

# Avapritinib (fortgeschrittene systemische Mastozytose)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 small squares in various shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white text on a dark blue segment of the bar.

## DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-137

Version: 1.0

Stand: 28.01.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2178

DOI: 10.60584/A25-137

# Impressum

**Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema**

Avapritinib (fortgeschrittene systemische Mastozytose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags**

03.11.2025

**Interne Projektnummer**

A25-137

**DOI-URL**

<https://doi.org/10.60584/A25-137>

**Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Siegburger Str. 237  
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [info@iqwig.de](mailto:info@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Avapritinib (fortgeschrittene systemische Mastozytose); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-137>.

**Schlagwörter**

Avapritinib, Mastozytose – Systemische, Hämatologische Neoplasien, Leukämie – Mastzellen-, Nutzenbewertung

**Keywords**

Avapritinib, Mastocytosis – Systemic, Hematologic Neoplasms, Leukemia – Mast-Cell, Benefit Assessment

**Medizinisch-fachliche Beratung**

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

**Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung wurden keine Betroffenen eingebunden.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Christina Frings
- Christiane Balg
- Lars Beckmann
- Ivona Djuric
- Anna-Lena Firle
- Stefan Kobza
- Petra Kohlepp
- Philip Kranz
- Ulrike Lampert

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Verlauf des Projekts .....</b>	<b>1</b>
<b>1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung .....</b>	<b>2</b>
<b>1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....</b>	<b>2</b>
<b>Teil I: Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.1</b>
<b>Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....</b>	<b>II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Avapritinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Avapritinib ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose, systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie oder Mastzellleukämie nach zumindest einer systemischen Therapie indiziert.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Avapritinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.11.2025 übermittelt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen € überstieg.

Für die vorliegende Bewertung war grundsätzlich die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Zudem war grundsätzlich die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – der pU legt selbst keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger und Betroffener bzw. Patientenorganisationen verzichtet.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li><li>▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li><li>▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)</li></ul>
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.



## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis .....	I.3
I Abkürzungsverzeichnis .....	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.10
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....	I.13
I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz .....	I.14
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	I.16
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.17
I 6 Literatur .....	I.19
I Anhang A Suchstrategien.....	I.20
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	I.21

# I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Avapritinib .....	I.6
Tabelle 3: Avapritinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Avapritinib .....	I.11
Tabelle 5: Avapritinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.17

# I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASM	aggressive systemische Mastozytose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MAIC	Matching-adjusted indirect Comparison
MCL	Mastzellleukämie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SM-AHN	systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## **I 1    Kurzfassung der Nutzenbewertung**

### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Avapritinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.11.2025 übermittelt.

### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Avapritinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Avapritinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie <sup>b</sup>	individualisierte Therapie <sup>c-e</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Midostaurin</li> <li>▪ Cladribin (nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen) und</li> <li>▪ Imatinib (nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für mit Midostaurin vorbehandelte Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFRΑ-Fusionsgen)</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine zytoreduktive Therapie angezeigt ist und eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Avapritinib nicht infrage kommt. Ferner wird erwartet, dass den Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen auch bei Gabe einer zytoreduktiven Therapie, sofern notwendig, eine adäquate Therapie zur Linderung der mediatorbedingten Symptome zur Verfügung steht, welche je nach Symptomatik den Einsatz von H1- und H2-Rezeptorantagonisten, Leukotrienantagonisten, Cromoglicinsäure (vgl. Anlage I und VI der AM-RL), Kortikosteroiden, Protonenpumpenhemmer, Omalizumab, Epinephrin, Bisphosphonaten und anderen Wirkstoffen umfassen kann. Des Weiteren wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten mit SM-AHN, sofern angezeigt, eine dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende Therapie gegen die assoziierte hämatologische Neoplasie durchgeführt wird.</p> <p>c. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird seitens des G-BA anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.</p> <p>d. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird laut G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>e. Die Therapieentscheidung wird gemäß G-BA insbesondere unter Berücksichtigung des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie getroffen. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen.</p> <p>AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; ASM: aggressive systemische Mastozytose; EU: Europäische Union; FIP1L1-PDGFRΑ: FIP1-Like1-Platelet-Derived-Growth-Factor-Receptor-Alpha; H: Histamin; HTA: Health Technology Assessment; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KIT: V-Kit Hardy-Zuckerman 4 Feline Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MCL: Mastzellleukämie; SM-AHN: systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie</p>	

Der pU weicht von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab und benennt die bestmögliche, patientenindividuell optimierte Behandlung (Best supportive Care) – einschließlich der Behandlung mit Midostaurin – als Vergleichstherapie.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen

Vergleichstherapie des G-BA bleibt ohne Konsequenz, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt, weder gegenüber der von ihm benannten Vergleichstherapie noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

## **Ergebnisse**

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCT zum direkten Vergleich von Avapritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Da der pU keine Studien für einen direkten Vergleich identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Avapritinib durch. Dadurch identifiziert er die 1-armigen Studien PATHFINDER (BLU-285-2202) und EXPLORER (BLU-285-2101). Der pU gibt an, die Studie PATHFINDER zur Bewertung eines therapeutischen Zusatznutzens heranzuziehen, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie leitet er nicht ab. Ergänzend stellt er Ergebnisse der 1-armigen Studie EXPLORER sowie die gepoolten Ergebnisse aus PATHFINDER und EXPLORER dar.

### ***Studien PATHFINDER und EXPLORER für die Nutzenbewertung nicht geeignet***

Die vom pU in Modul 4B des Dossiers vorgelegten Daten zu den 1-armigen Studien PATHFINDER und EXPLORER sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da sie keinen Vergleich von Avapritinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Somit liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich von Avapritinib mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

## **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avapritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Avapritinib.

Tabelle 3: Avapritinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie <sup>b</sup>	individualisierte Therapie <sup>c-e</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Midostaurin</li> <li>▪ Cladribin (nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen) und</li> <li>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)</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine zytoreduktive Therapie angezeigt ist und eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Avapritinib nicht infrage kommt. Ferner wird erwartet, dass den Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen auch bei Gabe einer zytoreduktiven Therapie, sofern notwendig, eine adäquate Therapie zur Linderung der mediatorbedingten Symptome zur Verfügung steht, welche je nach Symptomatik den Einsatz von H1- und H2-Rezeptorantagonisten, Leukotrienantagonisten, Cromoglicinsäure (vgl. Anlage I und VI der AM-RL), Kortikosteroiden, Protonenpumpenhemmer, Omalizumab, Epinephrin, Bisphosphonaten und anderen Wirkstoffen umfassen kann. Des Weiteren wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten mit SM-AHN, sofern angezeigt, eine dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende Therapie gegen die assoziierte hämatologische Neoplasie durchgeführt wird.</p> <p>c. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird seitens des G-BA anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.</p> <p>d. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird laut G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>e. Die Therapieentscheidung wird gemäß G-BA insbesondere unter Berücksichtigung des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie getroffen. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen.</p> <p>AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; ASM: aggressive systemische Mastozytose; EU: Europäische Union; FIP1L1-PDGFR: FIP1-Like1-Platelet-Derived-Growth-Factor-Receptor-Alpha; H: Histamin; HTA: Health Technology Assessment; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KIT: V-Kit Hardy-Zuckerman 4 Feline Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MCL: Mastzellleukämie; SM-AHN: systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.



**Ergänzender Hinweis**

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen Erweiterung des Anwendungsgebiets 2022 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Avapritinib festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Avapritinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Avapritinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie <sup>b</sup>	individualisierte Therapie <sup>c-e</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Midostaurin</li> <li>▪ Cladribin (nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen) und</li> <li>▪ Imatinib (nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für mit Midostaurin vorbehandelte Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFRΑ-Fusionsgen)</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine zytoreduktive Therapie angezeigt ist und eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Avapritinib nicht infrage kommt. Ferner wird erwartet, dass den Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen auch bei Gabe einer zytoreduktiven Therapie, sofern notwendig, eine adäquate Therapie zur Linderung der mediatorbedingten Symptome zur Verfügung steht, welche je nach Symptomatik den Einsatz von H1- und H2-Rezeptorantagonisten, Leukotrienantagonisten, Cromoglicinsäure (vgl. Anlage I und VI der AM-RL), Kortikosteroiden, Protonenpumpenhemmer, Omalizumab, Epinephrin, Bisphosphonaten und anderen Wirkstoffen umfassen kann. Des Weiteren wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten mit SM-AHN, sofern angezeigt, eine dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende Therapie gegen die assoziierte hämatologische Neoplasie durchgeführt wird.</p> <p>c. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird seitens des G-BA anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.</p> <p>d. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird laut G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>e. Die Therapieentscheidung wird gemäß G-BA insbesondere unter Berücksichtigung des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie getroffen. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen.</p> <p>AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; ASM: aggressive systemische Mastozytose; EU: Europäische Union; FIP1L1-PDGFRΑ: FIP1-Like1-Platelet-Derived-Growth-Factor-Receptor-Alpha; H: Histamin; HTA: Health Technology Assessment; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KIT: V-Kit Hardy-Zuckerman 4 Feline Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MCL: Mastzellleukämie; SM-AHN: systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie</p>	

Der pU weicht von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab und benennt die bestmögliche, patientenindividuell optimierte Behandlung (Best supportive Care) – einschließlich der Behandlung mit Midostaurin – als Vergleichstherapie.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen

Vergleichstherapie des G-BA bleibt ohne Konsequenz, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt, weder gegenüber der von ihm benannten Vergleichstherapie noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt I 3.1).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Avapritinib (Stand zum 15.09.2025)
- bibliografische Recherchen zu Avapritinib (letzte Suche am 15.09.2025)
- Suchen in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Avapritinib (letzte Suche am 17.09.2025)
- Suchen auf der Internetseite des G-BA zu Avapritinib (letzte Suche am 19.09.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Avapritinib (letzte Suche am 10.11.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCT zum direkten Vergleich von Avapritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Da der pU keine Studien für einen direkten Vergleich identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Avapritinib durch. Dadurch identifiziert er die 1-armigen Studien PATHFINDER (BLU-285-2202) [2] und EXPLORER (BLU-285-2101) [3]. Der pU gibt an, die Studie PATHFINDER zur Bewertung eines therapeutischen Zusatznutzens heranzuziehen, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie leitet er nicht ab. Ergänzend stellt er Ergebnisse der 1-armigen Studie EXPLORER sowie die gepoolten Ergebnisse aus PATHFINDER und EXPLORER dar.

