

**Avapritinib** (Neues Anwendungsgebiet: systemische Mastozytose, nach mind. 1 Vortherapie)

Beschluss vom: 15. September 2022  
In Kraft getreten am: 15. September 2022  
BAnz AT 08.11.2022 B1

gültig bis: unbefristet

**Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. März 2022):**

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

**Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. September 2022):**

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

**1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Avapritinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie

**Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Avapritinib:**

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Erwachsene mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie   | Effektrichtung/<br>Verzerrungspotential | Zusammenfassung                        |
|---|---|--|
| Mortalität  | n. b.                                   | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Morbidität  | n. b.                                   | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität  | n. b.                                   | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Nebenwirkungen  | n. b.                                   | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Erläuterungen:<br>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied<br>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.<br>n. b.: nicht bewertbar |   |  |

Studie PATHFINDER (pivotal): laufende, multizentrische, offene und unkontrollierte Phase-II-Studie; Datenschnitt vom 20. April 2021; Sicherheitspopulation

Studie EXPLORER (supportiv): laufende, multizentrische, offene, unkontrollierte Phase-I-Studie mit einer Phase-II Expansion; Datenschnitt vom 20. April 2021; Sicherheitspopulation

Gepoolte Analysen der Studien EXPLORER und PATHFINDER

### Mortalität

|            | Avapritinib |  |
|------------|-------------|--|
|            | N           | Mediane Überlebenszeit in Monaten<br>[95 %-KI]<br><i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)<sup>a</sup></i> |
| EXPLORER   | 12          | n. e.<br>[13; n. e.]<br>3 (25 %)   |
| PATHFINDER | 67          | n. e.<br>[n. e.; n. e.]<br>11 (16,4)   |

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Juli 2022) sofern nicht anders indiziert.

## Morbidität

| Endpunkt  | Avapritinib        |  |                    |                |                    |                |
|---|--------------------|--|--------------------|----------------|--------------------|----------------|
|   | N                  | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup> |                    |                |                    |                |
| <b>Komplettremission (CR) (ergänzend)<sup>h, i</sup></b>                                |                    |  |                    |                |                    |                |
| EXPLORER  | 11                 | 1 (9,1)  |                    |                |                    |                |
| PATHFINDER  | 47                 | 1 (2,1)  |                    |                |                    |                |
| Gepoolt   | 58                 | 2 (3,4)  |                    |                |                    |                |
| Endpunkt  | Studie PATHFINDER  |  | Studie EXPLORER    |                | Gepoolt            |                |
|   | Avapritinib (N=67) |  | Avapritinib (N=12) |                | Avapritinib (N=79) |                |
|   | N <sup>a</sup>     | MW (SD)  | N <sup>a</sup>     | MW (SD)        | N <sup>a</sup>     | MW (SD)        |
| <b>Patient Global Impression of Symptom Severity (PGIS) – Veränderungen zu Baseline</b> |                    |  |                    |                |                    |                |
| Baseline <sup>a, b</sup>  | 60                 | 2,6 (1,1)  | 10                 | 2,0 (1,2)      | 70                 | 2,5 (1,1)      |
| Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup>   | 52                 | -0,6 (1,2)   | - <sup>c</sup>     | - <sup>c</sup> | - <sup>c</sup>     | - <sup>c</sup> |
| Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>  | 53                 | -0,9 (1,2)   | 9                  | -0,6 (1,4)     | 62                 | -0,8 (1,2)     |
| Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>  | 50                 | -1,0 (1,2)   | 8 <sup>d</sup>     | -0,5 (1,2)     | 58                 | -1,0 (1,2)     |
| Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>  | - <sup>e</sup>     | - <sup>e</sup>   | 9                  | -0,6 (1,4)     | - <sup>e</sup>     | - <sup>e</sup> |
| <b>EORTC QLQ-C30: Symptomskalen – Veränderungen zu Baseline</b>                         |                    |  |                    |                |                    |                |
| <b>Fatigue</b>  |                    |  |                    |                |                    |                |
| Baseline <sup>a, b</sup>  | 60                 | 66,1 (29,0)  | 10                 | 65,6 (31,2)    | 70                 | 66,0 (29,1)    |
| Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup>   | 52                 | -12,2 (22,6)   | - <sup>c</sup>     | - <sup>c</sup> | - <sup>c</sup>     | - <sup>c</sup> |
| Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>  | 54                 | -9,7 (26,0)  | 9                  | -25,9 (32,4)   | 63                 | -12 (27,3)     |
| Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>  | 50                 | -9,3 (26,2)  | 8 <sup>d</sup>     | -26,4 (28,4)   | 58                 | -11,7 (26,9)   |
| Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>  | - <sup>e</sup>     | - <sup>e</sup>   | 9                  | -25,9 (44,8)   | - <sup>e</sup>     | - <sup>e</sup> |
| <b>Übelkeit und Erbrechen</b>   |                    |  |                    |                |                    |                |
| Baseline <sup>a, b</sup>  | 60                 | 15 (26,0)  | 10                 | 15 (24,2)      | 70                 | 15 (25,6)      |
| Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup>   | 52                 | -1 (22,7)  | - <sup>c</sup>     | - <sup>c</sup> | - <sup>c</sup>     | - <sup>c</sup> |
| Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>  | 54                 | -3,7 (27,6)  | 9                  | 0 (22,0)       | 63                 | -3,2 (26,8)    |
| Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>  | 50                 | -4,7 (27,6)  | 8 <sup>d</sup>     | 4,2 (30,5)     | 58                 | -3,4 (27,9)    |
| Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>  | - <sup>e</sup>     | - <sup>e</sup>   | 9                  | 1,8 (22,7)     | - <sup>e</sup>     | - <sup>e</sup> |

| Endpunkt                      | Studie PATHFINDER  |                | Studie EXPLORER    |                | Gepoolt            |                |
|-------------------------------|--------------------|----------------|--------------------|----------------|--------------------|----------------|
|                               | Avapritinib (N=67) |                | Avapritinib (N=12) |                | Avapritinib (N=79) |                |
| <b>Schmerz</b>                |                    |                |                    |                |                    |                |
| Baseline <sup>a, b</sup>      | 60                 | 40,3 (32,9)    | 10                 | 41,7 (33,6)    | 70                 | 40,5 (32,8)    |
| Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup> | 52                 | -14,7 (27,1)   | - <sup>c</sup>     | - <sup>c</sup> | - <sup>c</sup>     | - <sup>c</sup> |
| Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>  | 54                 | -13,6 (29,9)   | 9                  | -24,1 (31,3)   | 63                 | -15,1 (30,0)   |
| Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>  | 50                 | -18,3 (29,8)   | 8 <sup>d</sup>     | -10,4 (28,1)   | 58                 | -17,2 (29,4)   |
| Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>  | - <sup>e</sup>     | - <sup>e</sup> | 9                  | -25,9 (42,6)   | - <sup>e</sup>     | - <sup>e</sup> |
| <b>Dyspnoe</b>                |                    |                |                    |                |                    |                |
| Baseline <sup>a, b</sup>      | 60                 | 43,9 (36,0)    | 10                 | 43,3 (35,3)    | 70                 | 43,8 (35,7)    |
| Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup> | 52                 | -9,6 (32,6)    | - <sup>c</sup>     | - <sup>c</sup> | - <sup>c</sup>     | - <sup>c</sup> |
| Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>  | 54                 | -9,9 (34,6)    | 9                  | -18,5 (37,7)   | 63                 | -11,1 (34,9)   |
| Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>  | 50                 | -14,7 (35,1)   | 8 <sup>d</sup>     | -25,0 (34,5)   | 58                 | -16,1 (34,9)   |
| Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>  | - <sup>e</sup>     | - <sup>e</sup> | 9                  | -25,9 (27,8)   | - <sup>e</sup>     | - <sup>e</sup> |
| <b>Schlaflosigkeit</b>        |                    |                |                    |                |                    |                |
| Baseline <sup>a, b</sup>      | 60                 | 55,0 (36,7)    | 10                 | 46,7 (42,2)    | 70                 | 53,8 (37,3)    |
| Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup> | 52                 | -14,7 (32,6)   | - <sup>c</sup>     | - <sup>c</sup> | - <sup>c</sup>     | - <sup>c</sup> |
| Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>  | 54                 | -19,8 (41,7)   | 9                  | -22,2 (52,7)   | 63                 | -20,1 (43,0)   |
| Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>  | 50                 | -17,3 (39,4)   | 8 <sup>d</sup>     | -8,3 (58,4)    | 58                 | -16,1 (42,0)   |
| Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>  | - <sup>e</sup>     | - <sup>e</sup> | 9                  | -18,5 (50,3)   | - <sup>e</sup>     | - <sup>e</sup> |
| <b>Appetitlosigkeit</b>       |                    |                |                    |                |                    |                |
| Baseline <sup>a, b</sup>      | 60                 | 41,1 (33,8)    | 10                 | 36,7 (39,9)    | 70                 | 40,5 (34,5)    |
| Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup> | 52                 | -16,0 (31,3)   | - <sup>c</sup>     | - <sup>c</sup> | - <sup>c</sup>     | - <sup>c</sup> |
| Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>  | 54                 | -18,5 (38,1)   | 9                  | -3,7 (51,2)    | 63                 | -16,4 (40,1)   |
| Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>  | 50                 | -22,0 (42,9)   | 8 <sup>d</sup>     | -4,2 (62,8)    | 58                 | -19,5 (45,9)   |
| Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>  | - <sup>e</sup>     | - <sup>e</sup> | 9                  | -3,7 (53,9)    | - <sup>e</sup>     | - <sup>e</sup> |
| <b>Obstipation</b>            |                    |                |                    |                |                    |                |
| Baseline <sup>a, b</sup>      | 60                 | 21,1 (31,3)    | 10                 | 16,7 (28,3)    | 70                 | 20,5 (30,7)    |
| Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup> | 52                 | -1,3 (24,7)    | - <sup>c</sup>     | - <sup>c</sup> | - <sup>c</sup>     | - <sup>c</sup> |
| Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>  | 54                 | -8,6 (29,1)    | 9                  | -11,1 (33,3)   | 63                 | -9 (29,5)      |

| Endpunkt                      | Studie PATHFINDER     |                | Studie EXPLORER       |                | Gepoolt               |                |
|-------------------------------|-----------------------|----------------|-----------------------|----------------|-----------------------|----------------|
|                               | Avapritinib<br>(N=67) |                | Avapritinib<br>(N=12) |                | Avapritinib<br>(N=79) |                |
| Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>  | 50                    | -4,7 (32,3)    | 8 <sup>d</sup>        | -12,5 (35,4)   | 58                    | -5,8 (32,5)    |
| Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>  | - <sup>e</sup>        | - <sup>e</sup> | 9                     | -14,8 (29,4)   | - <sup>e</sup>        | - <sup>e</sup> |
| <b>Diarrhö</b>                |                       |                |                       |                |                       |                |
| Baseline <sup>a, b</sup>      | 60                    | 34,4 (37,8)    | 10                    | 50,0 (45,1)    | 70                    | 36,7 (39,0)    |
| Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup> | 52                    | -13,5 (39,7)   | - <sup>c</sup>        | - <sup>c</sup> | - <sup>c</sup>        | - <sup>c</sup> |
| Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>  | 54                    | -11,1 (39,4)   | 9                     | -7,4 (49,4)    | 63                    | -10,6 (40,5)   |
| Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>  | 50                    | -17,3 (40,5)   | 8 <sup>d</sup>        | -4,2 (51,8)    | 58                    | -15,5 (42,0)   |
| Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>  | - <sup>e</sup>        | - <sup>e</sup> | 9                     | -18,5 (55,6)   | - <sup>e</sup>        | - <sup>e</sup> |

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

| Endpunkt  | Studie PATHFINDER                                |                | Studie EXPLORER                                  |                | Gepoolt  |                |
|---|--|----------------|--|----------------|--|----------------|
|   | Avapritinib<br>(Sicherheitspopulation)<br>(N=67) |                | Avapritinib<br>(Sicherheitspopulation)<br>(N=12) |                | Avapritinib<br>(Sicherheitspopulation)<br>(N=79) |                |
| <b>EORTC QLQ-C30: Funktionsskalen und Skala zu allgemeinem Gesundheitszustand – Veränderungen zu Baseline</b> |  |                |  |                |  |                |
| <b>Allgemeiner Gesundheitszustand</b>   |  |                |  |                |  |                |
| Baseline <sup>a, b</sup>  | 60   | 38,2 (24,3)    | 10   | 44,2 (26,9)    | 70   | 39,0 (24,6)    |
| Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup>   | 52   | 13,1 (22,3)    | - <sup>c</sup>                                   | - <sup>c</sup> | - <sup>c</sup>                                   | - <sup>c</sup> |
| Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>  | 54   | 13,6 (24,9)    | 9  | 25,0 (31,2)    | 63   | 15,2 (25,9)    |
| Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>  | 50   | 16,8 (28,4)    | 8 <sup>d</sup>                                   | 25,0 (31,5)    | 58   | 18,0 (28,7)    |
| Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>  | - <sup>e</sup>                                   | - <sup>e</sup> | 9  | 24,1 (40,1)    | - <sup>e</sup>                                   | - <sup>e</sup> |
| <b>Physische Funktion</b>   |  |                |  |                |  |                |
| Baseline <sup>a, b</sup>  | 60   | 55,4 (26,9)    | 10   | 60,0 (28,3)    | 70   | 56,1 (27,0)    |
| Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup>   | 52   | 8,8 (15,6)     | - <sup>c</sup>                                   | - <sup>c</sup> | - <sup>c</sup>                                   | - <sup>c</sup> |
| Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>  | 54   | 6,8 (19,7)     | 9  | 16,3 (23,1)    | 63   | 8,2 (20,3)     |
| Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>  | 50   | 7,7 (21,0)     | 8 <sup>d</sup>                                   | 17,5 (15,5)    | 58   | 9,1 (20,5)     |
| Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>  | - <sup>e</sup>                                   | - <sup>e</sup> | 9  | 20 (22,4)      | - <sup>e</sup>                                   | - <sup>e</sup> |

| Endpunkt                      | Studie PATHFINDER                                |                | Studie EXPLORER                                  |                | Gepoolt  |                |
|-------------------------------|--|----------------|--|----------------|--|----------------|
|                               | Avapritinib<br>(Sicherheitspopulation)<br>(N=67) |                | Avapritinib<br>(Sicherheitspopulation)<br>(N=12) |                | Avapritinib<br>(Sicherheitspopulation)<br>(N=79) |                |
| <b>Rollenfunktion</b>         |  |                |  |                |  |                |
| Baseline <sup>a, b</sup>      | 60   | 45,6 (32,9)    | 10   | 45,0 (29,4)    | 70   | 45,5 (32,2)    |
| Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup> | 52   | 7,4 (21,0)     | - <sup>c</sup>                                   | - <sup>c</sup> | - <sup>c</sup>                                   | - <sup>c</sup> |
| Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>  | 54   | 8,3 (29,3)     | 9  | 31,5 (28,2)    | 63   | 11,6 (30,0)    |
| Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>  | 50   | 11 (28,7)      | 8 <sup>d</sup>                                   | 20,8 (31,8)    | 58   | 12,4 (29,0)    |
| Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>  | - <sup>e</sup>                                   | - <sup>e</sup> | 9  | 25,9 (47,2)    | - <sup>e</sup>                                   | - <sup>e</sup> |
| <b>Emotionale Funktion</b>    |  |                |  |                |  |                |
| Baseline <sup>a, b</sup>      | 60   | 61,5 (27,2)    | 10   | 71,7 (25,2)    | 70   | 63,0 (27,0)    |
| Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup> | 52   | 5,6 (20,1)     | - <sup>c</sup>                                   | - <sup>c</sup> | - <sup>c</sup>                                   | - <sup>c</sup> |
| Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>  | 54   | 7,4 (23,9)     | 9  | 8,3 (26,7)     | 63   | 7,5 (24,1)     |
| Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>  | 50   | 7,7 (21,7)     | 8 <sup>d</sup>                                   | 14,9 (20,5)    | 58   | 8,7 (21,6)     |
| Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>  | - <sup>e</sup>                                   | - <sup>e</sup> | 9  | 14,8 (22,0)    | - <sup>e</sup>                                   | - <sup>e</sup> |
| <b>Kognitive Funktion</b>     |  |                |  |                |  |                |
| Baseline <sup>a, b</sup>      | 60   | 73,3 (25,7)    | 10   | 73,3 (16,1)    | 70   | 73,3 (24,5)    |
| Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup> | 52   | 1,3 (13,9)     | - <sup>c</sup>                                   | - <sup>c</sup> | - <sup>c</sup>                                   | - <sup>c</sup> |
| Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>  | 54   | -0,9 (19,5)    | 9  | 13 (23,2)      | 63   | 1,1 (20,5)     |
| Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>  | 50   | 0,3 (19,8)     | 8 <sup>d</sup>                                   | 14,6 (18,8)    | 58   | 2,3 (20,1)     |
| Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>  | - <sup>e</sup>                                   | - <sup>e</sup> | 9  | 11,1 (20,4)    | - <sup>e</sup>                                   | - <sup>e</sup> |
| <b>Soziale Funktion</b>       |  |                |  |                |  |                |
| Baseline <sup>a, b</sup>      | 60   | 51,7 (31,5)    | 10   | 56,7 (32,6)    | 70   | 52,4 (31,5)    |
| Zyklus 1, Tag 15 <sup>a</sup> | 52   | 12,5 (27,2)    | - <sup>c</sup>                                   | - <sup>c</sup> | - <sup>c</sup>                                   | - <sup>c</sup> |
| Zyklus 2, Tag 1 <sup>a</sup>  | 54   | 13,3 (30,8)    | 9  | 22,2 (36,3)    | 63   | 14,6 (31,5)    |
| Zyklus 3, Tag 1 <sup>a</sup>  | 50   | 10,3 (24,9)    | 8 <sup>d</sup>                                   | 20,8 (26,4)    | 58   | 11,8 (25,2)    |
| Zyklus 4, Tag 1 <sup>a</sup>  | - <sup>e</sup>                                   | - <sup>e</sup> | 9  | 18,5 (28,2)    | - <sup>e</sup>                                   | - <sup>e</sup> |

## Nebenwirkungen

| Endpunkt   | Studie PATHFINDER |  | Studie EXPLORER |  | Gepoolt <sup>f</sup> |  |
|--|-------------------|--|-----------------|--|----------------------|--|
|  | N                 | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup> | N               | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup> | N                    | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup> |
| <b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b>                                      |                   |  |                 |  |                      |  |
|  | 67                | 67 (100)   | 12              | 12 (100)   | 79                   | 79 (100)   |
| <b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)<sup>g</sup></b>            |                   |  |                 |  |                      |  |
|  | 67                | 27 (40,3)  | 12              | 5 (41,7)   | 79                   | 32 (40,5)  |
| <b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)<sup>g</sup></b>   |                   |  |                 |  |                      |  |
|  | 67                | 48 (71,6)  | 12              | 9 (75,0)   | 79                   | 57 (72,2)  |
| <b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen<sup>g</sup></b> |                   |  |                 |  |                      |  |
|  | 67                | 12 (17,9)  | 12              | 0 (0)  | 79                   | 12 (15,2)  |
| AESI-Kategorie<br>Preferred Term   | Studie PATHFINDER |  | Studie EXPLORER |  | Gepoolt              |  |
|  | N                 | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup> | N               | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup> | N                    | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup> |
| <b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>                    |                   |  |                 |  |                      |  |
| <b>Personen mit mindestens einem UESI unabhängig vom Schweregrad</b>       |                   |  |                 |  |                      |  |
| <b>Kognitive Effekte</b>   | 67                | 13 (19,4)  | 12              | 3 (25,0)   | 79                   | 16 (20,3)  |
| Kognitive Störung  | 67                | 8 (11,9)   | 12              | 2 (16,7)   | 79                   | 10 (12,7)  |
| Eingeschränktes Erinnerungsvermögen  | 67                | 3 (4,5)  | 12              | 1 (8,3)  | 79                   | 4 (5,1)  |
| Verwirrheitszustand  | 67                | 1 (1,5)  | 12              | 0 (0)  | 79                   | 1 (1,3)  |
| <b>Intrakranielle Blutungen</b>  | 67                | 1 (1,5)  | 12              | 1 (8,3)  | 79                   | 2 (2,5)  |
| Subdurales Hämatom   | 67                | 1 (1,5)  | 12              | 1 (8,3)  | 79                   | 2 (2,5)  |
| <b>Personen mit ≥ 1 schweren UESI ≥ Grad 3<sup>f,g</sup></b>               |                   |  |                 |  |                      |  |
| <b>Kognitive Effekte</b>   | 67                | 3 (4,5)  | 12              | 0 (0)  | 79                   | 3 (3,8)  |
| Kognitive Störung  | 67                | 2 (3,0)  | 12              | 0 (0)  | 79                   | 2 (2,5)  |
| <b>Intrakranielle Blutungen</b>  | 67                | 1 (1,5)  | 12              | 0 (0)  | 79                   | 1 (1,3)  |
| Subdurales Hämatom   | 67                | 1 (1,5)  | 12              | 0 (0)  | 79                   | 1 (1,3)  |

| AESI-Kategorie<br>Preferred Term  | Studie PATHFINDER |  | Studie EXPLORER |  | Gepoolt |  |
|---|-------------------|--|-----------------|--|---------|--|
|   | N                 | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup> | N               | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup> | N       | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup> |
| <b>Personen mit ≥ 1 schwerwiegenden UESI<sup>f,g</sup></b>  |                   |  |                 |  |         |  |
| <b>Intrakranielle Blutungen</b>   | 67                | 1 (1,5)  | 12              | 1 (8,3)  | 79      | 2 (2,5)  |
| Subdurales Hämatom  | 67                | 1 (1,5)  | 12              | 1 (8,3)  | 79      | 2 (2,5)  |
| <p><sup>a</sup> Personen mit verfügbaren Werten</p> <p><sup>b</sup> Baseline ist in den beiden Studien PATHFINDER und EXPLORER als erster Behandlungstag (C1D1) definiert.</p> <p><sup>c</sup> In der Studie EXPLORER findet zu diesem Zeitpunkt keine Erhebung statt.</p> <p><sup>d</sup> Eine einzelne Person geht anteilmäßig in die Studie EXPLORER bereits mit 8,3 % ein. Die Unterschreitung der Rücklaufquote von 70 % fällt zu diesem einzelnen Zyklus mit 3,3 % gering aus. Daher werden die Ergebnisse zu Zyklus 3 in der Studie EXPLORER dargestellt.</p> <p><sup>e</sup> In der Studie PATHFINDER findet zu diesem Zeitpunkt keine Erhebung statt.</p> <p><sup>f</sup> Bei der Interpretation der gepoolten Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass die Schweregradierung in PATHFINDER gemäß CTCAE Version 5.0 und in EXPLORER gemäß Version 4.03 erfolgt, sodass zu manchen UE Gradierungen Unterschiede zwischen den beiden Studien vorliegen können.</p> <p><sup>g</sup> Fehlende Schweregradangaben und / oder Kausalitätsangaben werden nicht imputiert, sondern als „fehlend“ klassifiziert.</p> <p><sup>h</sup> Auswertungen für den Endpunkt „CR“ anhand der „Population mit evaluierbarem Ansprechen gemäß Studienleitungskommission“ (SSC-RE in PATHFINDER) bzw. der „Population mit evaluierbarem Ansprechen gemäß Adjustierungskommission“ (RAC-RE in EXPLORER)</p> <p><sup>i</sup> Der primäre Endpunkt der PATHFINDER-Studie ist die adjustierte Gesamtansprechrate (adjORR). In der Studie Explorer war die ORR als sekundärer Endpunkt definiert. Die Änderung der IWG-Kriterien zu den mIWG Kriterien basierte auf vorläufigen Daten der Studie EXPLORER und ging mit einer Aufnahme von CRh (Komplettremission mit teilweiser Erhöhung des peripheren Blutbildes) als Bestandteil der ORR einher. Die Aufnahme von CRh aufgrund von vorläufigen Daten aus der Studie EXPLORER als Bestandteil des Endpunktes ORR wird kritisch gesehen, da hier primär von einer ergebnisgesteuerten Aufnahme in die Operationalisierung der Kriterien ausgegangen wird. Daher wird die Komplettremission (CR) alternativ zum primären Endpunkt ORR dargestellt.</p> <p>Verwendete Abkürzungen:<br/> AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e. = not evaluable; SD = Standardabweichung; (S)UE = (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis</p> |                   |  |                 |  |         |  |

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie

ca. 270 bis 680 Patientinnen und Patienten



### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ayvakyt (Wirkstoff: Avapritinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Juli 2022):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Avapritinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Mastozytose erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Avapritinib wurde mit einer erhöhten Inzidenz hämorrhagischer Ereignisse in Verbindung gebracht. Vor dem Therapiebeginn sollte das Risiko einer intrakraniellen Blutung sorgfältig geprüft werden.

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie

| Bezeichnung der Therapie     | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|------------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel: |  |
| Avapritinib                  | 257 970,81 €                                 |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. August 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt