

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Avapritinib (AYVAKYT®)

Blueprint Medicines (Germany) GmbH als örtlicher
Vertreter des Zulassungsinhabers Blueprint Medicines
(Netherlands) B. V.

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 12.10.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: GIST auslösende Mutationen im PDGFRA	7
Abbildung 2-2: Konstitutive Aktivierung des PDGFRA aufgrund einer PDGFRA-D842V-Mutation	8
Abbildung 2-3: Wirkung von Avapritinib auf die Liganden-unabhängige Aktivierung des PDGFRA	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
B. V.	Kapitalgesellschaft mit beschränkter Haftung
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EG	Europäische Gemeinschaft
GIST	gastrointestinale Stromatumoren
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
MAP	„Mitogen-activated protein“
mg	Milligramm
Nr.	Nummer
P	Phosphat
PDGF	Thrombozyten-Wachstumsfaktor („Platelet Derived Growth Factor“)
PDGFRA	Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha („Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha“)
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
STAT3	“Signal Transducer and Activator of Transcription 3”
z. B.	zum Beispiel

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Avapritinib
Handelsname:	AYVAKYT®
ATC-Code:	L01EX18
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16742488	EU/1/20/1473	300 mg ^a	30 Filmtabletten
		200 mg ^a	30 Filmtabletten
		100 mg ^a	30 Filmtabletten
<p>a: Laut Fachinformation von Avapritinib beträgt die empfohlene Anfangsdosis 300 mg oral einmal täglich. Die Dosis kann in 100-mg-Schritten auf eine Mindestdosis von 100 mg einmal täglich reduziert werden (1). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

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

Bei inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, handelt es sich um eine sehr seltene, lebensbedrohliche Krankheit, bei der bisher keine effektiven Behandlungsoptionen verfügbar sind.

Avapritinib (Handelsname: AYVAKYT[®]) ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, indiziert (1). Bei Avapritinib handelt es sich, entsprechend der Verordnung der Europäischen Gemeinschaft (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Oktober 1999, um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) (2). Der Orphan Drug Status wurde am 29. Juli 2020 bestätigt (3).

Gastrointestinale Stromatumore (GIST)

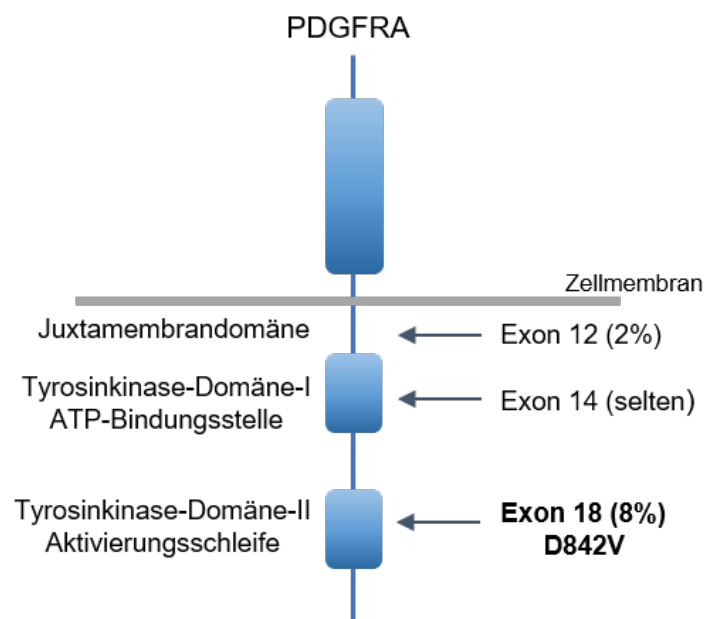
GIST sind Weichteiltumore, die von mesenchymalem Gewebe (Nicht-Epithelzellen) oder in seltenen Fällen von anderen intraabdominellen Weichteilgeweben ausgehen. Mit 0,1 – 3,0 % aller malignen Tumore des Magen-Darm-Trakts gehören GIST somit zu den seltenen malignen Tumoren (4, 5). GIST können in jedem Abschnitt des Magen-Darm-Traktes vorkommen. Mit 62 % treten sie am häufigsten im Magen und mit 26 % im Dünndarm auf – gefolgt von Kolon (2 %), Rektum (2 %), Anus (< 1 %) und der Speiseröhre (< 1 %) (6). Tumore ausgelöst durch eine PDGFRA-D842V-Mutation werden überwiegend im Magen, Mesenterium und Omentum nachgewiesen (7). Das mediane Alter bei Diagnose der Erkrankung beträgt 65 – 70 Jahre (6). Zum Zeitpunkt der Diagnose von GIST weisen bereits ca. 10 bis 30 % der Patienten Metastasen (8, 9) und ca. 20 % einen inoperablen Tumor auf (10).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Ursächlich für die Erkrankung sind somatische Mutationen im KIT- oder PDGFRA-Gen (11, 12). Beide Gene kodieren für die membrangebundenen Typ-III-Rezeptor-Tyrosinkinasen (13). Aufgrund der funktionellen Homologie dieser Tyrosinkinasen, schließen sich Mutationen im KIT und PDGFRA-Gen bei der Entstehung von GIST gegenseitig aus (14, 15). Zusätzlich wird für einen kleinen Teil der Patienten die sogenannte Wildtyp-GIST beschrieben, bei der weder eine KIT- noch eine PDGFRA-Mutation vorliegt. Es wird vermutet, dass dafür andere Primärerkrankungen oder bisher nicht bekannte Mutationen verantwortlich sind (13, 16, 17).

Pathogenese

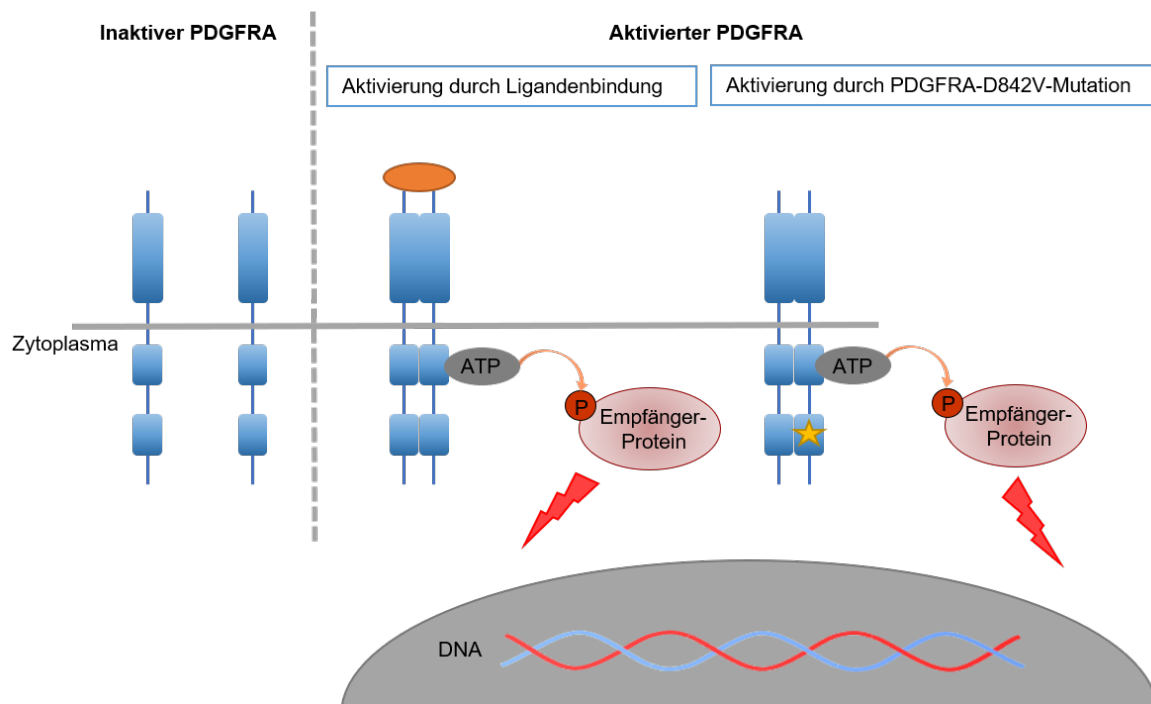
Das PDGFRA-Gen kodiert für den Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha („Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha“) und Mutationen in diesem Gen sind nur für ca. 10 % der GIST ursächlich (12, 13, 15) (Abbildung 2-1). Bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST werden laut Literatur bei ca. 1 bis 6 % aller GIST eine Aminosäuresubstitution im PDGFRA-Gen an der Codonposition D842 im Exon 18 nachgewiesen (18, 19). Bei Patienten mit lokalisierten Tumoren tritt die PDGFRA-D842V-Mutation mit bis zu 11 % aller GIST fast doppelt so häufig wie bei fortgeschrittenen Tumoren auf (20, 21). Seltener treten PDGFRA-Mutationen in anderen Regionen des Rezeptors auf, wie zum Beispiel der Adenosintriphosphat (ATP)-Bindungsstelle (Tyrosinkinase-Domäne I, Exon 14) oder der Juxtamembrandomäne (Exon 12) (13) (Abbildung 2-1). Diese Mutationen sind jedoch nicht Teil des Anwendungsgebiets von Avapritinib.



Quelle: Verändert nach Corless et al. 2014 (13)

Abbildung 2-1: GIST auslösende Mutationen im PDGFRA

Für die Pathogenese von GIST ist die Funktion der Typ-III-Rezeptor-Tyrosinkinasen von Bedeutung, die durch eine Bindung ihrer extrazellulären Liganden Signalkaskaden im Zellinneren auslösen. Thrombozyten-Wachstumsfaktoren („Platelet Derived Growth Factor“, PDGF) binden an PDGFRA und stimulieren über verschiedene Signalwege die Mitose (22). Die PDGFRA-D842V-Mutation (Mutation in der Kinase-II-Domäne der Rezeptor-Tyrosinkinase, Exon 18) löst eine Konformationsänderung und damit eine funktionelle Veränderung der Aktivierungsschleife des PDGFRA aus, die normalerweise die ATP-Bindetasche reguliert (15). Durch diese funktionelle Veränderung findet eine unregulierte Bindung von ATP und dadurch eine Autophosphorylierung des Rezeptors statt. Daraus resultiert eine konstitutive Aktivierung der Typ-III-Rezeptor-Tyrosinkinase und damit der nachgeschalteten Signalkaskaden (13, 15, 23, 24) (Abbildung 2-2).



Quelle: Verändert nach Corless et al. 2011 (14)

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

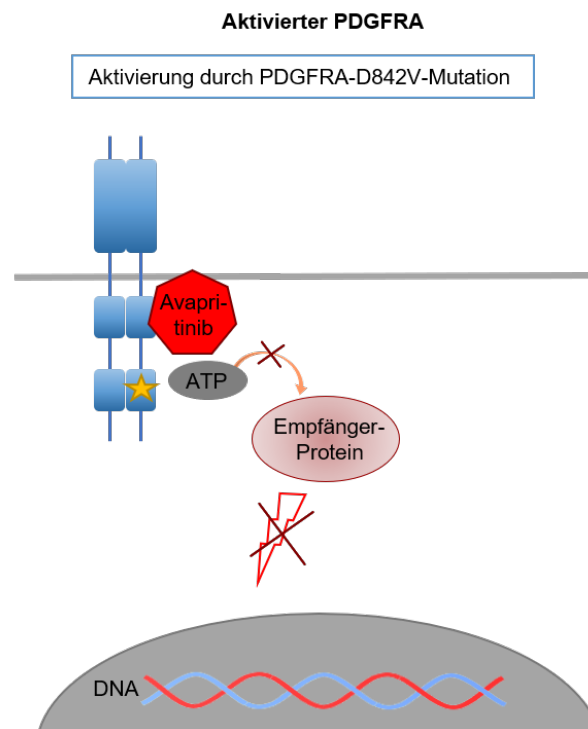
Folgende Signalkaskaden werden durch die konstitutive Aktivierung des PDGFRA verstärkt aktiviert (Abbildung 2-2) (13-15):

1. „Mitogen-activated protein“ (MAP)-Kinase-Weg: Der Signalweg kontrolliert bedeutende Transkriptionsfaktoren und stimuliert somit den Zellzyklus und das Zellwachstum
2. Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)-Signalweg: Der Signalweg erhöht zum einen die Proteintranslation und zum anderen reguliert er die Zellzyklusinhibitoren herunter
3. „Signal Transducer and Activator of Transcription 3“ (STAT3)-Signalweg: Der Signalweg aktiviert Transkriptionsfaktoren zur Regulation des Zellzyklus

Diese dauerhaft aktivierten Signalkaskaden entsprechen einer intrinsischen Aktivierung zellulärer Prozesse. Durch eine erhöhte Expression von Wachstumsfaktoren kommt es zu einem vermehrten Zellwachstum bzw. einer vermehrten Zellteilung. Durch eine verminderte Expression von Zellzyklusinhibitoren kommt es zu verminderten apoptotischen Effekten. Zudem wurde bei den mutierten Formen von PDGFRA eine längere Halbwertszeit der aktiven Rezeptoren beobachtet, was wiederum durch eine Stabilisierung durch das Hitzeschockprotein 90 hervorgerufen wird (14).

Wirkmechanismus von Avapritinib

Bei Patienten mit GIST, hervorgerufen durch eine PDGFRA-D842V-Mutation, besitzt die Aktivierungsschleife des PDGFRA eine strukturelle Veränderung. Avapritinib ist ein Typ-I Tyrosinkinaseinhibitor, der trotz der strukturellen Veränderung an den PDGFRA binden kann und selektiv an der aktiven Konformation des Rezeptors wirkt. Avapritinib bindet an die Aktivierungsschleife des PDGFRA und durch die „räumliche Blockade“ entsteht eine kompetitive Hemmung der ATP-Bindungsstelle (25). Dies inhibiert wiederum die Autophosphorylierung des Rezeptors, was die Aktivierung der Signalkaskaden verringert und die Expression von Wachstumsfaktoren unterbricht sowie die Expression von Zellzyklusinhibitoren normalisiert. Durch Avapritinib wird letztendlich die Mitose der mutierten Zellen und somit die Proliferation des Tumors verlangsamt bzw. unterbunden (Abbildung 2-3).



Quelle: Verändert nach Corless et al. 2011 (14) und Gardino et al. 2018 (25)

Abbildung 2-3: Wirkung von Avapritinib auf die Liganden-unabhängige Aktivierung des PDGFRA

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Im Anwendungsgebiet sind neben Avapritinib keine anderen spezifischen Arzneimittel zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, zugelassen. Tumore mit einer PDGFRA-D842V-Mutation sprechen auf keine der standardmäßig bei GIST eingesetzten Substanzen (Imatinib, Sunitinib, Regorafenib) an, weshalb diese Arzneimittel laut deutscher bzw. europäischer Leitlinien im Anwendungsgebiet von Avapritinib nicht für eine Therapie eingesetzt werden sollten (6, 26). Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, zeigen aufgrund der fehlenden Therapieoptionen und einem fehlenden Ansprechen auf bisher im Anwendungsgebiet verfügbare Arzneimittel eine hohe Sterblichkeit (27).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Avapritinib ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, indiziert (1).	ja	24.09.2020	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abbildungsverzeichnis erläutert.			

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

Die in Tabelle 2-3 genannten Informationen wurden der Fachinformation von Avapritinib entnommen (1). Angaben zur Zulassungserteilung wurden dem Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission von 24.09.2020 entnommen (28). Angaben zum Orphan Drug Status wurden der „Public Summary of Opinion on Orphan Designation“ (2) und der „Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of marketing authorisation of a designated orphan medicinal product“ entnommen (3).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Die administrativen Angaben zum Arzneimittel und die Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels in Abschnitt 2.1 entstammen einer nicht-systematischen Literaturrecherche und Freitextsuche sowie der Fachinformation von Avapritinib (1).

Das Anwendungsgebiet von Avapritinib wurde der deutschen Fachinformation von Avapritinib entnommen (1). Angaben zur Zulassungserteilung wurden dem Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission von 24.09.2020 entnommen (28). Angaben zum Orphan Drug Status wurden der „Public Summary of Opinion on Orphan Designation“ (2) und der „Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of marketing authorisation of a designated orphan medicinal product“ entnommen (3).

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Blueprint Medicines (Netherlands) B.V. Fachinformation Avapritinib (AYVAKYT®) [Stand: September 2020]. 2020.
2. European Medicines Agency (EMA). Public Summary of opinion on orphan designation, Avapritinib. 2017.
3. European Medicines Agency (EMA). Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of marketing authorisation of a designated orphan medicinal product. 2020.
4. Nilsson B, Bümning P, Meis-Kindblom JM, Odén A, Dortok A, Gustavsson B, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era: a population-based study in western Sweden. *Cancer*. 2005;103(4):821-9.
5. Rammohan A, Sathyanesan J, Rajendran K, Pitchaimuthu A, Perumal S-K, Srinivasan U, et al. A gist of gastrointestinal stromal tumors: A review. *World journal of gastrointestinal oncology*. 2013;5(6):102.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Gastrointestinale Stromatumore (GIST), Onkopedia Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2019 [Zuletzt aktualisiert April 2019; abgerufen am 29.06.2020]; Abrufbar unter:
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/gastrointestinale-stromatumoren-gist/@@guideline/html/index.html>.
7. Corless CL, Heinrich MC. Molecular pathobiology of gastrointestinal stromal sarcomas. *Annual review of pathology*. 2008;3:557-86. Epub 2007/11/28.
8. Monges G, Bisot-Locard S, Blay JY, Bouvier AM, Urbietta M, Coindre JM, et al. The estimated incidence of gastrointestinal stromal tumors in France. Results of PROGIST study conducted among pathologists. *Bulletin du cancer*. 2010;97(3):E16-22. Epub 2010/02/05.
9. Brabec P, Sufliarsky J, Linke Z, Plank L, Mrhalova M, Pavlik T, et al. A whole population study of gastrointestinal stromal tumors in the Czech Republic and Slovakia. *Neoplasma*. 2009;56(5):459-64. Epub 2009/07/08.
10. Mucciarini C, Rossi G, Bertolini F, Valli R, Cirilli C, Rashid I, et al. Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study. *BMC cancer*. 2007;7:230. Epub 2007/12/22.

11. Schildhaus H-U, Merkelbach-Bruse S, Büttner R, Wardelmann E. Pathologie und Molekularbiologie gastrointestinaler Stromatumoren (GIST). *Der Radiologe*. 2009;49(12):1104.
12. Antonescu CR. The GIST paradigm: lessons for other kinase-driven cancers. *The Journal of pathology*. 2011;223(2):251-61. Epub 2010/12/03.
13. Corless CL. Gastrointestinal stromal tumors: what do we know now? *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2014;27 Suppl 1:S1-16. Epub 2014/01/05.
14. Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. *Nature reviews Cancer*. 2011;11(12):865-78. Epub 2011/11/18.
15. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet (London, England)*. 2013;382(9896):973-83. Epub 2013/04/30.
16. Mazzocca A, Napolitano A, Silletta M, Spalato Ceruso M, Santini D, Tonini G, et al. New frontiers in the medical management of gastrointestinal stromal tumours. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2019;11:1758835919841946. Epub 2019/06/18.
17. Huss S, Pasternack H, Ihle MA, Merkelbach-Bruse S, Heitkotter B, Hartmann W, et al. Clinicopathological and molecular features of a large cohort of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) and review of the literature: BRAF mutations in KIT/PDGFRα wild-type GISTs are rare events. *Hum Pathol*. 2017;62:206-14. Epub 2017/02/06.
18. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, Schlemmer M, Hohenberger P, van Oosterom AT, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2006;42(8):1093-103. Epub 2006/04/21.
19. Wozniak A, Rutkowski P, Piskorz A, Ciwoniuk M, Osuch C, Bylina E, et al. Prognostic value of KIT/PDGFRα mutations in gastrointestinal stromal tumours (GIST): Polish Clinical GIST Registry experience. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012;23(2):353-60. Epub 2011/04/30.
20. Cassier PA, Ducimetiere F, Lurkin A, Ranchere-Vince D, Scoazec JY, Bringuier PP, et al. A prospective epidemiological study of new incident GISTs during two consecutive years in Rhone Alpes region: incidence and molecular distribution of GIST in a European region. *British journal of cancer*. 2010;103(2):165-70. Epub 2010/07/01.
21. Wozniak A, Rutkowski P, Schoffski P, Ray-Coquard I, Hostein I, Schildhaus HU, et al. Tumor genotype is an independent prognostic factor in primary gastrointestinal stromal tumors of gastric origin: a european multicenter analysis based on ConticaGIST. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2014;20(23):6105-16. Epub 2014/10/09.
22. Andrae J, Gallini R, Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes & development*. 2008;22(10):1276-312. Epub 2008/05/17.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

23. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2006;130(10):1466-78. Epub 2006/11/09.
24. Evans EK, Gardino AK, Kim JL, Hodous BL, Shutes A, Davis A, et al. A precision therapy against cancers driven by KIT/PDGFRA mutations. *Science translational medicine*. 2017;9(414). Epub 2017/11/03.
25. Gardino AK, Evans EK, Kim JL, Brooijmans N, Hodous BL, Wolf B, et al. Targeting kinases with precision. *Mol Cell Oncol*. 2018;5(3):e1435183-e.
26. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2018;29(Supplement_4):iv68-iv78.
27. Cassier PA, Fumagalli E, Rutkowski P, Schoffski P, Van Glabbeke M, Debiec-Rychter M, et al. Outcome of patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012;18(16):4458-64. Epub 2012/06/22.
28. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 24.9.2020 über die Beurteilung einer bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden "AYVAKYT - Avapritinib" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2020.