GIST oder AdvSM überwacht werden, insbesondere bei Patienten mit Blutungsneigung und bei Patienten, die mit Antikoagulantien</p> | 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) |
|-------------|---|--|--|
| | | (z. B. Warfarin und Phenprocoumon) oder anderen Begleitmedikamenten, die das Blutungsrisiko erhöhen, behandelt werden.“ | |
| 2 | zerebrale Bildgebung mittels MRT oder CT | <p>Abschnitt 4.4</p> <p>„Bei Patienten mit GIST und AdvSM, die Avapritinib erhielten, traten Nebenwirkungen 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 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> | 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) |
|-------------|---|--|--|
| 3 | Überwachung der Thrombozytenzahlen | <p>Abschnitt 4.4</p> <p>„Bei Patienten mit AdvSM, die Avapritinib erhielten, wurden schwerwiegende Nebenwirkungen einer intrakraniellen Blutung berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Der genaue Mechanismus ist unbekannt. Die Inzidenz von intrakraniellen Blutungen war bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$ und bei Patienten mit einer Anfangsdosis von ≥ 300 mg erhöht.</p> <p>In Anbetracht dessen <u>muss</u> vor Therapiebeginn eine Bestimmung der Thrombozytenzahl durchgeführt werden. Avapritinib wird bei Patienten mit Thrombozytenzahlen $< 50 \times 10^9/l$ nicht empfohlen. Nach Behandlungsbeginn <u>muss</u> unabhängig vom Ausgangswert der Thrombozytenzahl die ersten 8 Wochen alle 2 Wochen eine Bestimmung der Thrombozytenzahl durchgeführt werden. Nach 8-wöchiger Behandlung <u>sollten</u> die Thrombozytenzahlen bei Werten unter $75 \times 10^9/l$ alle 2 Wochen (oder häufiger, wenn klinisch angezeigt), alle 4 Wochen bei Werten zwischen 75 und $100 \times 10^9/l$ und bei Werten über $100 \times 10^9/l$ <u>nach klinischer Erfordernis</u> überprüft werden.</p> <p>Thrombozytenzahlen $< 50 \times 10^9/l$ sind durch eine vorübergehende Unterbrechung der Gabe von Avapritinib zu handhaben. Thrombozytentransfusionen <u>können</u> erforderlich sein und die empfohlene Dosisanpassung in Tabelle 2 muss befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2).“</p> | ja |
| 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> | 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) |
|-------------|--|--|--|
| | | 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.“ | |
| 5 | Überwachung der Flüssigkeitsretention | <p>Abschnitt 4.4</p> <p>„Bei Patienten mit AdvSM wurden lokalisierte (Gesichts-, Periorbital-, peripheres, pulmonales Ödem, Perikard- und/oder Pleuraerguss) oder generalisierte Ödeme und Aszites mit einer Häufigkeitskategorie von mindestens häufig beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Über andere lokalisierte Ödeme (Kehlkopfödem) wurde gelegentlich berichtet.</p> <p>Daher <u>wird empfohlen</u>, Patienten mit GIST oder 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, <u>müssen</u> sorgfältig untersucht werden und es <u>sollten</u> eine geeignete unterstützende 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> | 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) |
|-------------|---|--|--|
| 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, einschließlich 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> <p>GIST- oder AdvSM-Patienten mit Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen <u>sollten</u> untersucht werden, um krankheitsbedingte Ursachen auszuschließen. Zur unterstützenden Versorgung bei behandlungsbedürftigen gastro-intestinalen Nebenwirkungen <u>können</u> Arzneimittel mit antiemetischen, antidiarrhoischen oder antaziden Eigenschaften gehören.</p> <p>Der Hydratationszustand von GIST- oder AdvSM-Patienten, bei denen gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten, <u>muss</u> genau überwacht und gemäß der klinischen Standardpraxis behandelt werden.“</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) |
|--|--|--|--|
| 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 |
| 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 3-20, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-20 bei.

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

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

EBM Stand: 4. Quartal 2025 (2).

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

| Num-mer | Studien-titel | Name des Studienregisters/der Studien-ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a | Status | Bei laufen-den Studien: Datum LPI/ LPFV | Zulas-sungs-studie [ja/nein] | Quelle SAS-Auszug | Anzahl der Prü-fungs-teilneh-mer über alle Prüf-stellen | Anzahl der Prü-fungs-teilneh-mer an deut-schen Prüf-stellen |
|--|----------------------------|--|-----------------|---|------------------------------|-------------------|---|---|
| 1 | PATH-FINDER (BLU-285-2202) | ClinicalTrials.gov: NCT03580655 (1) EU Clinical Trials Register: 2017-004836-13 (2) WHO ICTRP: NCT03580655 (3) EUCTR2017-004836-13-GB (4) | abge-schlos-sen | - | ja | (5) | 67 ^b | 18 ^b |
| 2 | EX-PLOERER (BLU-285-2101) | ClinicalTrials.gov: NCT02561988 (6) WHO ICTRP: NCT02561988 (7) | abge-schlos-sen | - | ja | (5) | 12 ^b | 0 ^b |
| Gesamt | | | | | | | 79 ^b | 18 ^b |
| In Prozent (%) | | | | | | | | 22,8 ^b |
| a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) b: Im Dossier dargestellt werden ausschließlich AdvSM-Patienten mit mindestens einer systemischen Vorthherapie, die mit 200 mg Avapritinib täglich behandelt wurden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | | | |

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

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

1. ClinicalTrials.gov. NCT03580655: (PATHFINDER) Study to Evaluate Efficacy and Safety of Avapritinib (BLU-285), A Selective KIT Mutation-targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With Advanced Systemic Mastocytosis. 2025 [zuletzt aktualisiert am 30.04.2025; abgerufen am 15.09.2025]; abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03580655>.
2. EU Clinical Trials Register. 2017-004836-13: An Open-label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Avapritinib (BLU-285), A Selective KIT Mutation-targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis. 2018 [zuletzt aktualisiert am 29.12.2018; abgerufen am 15.09.2025]; abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004836-13.
3. World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. NCT03580655: (PATHFINDER) Study to Evaluate Efficacy and Safety of Avapritinib (BLU-285), A Selective KIT Mutation-targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With Advanced Systemic Mastocytosis. 2025 [zuletzt aktualisiert am 08.09.2025; abgerufen am 15.09.2025]; abrufbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03580655>.
4. World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. EUCTR2017-004836-13-GB: An Open-label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Avapritinib (BLU-285), A Selective KIT Mutation-targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis - PATHFINDER. 2020 [zuletzt aktualisiert am 26.10.2020; abgerufen am 15.09.2025]; abrufbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004836-13-GB>.
5. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. SAS-Auszug Rekrutierung nach Land und Prüfstelle - Indikation: AdvSM. 2025.
6. ClinicalTrials.gov. NCT02561988: (EXPLORER) Study of BLU-285 in Patients With Advanced Systemic Mastocytosis (AdvSM) and Relapsed or Refractory Myeloid Malignancies. 2023 [zuletzt aktualisiert am 17.03.2023; abgerufen am 15.09.2025]; abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02561988?cond=NCT02561988&draw=2&rank=1>.

7. World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. NCT02561988: (EXPLORER) Study of BLU-285 in Patients With Advanced Systemic Mastocytosis (AdvSM) and Relapsed or Refractory Myeloid Malignancies. 2023 [zuletzt aktualisiert am 27.03.2023; abgerufen am 15.09.2025]; abrufbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02561988>.