Die vom pU vorgelegten 1-armigen Studien sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Avapritinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zu treffen, da sie keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben. In Abschnitt I 3.1 werden die vom pU vorgelegten Studien beschrieben.

Es ist anzumerken, dass der pU in Modul 4B Abschnitt 4.4.2 auf einen Propensity-Score-adjustierten indirekten Vergleich mit den Studien EXPLORER, PATHFINDER, D2201 (NCT00782067) und A2213 (NCT00233454) [4] und einen Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Vergleich [5] verweist. Den Propensity-Score-adjustierten indirekten Vergleich hatte der pU bereits für die vorangegangene Nutzenbewertung aufgearbeitet und dargestellt [4]. Der pU bezieht die beiden indirekten Vergleiche zur Bestätigung der Ergebnisse

aus der Studie PATHFINDER mit ein, bereitet jedoch keine Daten entsprechend der Modulvorlage auf. Eine weitere Prüfung der indirekten Vergleiche erfolgt daher nicht.

### **I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz**

#### **PATHFINDER (BLU-285-2202)**

Bei der Studie PATHFINDER handelt es sich um eine offene, multizentrische, 1-armige Phase-II-Studie mit Avapritinib zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL gemäß den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Die Population wurde in 2 Kohorten unterteilt: 1 Kohorte mit Patientinnen und Patienten mit ASM oder SM-AHN ohne C-Findings und 1 Kohorte mit Patientinnen und Patienten mit ASM oder SM-AHN und  $\geq 1$  C-Finding bzw. mit MCL unabhängig von C-Findings (jeweils gemäß modifizierten International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment and European Competence Network on Mastocytosis-Kriterien). Alle Patientinnen und Patienten (N = 107) erhielten Avapritinib, dabei betrug die Dosierung zu Studienbeginn in Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl 1-mal täglich 100 mg bzw. 200 mg Avapritinib.

Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrate. Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

In Modul 4B des Dossiers legt der pU zum finalen Datenschnitt vom 13.03.2025 Daten zu einer Teilpopulation der Patientinnen und Patienten (n = 67) vor, die eine systemische Vorthherapie sowie eine Avapritinib-Dosierung gemäß Fachinformation (Anfangsdosierung 200 mg täglich) [6] erhielten.

#### **EXPLORER (BLU-285-2101)**

Bei der Studie EXPLORER handelt es sich um eine offene, multizentrische, 1-armige Phase-I-Studie mit Avapritinib zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose, bestehend aus einer Dosisescalationsphase (Teil 1) sowie einer Erweiterungsphase (Teil 2). Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit ASM, SM-AHN, MCL oder einem rezidierten oder refraktären myeloischen Malignom gemäß den Kriterien der WHO. Alle Patientinnen und Patienten (N = 86) erhielten Avapritinib, dabei betrug die Dosierung zu Studienbeginn 1-mal täglich 30 mg, 60 mg, 100 mg, 130 mg, 200 mg, 300 mg bzw. 400 mg Avapritinib.

Primäre Endpunkte der Studie waren die maximal verträgliche Dosis, die empfohlene Phase-II-Dosis sowie Nebenwirkungen. Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

In Modul 4B des Dossiers legt der pU zum finalen Datenschnitt vom 19.01.2023 Daten zu einer Teilpopulation der Patientinnen und Patienten (n = 12) vor, die eine systemische Vorthherapie sowie eine Avapritinib-Dosierung gemäß Fachinformation (Anfangsdosierung 200 mg täglich) [6] erhielten.

**Vom pU vorgelegte Evidenz ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet**

Die vom pU in Modul 4B des Dossiers vorgelegten Daten zu den Studien PATHFINDER und EXPLORER sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da sie keinen Vergleich von Avapritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Somit liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich von Avapritinib mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

#### **I 4    Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung von Avapritinib zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie liegen zum Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avapritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.



## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Avapritinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Avapritinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie <sup>b</sup>	individualisierte Therapie <sup>c-e</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Midostaurin</li> <li>▪ Cladribin (nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen) und</li> <li>Imatinib (nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für mit Midostaurin vorbehandelte Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFRΑ-Fusionsgen)</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine zytoreduktive Therapie angezeigt ist und eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Avapritinib nicht infrage kommt. Ferner wird erwartet, dass den Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen auch bei Gabe einer zytoreduktiven Therapie, sofern notwendig, eine adäquate Therapie zur Linderung der mediatorbedingten Symptome zur Verfügung steht, welche je nach Symptomatik den Einsatz von H1- und H2-Rezeptorantagonisten, Leukotrienantagonisten, Cromoglicinsäure (vgl. Anlage I und VI der AM-RL), Kortikosteroiden, Protonenpumpenhemmer, Omalizumab, Epinephrin, Bisphosphonaten und anderen Wirkstoffen umfassen kann. Des Weiteren wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten mit SM-AHN, sofern angezeigt, eine dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende Therapie gegen die assoziierte hämatologische Neoplasie durchgeführt wird.</p> <p>c. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird seitens des G-BA anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.</p> <p>d. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird laut G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>e. Die Therapieentscheidung wird gemäß G-BA insbesondere unter Berücksichtigung des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie getroffen. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen.</p> <p>AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; ASM: aggressive systemische Mastozytose; EU: Europäische Union; FIP1L1-PDGFRΑ: FIP1-Like1-Platelet-Derived-Growth-Factor-Receptor-Alpha; H: Histamin; HTA: Health Technology Assessment; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KIT: V-Kit Hardy-Zuckerman 4 Feline Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MCL: Mastzellleukämie; SM-AHN: systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht insofern der des pU, als dieser keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet. Basierend auf der Studie PATHFINDER stellt er aber abweichend einen Hinweis auf einen therapeutisch beträchtlichen Zusatznutzen von Avapritinib fest.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **Ergänzender Hinweis**

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen der Erweiterung des Anwendungsgebiets 2022 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Avapritinib festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

## I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Reiter A, Schwaab J, DeAngelo DJ et al. Efficacy and safety of avapritinib in previously treated patients with advanced systemic mastocytosis. Blood Adv 2022; 6(21): 5750-5762. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007539>.
3. DeAngelo DJ, Radia DH, George TI et al. Safety and efficacy of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: the phase 1 EXPLORER trial. Nat Med 2021; 27(12): 2183-2191. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01538-9>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avapritinib (Neues Anwendungsgebiet: Systemische Mastozytose, nach mind. 1 Vorthherapie) [online]. 2022 [Zugriff: 19.11.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/817/>.
5. Pilkington H, Smith S, Roskell N et al. Indirect treatment comparisons of avapritinib versus midostaurin for patients with advanced systemic mastocytosis. Future Oncol 2022; 18(13): 1583-1594. <https://doi.org/10.2217/fon-2021-1509>.
6. Blueprint Medicines. AYVAKYT 25 mg/ -50 mg/ -100 mg/ -200 mg/ -300 mg Filmdrögen [online]. 04.2024 [Zugriff: 11.12.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### ***Suche zu Avapritinib***

##### ***1. ClinicalTrials.gov***

*Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
avapritinib OR BLU-285 [Other terms]

##### ***2. EU Clinical Trials Register***

*Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
avapritinib* OR BLU-285 OR BLU285 OR (BLU 285)

##### ***3. Clinical Trials Information System (CTIS)***

*Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
avapritinib, BLU-285 [Contain any of these tems]

## **I Anhang B    Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

### ***„Anwendungsgebiet A, B und C***

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

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

#### **Ergänzende Erläuterung zu den Angaben in der Fachinformation zu AWG A:**

*Aufgrund der heterogenen Symptome, die mit der indolenten systemischen Mastozytose einhergehen, sind dies im Versorgungsalltag sowohl Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie als auch Fachärzte anderer Fachgebiete mit Erfahrung und Expertise in der indolenten systemischen Mastozytose.*

#### ***Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung***

##### **Indolente systemische Mastozytose**

*Bei ISM beträgt die empfohlene Dosis von Avapritinib 25 mg oral einmal täglich auf nüchternen Magen (siehe Art der Anwendung). Diese einmal tägliche Dosis von 25 mg ist auch die empfohlene Höchstdosis, die von Patienten mit ISM nicht überschritten werden darf. Die Behandlung von ISM sollte fortgesetzt werden, bis die Erkrankung fortschreitet oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.*

*Die gleichzeitige Anwendung von Avapritinib mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden.*

##### **Fortgeschrittene systemische Mastozytose**

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

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

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

#### Inoperable oder metastasierte GIST

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

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

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

#### Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen

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

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

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

Tabelle 1: Empfohlene Dosisreduktionen für AYVAKYT bei Nebenwirkungen

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

Tabelle 2: Empfohlene Dosisanpassungen für AYVAKYT bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad*	Anpassung der Dosis
<b>Patienten mit ISM, AdvSM oder GIST</b>		
<b>Intrakranielle Blutung</b> (siehe Abschnitt 4.4)	Alle Grade	AYVAKYT dauerhaft absetzen.
<b>Kognitive Auswirkungen**</b> (siehe Abschnitt 4.4)	Grad 1	Die gleiche Dosis beibehalten, die Dosis reduzieren oder unterbrechen bis zur Verbesserung auf Baselinenniveau oder Ausheilung. Fortsetzen der Therapie mit der gleichen Dosis oder einer reduzierten Dosis.
	Grad 2 oder Grad 3	Die Therapie bis zur Verbesserung auf Baselinenniveau, Grad 1 oder Ausheilung unterbrechen. Fortsetzen der Therapie mit der gleichen Dosis oder einer reduzierten Dosis.
	Grad 4	AYVAKYT dauerhaft absetzen.
<b>Andere Nebenwirkungen</b> (siehe auch Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8)	Grad 3 oder Grad 4	Die Therapie unterbrechen, bis Grad 2 oder weniger erreicht wird. Fortsetzen der Therapie mit der gleichen Dosis oder einer reduzierten Dosis, falls vertretbar.
<b>Patienten mit AdvSM</b>		
<b>Thrombozytopenie</b> (siehe Abschnitt 4.4)	Weniger als $50 \times 10^9/l$	Die Dosisgabe bis zum Erreichen einer Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$ unterbrechen, dann die Therapie mit einer reduzierten Dosis fortsetzen (siehe Tabelle 1). Wenn sich die Thrombozytenzahl nicht auf über $50 \times 10^9/l$ erholt, Thrombozytentransfusionen in Betracht ziehen.
<p>*Schweregrad der Nebenwirkungen, abgestuft nach den Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI) Version 4.03 und 5.0</p> <p>**Nebenwirkungen mit Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens (<i>Activities of Daily Living</i>, ADL) bei Nebenwirkungen Grad 2 oder höher</p>		

**Versäumte Dosen**

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

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

## **Besondere Patientengruppen**

### Ältere Patienten

*Für Patienten im Alter von 65 Jahren und älter wird keine Dosisanpassung empfohlen. Für Patienten mit ISM ab 75 Jahren liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen vor.*

### Leberfunktionsstörung

*Für Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin unterhalb der oberen Normgrenze [ONG] und Aspartat-Aminotransferase (AST) > ONG oder Gesamtbilirubin über 1 bis  $1,5 \times$  ONG und jegliche AST) und für Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin über  $1,5$  bis  $3,0 \times$  ONG und jegliche AST) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wird eine angepasste Anfangsdosis von Avapritinib empfohlen. Die Anfangsdosis von Avapritinib sollte bei Patienten mit GIST von 300 mg auf 200 mg oral einmal täglich, bei Patienten mit AdvSM von 200 mg auf 100 mg oral einmal täglich und bei Patienten mit ISM von 25 mg oral einmal täglich auf 25 mg oral jeden zweiten Tag reduziert werden.*

### Nierenfunktionsstörung

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

### Kinder und Jugendliche

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

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

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

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



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

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

### Schwangerschaft

*Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Avapritinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt.*

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

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

### Stillzeit

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

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

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

### Fertilität

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

### **Art der Anwendung**

*AYVAKYT ist zum Einnehmen.*

*Die Tabletten müssen mindestens 1 Stunde vor oder mindestens 2 Stunden nach einer Mahlzeit auf nüchternen Magen eingenommen werden.*

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

### **Gegenanzeigen**

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

### **Kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen**

#### **Blutungen**

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

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

#### **Intrakranielle Blutungen**

*Bei Patienten mit GIST und AdvSM, die Avapritinib erhielten, traten Nebenwirkungen in Form von intrakraniellen Blutungen auf. Vor Beginn der Behandlung mit Avapritinib sollte unabhängig von der Dosis das Risiko einer intrakraniellen Blutung bei Patienten mit möglicherweise erhöhtem Risiko sorgfältig geprüft werden. Dies gilt auch für Patienten mit einer Vorgeschichte eines Gefäßaneurysmas, einer intrakraniellen Blutung oder eines zerebrovaskulären Ereignisses innerhalb des letzten Jahres oder mit gleichzeitiger Anwendung von Antikoagulanzen oder bestehender Thrombozytopenie.*

*Patienten, bei denen während der Behandlung mit Avapritinib klinisch relevante neurologische Anzeichen und Symptome (z. B. starke Kopfschmerzen, Sehstörungen, Somnolenz und/oder fokale Schwäche) auftreten, müssen die Behandlung mit Avapritinib unterbrechen und unverzüglich ihren behandelnden Arzt informieren. Die zerebrale Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT)*

*kann nach Ermessen des Arztes auf Grund der Schwere und der klinischen Manifestation durchgeführt werden.*

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

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

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

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

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

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

#### Kognitive Auswirkungen

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

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

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

*Bei Patienten mit ISM können kognitive Auswirkungen ein Symptom der Krankheit sein. Patienten mit ISM müssen ihren Arzt informieren, wenn sie neue kognitive Symptome bei sich feststellen oder bestehende kognitive Symptome sich verschlechtern.*

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

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>II.4</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.7
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.7
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.8
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.8
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)..</b>	<b>II.9</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.9</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.10</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.10</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.10</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.11</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 B, Abschnitt 3.6) .....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 4 Literatur .....</b>	<b>II.16</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.8
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.12

## II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
advSM	advanced systemic Mastocytosis (fortgeschrittene systemische Mastozytose)
ASM	aggressive systemische Mastozytose
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
FIP1L1-PDGFRα	FIP1-Like1-Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KIT	V-Kit Hardy-Zuckerman 4 Feline Sarcoma Viral Oncogene Homolog
MCL	Mast Cell Leukemia (Mastzellleukämie)
M2Q	mindestens 2 Quartale
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SM-AHN	systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie



## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt die Erkrankung der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose (advSM) und deren Subtypen nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach ist Avapritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie indiziert.

Beim vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß Gemeinsamem Bundesausschuss (G-BA) davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine zytoreduktive Therapie angezeigt ist und eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Avapritinib nicht infrage kommt.

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU sind die Behandlungsoptionen bei Patientinnen und Patienten mit advSM stark limitiert. Neben Avapritinib sei im Anwendungsgebiet nur Midostaurin zugelassen. Weitere Wirkstoffe wie Tyrosinkinase-Inhibitoren oder zytoreduktive Substanzen, die laut pU in der zulassungsüberschreitenden Anwendung zum Einsatz kommen, seien nur bei ausgewählten V-Kit-Hardy-Zuckerman-4-Feline-Sarcoma-Viral-Oncogene-Homolog(KIT)-Mutationen bzw. kleinen Anteilen der Patientinnen und Patienten wirksam. Insgesamt ergibt sich für den pU ein ungedeckter therapeutischer Bedarf an selektiv wirksamen Therapieoptionen, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit bereits vorangegangenen systemischen Therapien.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) entsprechend der Herleitung im vorangegangenen Verfahren zu Avapritinib im selben Anwendungsgebiet [2]. Sie basiert auf einer beauftragten Analyse von GKV-Abrechnungsdaten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) aus den Jahren 2015 bis 2020. Für die vorliegende

Herleitung nimmt der pU eine Aktualisierung auf Basis der Daten aus den Jahren 2016 bis 2021 vor, wobei die Aufgreifkriterien innerhalb der einzelnen Schritte (mit Ausnahme einer Aktualisierung des Anatomisch-therapeutisch-chemischen-Codes [ATC-Codes] von Midostaurin für das Jahr 2021) beibehalten wird. Eine ausführliche Beschreibung der nachfolgend genannten Schritte kann der entsprechenden Dossierbewertung [3] entnommen werden:

- Schritt 1: Versicherte der InGef-Forschungsdatenbank, die zwischen dem 01.01.2021 und 31.12.2021 mindestens 1 Tag beobachtbar waren (4 345 884 Personen)
- Schritt 2: Versicherte, für die im Zeitraum vom 01.01.2021 bis 31.12.2021 mindestens 1 der beiden Diagnosecodes für advSM (C94.3 [Mastzellenleukämie] oder C96.2 [Bösartiger Mastzelltumor]) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) dokumentiert wurde (90 Patientinnen und Patienten)
- Schritt 3: Versicherte, für die im Zeitraum vom 01.01.2016 bis 31.12.2021 mindestens eine systemische Therapie über die folgenden ATC-Codes oder Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) dokumentiert wurde (29 Patientinnen und Patienten):
  - ATC-Code: L01 Antineoplastische Mittel
  - ATC-Code: L01XE39 Midostaurin (2016 bis 2020) bzw. L01XE10 Midostaurin (seit 2021) / 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 Stammzelltherapie
  - OPS-Code: 5-411 Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark
- Schritt 4: Versicherte  $\geq 18$  Jahre am 31.12.2021 (29 Patientinnen und Patienten)
- Schritt 5: zwischen dem 01.01.2016 und 31.12.2021 kontinuierlich beobachtbare Versicherte (25 Patientinnen und Patienten)
- Schritt 6: Versicherte mit dokumentierter Diagnose für advSM in mindestens 2 Quartalen (M2Q) im Jahr 2021 (19 Patientinnen und Patienten)
- Schritt 7: Hochrechnung auf die GKV-Population im Jahr 2021 inklusive eines 95 %-Konfidenzintervalls (KI) (261 bis 677 Patientinnen und Patienten)

Der pU berechnet auf Basis der aktualisierten GKV-Abrechnungsdaten für das Jahr 2021 somit eine Spanne von 261 bis 677 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

In der vorangegangenen Dossierbewertung zu Avapritinib [3] wurde das Vorgehen zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation als überwiegend nachvollziehbar bewertet. Für Schritt 3 (systemische Therapie) wurde jedoch angemerkt, dass in Bezug auf die stationäre Versorgung nicht alle OPS-Codes durch den pU berücksichtigt wurden, die sich anhand der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) für die vorliegende Indikation u. a. auch im Off-Label-Use als systemische Therapie identifizieren lassen [3]. Zudem wurde angemerkt, dass über die Herleitungsschritte auch solche Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die sich nach einer systemischen Therapie in kompletter Remission oder aktuell noch in einer systemischen Therapie befinden. Ob für diese gesamte Patientengruppe Avapritinib infrage kommt, ist fraglich. Andererseits ist unklar, weshalb in Schritt 5 eine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, die zwischen dem 01.01.2016 und 31.12.2021 kontinuierlich beobachtbar waren, stattgefunden hat, da auch Patientinnen und Patienten, die nicht während des gesamten Zeitraums beobachtbar waren, zur Zielpopulation gehören können.

Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der angegebenen Spanne zu erwarten.

### **Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren**

Für die Einordnung steht das frühere Verfahren zu Avapritinib im selben Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2022 zur Verfügung [3,4]. Die Patientenzahlen im vorliegenden Dossier (261 bis 677) weichen nur in geringem Maß von denen im früheren Verfahren zu Avapritinib ab (ca. 270 bis 680) [3]. Beide Herleitungen der Patientenzahlen basieren auf einer GKV-Routinedatenanalyse, wobei im vorliegenden Verfahren eine aktuellere Datenbasis verwendet wurde.

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU zieht die Anzahl von 19 Patientinnen und Patienten aus Schritt 6 (siehe Abschnitt II 1.3.1) heran und berechnet auf Basis von 3 210 188 Versicherten in der InGef-Forschungsdatenbank, die zwischen dem 01.01.2016 und dem 31.12.2021 kontinuierlich beobachtbar waren, eine Rate für Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation in Höhe von 0,59 pro 100 000 Personen (95 %-KI: [0,36; 0,92]). Der pU überträgt die Rate auf den jeweiligen Bevölkerungsstand der Jahre 2022 bis 2025 (Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2022) [5] sowie auf die Bevölkerungsvorausberechnungen der Jahre 2026 bis 2030 (15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung [Basis: 31.12.2021], Variante G2-L2-W2 [Auswirkungen einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung] [6]).

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 89,4 % [5,7] erwartet der pU einen geringen Anstieg der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bis zum Jahr 2030 (im Jahr 2030: 271 bis 703).

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Avapritinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie <sup>b</sup>	261–677	Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der angegebenen Spanne zu erwarten.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine zytoreduktive Therapie angezeigt ist und eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Avapritinib nicht infrage kommt.</p> <p>ASM: aggressive systemische Mastozytose; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MCL: Mastzelleukämie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SM-AHN: systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie</p>			

## **II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Avapritinib benannt:

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 FIP1-Like1-Platelet-Derived-Growth-Factor-Receptor-Alpha[FIP1L1-PDGFR $\alpha$ ]-Fusionsgen).

### **Allgemeine Hinweise zur Darstellung und Bewertung der Kosten**

Bei Cladribin und Imatinib handelt es sich um Wirkstoffe, die für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind. Folglich sind in den Fachinformationen keine Behandlungsprotokolle für das vorliegende Anwendungsgebiet dargestellt. Der pU zieht für die Kostenberechnung dieser Wirkstoffe die Therapieprotokolle aus den Empfehlungen der DGHO zur systemischen Mastozytose aus dem Jahr 2024 heran [8]. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

Identifizierte Abweichungen von den Angaben des pU werden in den entsprechenden Abschnitten kommentiert. Der pU stellt die Kosten für das 1. Behandlungsjahr dar.

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Sofern in der jeweiligen Quelle keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

#### **Zu bewertende Therapie**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Avapritinib entsprechen der Fachinformation [1].

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Midostaurin entsprechen der Fachinformation [9].

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Cladribin und Imatinib entsprechen den Therapieprotokollen aus den Empfehlungen der DGHO [8].

Für Cladribin entnimmt der pU eine Behandlungsdauer von 3 bis 6 Zyklen. Cladribin wird an 5 Tagen pro Zyklus subkutan oder intravenös verabreicht [8]. Daraus berechnet der pU eine Anzahl von 15 bis 30 Behandlungstagen.

## **II 2.2 Verbrauch**

### **Zu bewertende Therapie**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Avapritinib entsprechen der Fachinformation [1].

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Midostaurin entsprechen der Fachinformation [9].

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Cladribin und Imatinib entsprechen den Therapieprotokollen aus den Empfehlungen der DGHO [8]. Der Verbrauch von Cladribin richtet sich nach dem Körpergewicht. Zur Berechnung des Verbrauchs legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht von Erwachsenen (77,7 kg) gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [10] zugrunde.

Für Imatinib entnimmt der pU eine Dosierung von 400 mg oral 1-mal täglich [8]. Eine ggf. Dosissteigerung, auf die in den DGHO-Empfehlungen hingewiesen wird [8], bleibt dabei unberücksichtigt.

## **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten sämtlicher Wirkstoffe geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2025 wieder.

## **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Für Midostaurin ist dies nachvollziehbar, da die in der Fachinformation [9] aufgeführten Leistungen wegen der Formulierung („sollten“ statt z. B. „müssen“) als nicht zwingend erforderlich angesehen werden und somit keine zusätzlich notwendigen Leistungen darstellen.

Gemäß Fachinformationen von Avapritinib [1] können im vorliegenden Anwendungsgebiet Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die regelmäßige Überwachung verschiedener Blutparameter (großes Blutbild; Thrombozyten und Gerinnungsparameter) angesetzt werden.

Für Cladribin können für die intravenöse Darreichungsform zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Verabreichung einer Infusion gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) angesetzt werden [11].

Ob weitere in den Fachinformationen von Cladribin [11,12] und Imatinib [13] genannte zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wie die regelmäßige Bestimmung verschiedener Laborparameter bzw. Organfunktionen für das vorliegende (nicht zugelassene) Anwendungsgebiet zum Tragen kommen, ist unklar.

Für Cladribin (intravenöse Darreichungsform) berücksichtig der pU Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung gemäß Hilfstaxe (je applikationsfertiger Einheit 100 €). Dies ist zum Stand 01.06.2025 plausibel [14].

## **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

### **Zu bewertende Therapie**

Der pU ermittelt für Avapritinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 232 190,98 €, welche ausschließlich aus Arzneimittelkosten bestehen. Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Der pU ermittelt für Midostaurin Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 354 634,26 €. Diese beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind plausibel.

Der pU ermittelt für Cladribin subkutan Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 10 502,10 € bis 21 004,20 €. Sie beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, welche plausibel sind. Der pU ermittelt für Cladribin intravenös Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 15 968,10 € bis 31 936,20 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe, welche plausibel sind. Für die intravenöse Darreichungsform von Cladribin können zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Verabreichung einer Infusion veranschlagt werden, die der pU nicht berücksichtigt. Mit Bezug auf beide Darreichungsformen von Cladribin ist unklar, ob die in den Fachinformationen [11,12] genannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für das betroffene (nicht zugelassene) Anwendungsgebiet zum Tragen kommen.

Der pU ermittelt für Imatinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 2007,01 €. Diese beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Diese sind als untere Grenze plausibel. Im Fall einer Dosissteigerung (siehe Abschnitt II 2.2) können entsprechend höhere Kosten entstehen. Es ist unklar, inwieweit Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das betroffene (nicht zugelassene) Anwendungsgebiet zum Tragen kommen.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar <sup>b</sup>
<b>Zu bewertende Therapie</b>						
Avapritinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie	232 190,98	0	0	232 190,98	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.



Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar <sup>b</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Individualisierte Therapie unter Auswahl von</b>						
Midostaurin	siehe oben	354 634,26	0	0	354 634,26	Die Angaben des pU sind plausibel.
Cladribin <sup>c</sup>						Die Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe fallen ausschließlich im 1. Jahr an und sind plausibel. Zumindest für die intravenöse Darreichungsform fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
subkutan		10 502,10– 21 004,20	0	0	10 502,10– 21 004,20	
intravenös		14 468,10– 28 936,20	0	1500–3000	15 968,10– 31 936,20	
Imatinib <sup>d</sup>		2007,01	0	0	2007,01	Die Arzneimittelkosten sind als untere Grenze plausibel. Im Fall einer Dosissteigerung können entsprechend höhere Kosten entstehen. Es ist unklar, inwieweit Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das betroffene (nicht zugelassene) Anwendungsgebiet zum Tragen kommen.
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten mit SM-AHN, sofern angezeigt, eine dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende Therapie gegen die assoziierte hämatologische Neoplasie durchgeführt wird. Ferner wird erwartet, dass den Patientinnen und Patienten auch bei Gabe einer zytoreduktiven Therapie, sofern notwendig, eine adäquate Therapie zur Linderung der mediatorbedingten Symptome zur Verfügung gestellt wird. Dadurch können zusätzliche Kosten entstehen.</p> <p>c. nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen</p> <p>d. 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-PDGFRA-Fusionsgen</p> <p>ASM: aggressive systemische Mastozytose; FIP1L1-PDGFRA: FIP1-Like1-Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KIT: V-Kit Hardy-Zuckerman 4 Feline Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MCL: Mastzellleukämie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SM-AHN: systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie</p>						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU benennt als Kontraindikation eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil, deren Häufigkeit jedoch nicht geschätzt werden könne. Er gibt an, dass Behandlungen vollständig im ambulanten Bereich zu erwarten seien. Eine Bestimmung der Versorgungsanteile sei laut pU auf Basis der ungenauen Angaben zu Kontraindikationen und Patientenrelevanz nicht möglich.

### **II 3    Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 B, Abschnitt 3.6)**

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

## II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Blueprint Medicines. Fachinformation AYVAKYT 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg/300 mg Filmtabletten [Stand: April 2024]. 2024.
2. Blueprint Medicines. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Avapritinib (AYVAKYT). Modul 3 A. 2022.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Avapritinib (fortgeschrittene systemische Mastozytose) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g22-10\\_avapritinib\\_bewertung-35a-abs1-satz11-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g22-10_avapritinib_bewertung-35a-abs1-satz11-sgb-v_v1-0.pdf).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 Vortherapie) vom 15. September 2022. 2022.
5. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2022 - 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 26.09.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-basis-2022.html>.
6. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021). 12421-0001: Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung. BEV-VARIANTE-02 [online]. 2025 [Zugriff: 01.09.2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0001&bypass=true&levelindex=0&levelid=1677508395292#abreadcrumb>.
7. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige, und Krankenstand. Monatswerte Januar - August 2025 Ergebnisse der GKV-Statistik KM 1. [Stand 28. August 2025]. 2025. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_Januar\\_bis\\_August\\_2025.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_August_2025.pdf).
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia-Leitlinie zur systemischen Mastozytose [Stand: Januar 2024]. 2024.

9. Novartis Europharm. Fachinformation Rydapt 25 mg Weichkapseln [Stand: Juni 2023]. 2023.
10. Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht [online]. 2025 [Zugriff: 01.09.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>.
11. Atnahs Pharma Niederlande. Leustatin 10 mg/10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 03.2025 [Zugriff: 08.12.2025].
12. Lipomed. LITAK 2mg/ml Injektionslösung [online]. 12.2024 [Zugriff: 08.12.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/008407/litak-2-mg-ml-injektionsloesung>.
13. onkovis. Fachinformation Imatinib onkovis [Stand: Juni 2024]. 2024.
14. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01\\_Rechtlich\\_unverbindliche\\_Lesefassung\\_Anlage\\_3\\_zur\\_Hilfstaxe\\_idF\\_37.EV.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf).