

# Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung  
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)

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

Vom 15. September 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. September 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 6. Oktober 2022 (BAnz AT 26.10.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Avapritinib gemäß dem Beschluss vom 15. April 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Avapritinib**

Beschluss vom: 15. September 2022  
In Kraft getreten am: 15. September 2022  
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

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

Ayvakt 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/ 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: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. 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 [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)<sup>a</sup></i>
EXPLORER	12	n. e. [13; n. e.] 3 (25 %)
PATHFINDER	67	n. e. [n. e.; n. e.] 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 (N=67)		Avapritinib (N=12)		Avapritinib (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 (Sicherheitspopulation) (N=67)		Avapritinib (Sicherheitspopulation) (N=12)		Avapritinib (Sicherheitspopulation) (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 (Sicherheitspopulation) (N=67)		Avapritinib (Sicherheitspopulation) (N=12)		Avapritinib (Sicherheitspopulation) (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 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 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:  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-Taxe: 15. August 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. September 2022 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken