

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Avapritinib (Neubewertung eines Orphan Drugs nach
Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze (Indolente
systemische Mastozytose (ISM))

Vom 7. Mai 2026

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Avapritinib (Ayvakyt) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	12
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	14
2.4	Therapiekosten	14
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können.....	14
3.	Bürokratiekostenermittlung	19
4.	Verfahrensablauf	20

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung,

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Avapritinib (Ayvakyt) wurde am 1. November 2020 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Ayvakyt zur Behandlung der indolenten systemischen Mastozytose ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 20. Juni 2024 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Avapritinib im Anwendungsgebiet „Behandlung erwachsener Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen indiziert, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag

von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 Verfahrensordnung (VerfO) zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 16. Juli 2025 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro-Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von April 2024 bis März 2025 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 1. November 2025 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 4 VerfO am 30. Oktober 2025 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Februar 2026 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Avapritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Avapritinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Avapritinib (Ayvakyt) gemäß Fachinformation

AYVAKYT ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen indiziert, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 07.05.2026):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Avapritinib:

- Best Supportive Care

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind außer Avapritinib keine weiteren Arzneimittel zugelassen.
- zu 2. Nicht-medikamentöse Behandlungen sind nicht angezeigt.
- zu 3. Es liegt ein Beschluss des G-BA zur Anlage VI zum Abschnitt K der und Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie vor.

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use); Teil A:

- IV. Dinatriumcromoglycat (DNCG)-haltige Arzneimittel (oral) bei systemischer Mastozytose

Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen; Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht)

- 15. Dinatriumcromoglycat (DNCG)-haltige Arzneimittel (oral) nur zur symptomatischen Behandlung der systemischen Mastozytose
- zu 4. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Diesbezüglich liegt eine Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) vor.

Insgesamt ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet äußerst limitiert. Methodisch hochwertige Übersichtsarbeiten oder Leitlinien konnten im Rahmen der systematischen Recherche nicht identifiziert werden. Infolgedessen wurde die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ergänzend herangezogen.

Gemäß der Leitlinie des NCCN und den klinischen Sachverständigen wird zur Behandlung der symptomatischen ISM zunächst eine symptomorientierte Behandlung im Sinne einer Best Supportive Care (BSC) empfohlen. Für das vorliegende Anwendungsgebiet werden für eine BSC folgende Wirkstoffe als geeignet erachtet: H1 und H2 Rezeptorantagonisten, Leukotrienantagonisten, Cromoglicinsäure (vgl. Anlage I und VI der AM-RL), Glucocorticoide, Protonenpumpenhemmer, Omalizumab, Epinephrin, Bisphosphonate und andere Wirkstoffe. Die voranstehend genannten Wirkstoffe sind für die Behandlung der ISM nicht zugelassen, sondern nur für die Behandlung der mediatorbedingten Symptome bzw. in diesem Zusammenhang verordnungsfähig (Cromoglicinsäure).

Bei unzureichendem Ansprechen bzw. persistierender Symptomatik wird in der Leitlinie des NCCN und den klinischen Sachverständigen der Wirkstoff Avapritinib empfohlen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist jedoch auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne Avapritinib darstellen würde, abzustellen.

Diesbezüglich werden neben einer symptomorientierten Therapie außer Avapritinib in der Leitlinie des NCCN Cladribin, Peginterferon alpha-2a +/- Prednison und Midostaurin benannt. Cladribin, Peginterferon alpha-2a +/- Prednison und Midostaurin sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen.

Entsprechend der Stellungnahmen der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren kommt die Therapie mit Cladribin, Peginterferon alpha-2a +/- Prednison oder Midostaurin nur in einzelnen Fällen für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in Betracht.

In der Gesamtschau wird daher eine BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde eine individualisierte Therapie, die neben Best Supportive Care auch Cladribin, Peginterferon alpha-2a +/- Prednison und Midostaurin als Behandlungsoptionen umfasst, als eine geeignete Vergleichstherapie angesehen. Dies entspricht laut den Stellungnahmen der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren jedoch nicht der regelhaften Versorgungssituation. Die Kliniker führen dazu aus, dass Cladribin, Peginterferon alpha-2a +/- Prednison und Midostaurin nur in Einzelfällen im vorliegenden Anwendungsgebiet in Betracht kommen und daher nicht als ein Therapiestandard anzusehen sind. Unter Berücksichtigung der weiteren, obenstehenden Aspekte zu diesen Behandlungsoptionen erachtet es der G-BA als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss entsprechend zu ändern und allein eine Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

Infolge der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich für die vorliegende Bewertung eine andere Ausgangslage für die Beurteilung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie PIONEER, die der Nutzenbewertung zugrunde liegt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Avapritinib wie folgt bewertet:

Erwachsene mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von Avapritinib zur Behandlung von Erwachsenen mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der pivotalen Studie PIONEER vor.

Die Studie PIONEER ist eine laufende Phase-II-Studie, die in drei Teile gegliedert ist. Der erste Teil der Studie war eine Dosisfindungsphase. Im zweiten Teil wurde Avapritinib gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit Best Supportive Care, in einer doppelblinden, randomisierten Studienphase über einen Zeitraum von 24 Wochen verglichen. Im dritten Teil der Studie wird die Langzeitsicherheit untersucht. Die Studie wird an 42 Studienzentren in Europa und Nordamerika durchgeführt.

Im abgeschlossenen zweiten Teil der Studie wurden insgesamt 212 Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 18 und 79 Jahren mit bestätigter Diagnose einer indolenten systemischen Mastozytose, bei denen nach Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes mit mindestens 2 symptomatischen Therapien keine ausreichende Symptomkontrolle bei mindestens 1 Symptom erzielt werden konnte und die trotz symptomatischer Therapie im *Indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form* (ISM-SAF) einen Gesamtscore (TSS) ≥ 28 aufwiesen, in die Studie eingeschlossen. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (Avapritinib: N = 141; Placebo: N = 71).

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse zum finalen Datenschnitt vom 23.06.2022 vor.

Zur Umsetzung von Best Supportive Care (BSC)

Die in beiden Armen vorgesehene BSC umfasste u. a. H1- und H2-Antihistaminika, Protonenpumpeninhibitoren, Osteoklastenhemmer, Leukotrienhemmer, Glucocorticoide (≤ 20 mg Prednison oder einem Äquivalent), Mastzellenstabilisatoren (z. B. Cromoglicinsäure) und Anti-Immunglobulin-E-Antikörper (Omalizumab).

Die in der Studie PIONEER von BSC umfassten Wirkstoffe werden für die Umsetzung einer BSC in einer klinischen Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet als geeignet erachtet.

Mit dem Amendment 7 vom 01.11.2021 zum Studienprotokoll wurde festgelegt, dass bei Patientinnen und Patienten, die zu Beginn der Studie keine Glucocorticoide erhielten, keine Glucocorticoidtherapie begonnen werden sollte. Bei Patientinnen und Patienten, die bereits zu Beginn der Studie eine Glucocorticoidtherapie erhielten, sollte keine Dosiserhöhung erfolgen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens gibt der pharmazeutische Unternehmer an, dass nach Inkrafttreten des Amendment 7 nur noch eine vernachlässigbare Anzahl an Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurde, genaue Zahlen jedoch nicht vorlägen.

Im Rahmen der mündlichen Anhörung betonten die klinischen Experten, dass die Glucocorticoidtherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zwar eine wirksame Behandlungsoption darstellt, ein langfristiger Einsatz jedoch aufgrund der unter Dauertherapie auftretenden Nebenwirkungen, wie Osteoporose, zu vermeiden ist.

Allerdings wird die kategorische Einschränkung einer Behandlung mit Glucocorticoiden durch Amendment 7 vom G-BA in der Gesamtschau kritisch gesehen und als Unsicherheit hinsichtlich der Umsetzung der BSC erachtet.

Trotz dieser Einschränkung wird insgesamt von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen und die Ergebnisse der Studie PIONEER für die Nutzenbewertung herangezogen. Es verbleiben jedoch Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der BSC in der Studie PIONEER.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Im zweiten Teil der PIONEER-Studie traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Symptomatik gemessen über indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form (ISM-SAF)

Der ISM-SAF ist ein patientenberichteter Endpunkt zur Erfassung der Symptome von Patientinnen und Patienten mit ISM. Der ISM-SAF besteht aus 11 Items, die nach Schweregrad auf einer 11-Punkte-Skala (0 - 10) bewertet werden, sowie einem Item zur Bestimmung der Durchfallhäufigkeit.

Die vom ISM-SAF erfassten Items sind Bauchschmerzen, Übelkeit, Durchfall/ Diarrhö, Flecken auf der Haut, Juckreiz, Hitzewallungen, Knochenschmerzen, Erschöpfung, Schwindel, Benommenheit und Kopfschmerzen.

Der ISM-SAF-Gesamtscore (TSS) kann Werte zwischen 0 und 110 erreichen, wobei ein höherer Wert eine stärker ausgeprägte Symptomatik bedeutet. Zusätzlich werden Domänenscores für gastrointestinale- (Bauchschmerzen, Übelkeit und Durchfall/Diarrhö), kutane- (Flecken auf der Haut, Juckreiz und Hitzewallungen) und neurokognitive- (Schwindelgefühl, Gehirnnebel und Kopfschmerzen) Symptome gebildet und Werte zwischen 0 und 30 erreichen.

Für die Nutzenbewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen zum Anteil der Personen mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite (TSS \geq 16,5 Punkte, Domänen \geq 4,5 Punkte) zu Woche 24 herangezogen.

Für den Endpunkt ISM-SAF zeigt sich in der Haut-Domäne ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Avapritinib. Im TSS sowie in den Domänen der gastrointestinalen und neurokognitiven Symptomatik zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Der pharmazeutische Unternehmer reicht zusätzlich Auswertungen zu der mittleren Veränderung des individuellen Leitsymptoms und der Leitdomäne ein.

Patientinnen und Patienten mit ISM sind von einer Vielzahl an Symptomen betroffen. Aufgrund des heterogenen Krankheitsbildes der ISM und der individuell variierenden Ausprägung der Beschwerden werden die Auswertungen des Leitsymptoms und der Leitdomäne für die Nutzenbewertung herangezogen.

Sowohl das Leitsymptom als auch die Leitdomäne zeigen eine signifikante Verbesserung der Mittelwertdifferenz im Avapritinib-Arm. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) der Leitdomäne liegt außerhalb der Irrelevanzschwelle (-0,2 bis 0,2), sodass der Effekt als klinisch relevant eingestuft wird. Für das Leitsymptom trifft dies nicht zu, damit lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass der beobachtete Effekt für das Leitsymptom klinisch relevant ist.

Patient Global Impression of Symptom Severity (PGIS)

Der PGIS wird in der PIONEER-Studie zusätzlich zum ISM-SAF zur Erfassung der Symptomatik eingesetzt. Der PGIS besteht aus einer Frage, mit der die Patientinnen und Patienten den

Schweregrad ihrer Symptome auf einer 5-stufigen Skala (von 0 = nicht vorhanden bis 4 = sehr stark) bewerten sollen.

Für die Nutzenbewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen zum Anteil der Personen mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite (≥ 1 Punkt) zu Woche 24 herangezogen.

Für den PGIC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Avapritinib.

Patient Global Impression of Change (PGIC)

Der PGIC wird zur Erfassung der Veränderungen hinsichtlich Aktivitätseinschränkungen, Symptomen, Emotionen und allgemeiner Lebensqualität eingesetzt. Der in der PIONEER-Studie verwendete PGIC entspricht nicht der herkömmlichen Version des Instruments. Der in der Studie verwendete PGIC bestand aus zwei Single-Item-Skalen.

Das erste Item war eine 7-Punkte-Skala zur Beurteilung der allgemeinen Verbesserung. Die Antwortmöglichkeiten umfassten verschiedene Optionen für Verbesserungen sowie eine Option für keine Veränderung inklusive Verschlechterung. Es kann daher nicht zwischen „keine Veränderung“ und „Verschlechterung“ unterschieden werden. Höhere Werte in diesem Item bedeuten eine Verbesserung.

Das zweite Item des verwendeten PGIC umfasste den Grad der Veränderung seit Behandlungsbeginn, der anhand einer visuellen Analogskala bestimmt wurde. Auf der 11-Punkte-Skala entsprach 0 einer deutlichen Verbesserung, 5 keiner Veränderung und 10 einer deutlichen Verschlechterung.

Für die vorliegende Bewertung werden die Ergebnisse für den PGIC bzw. für das zweite Item des PGIC herangezogen. Das zweite Item wird aufgrund der besseren Unterscheidbarkeit zwischen einer Verbesserung oder Verschlechterung des Allgemeinzustandes gegenüber dem ersten Item bevorzugt.

Für den PGIC zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (visuelle Analogskala des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions)

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie PIONEER mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben.

Für die Nutzenbewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen zum Anteil der Personen mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) zu Woche 24 herangezogen.

Für den EQ-5D VAS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Avapritinib.

Fazit zur Endpunktkategorie Morbidität

Für den Endpunkt ISM-SAF zeigt sich in der Haut-Domäne ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Avapritinib. Im TSS, sowie in den Domänen der gastrointestinalen und neurokognitiven Symptomatik, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Die Veränderung der individuellen Symptomatik wird durch die Auswertung des individuellen Leitsymptoms und der Leitdomäne mittels ISM-SAF erfasst. In der Analyse der individuellen Leitdomäne zeigt sich ein klinisch relevanter Vorteil für Avapritinib.

Die Symptomatik wurde zusätzlich mittels PGIS und der Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS und PGIC erhoben. In den Endpunkten PGIS und EQ-5D VAS zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Avapritinib. Für den PGIC zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Lebensqualität

In der PIONEER-Studie wurden Daten zur Lebensqualität mit dem krankheitsspezifischen Mastocytosis Quality of Life Questionnaire (MC-QoL) und dem Short-Form 12 Health Survey Version 2 (SF-12) erhoben.

Mastocytosis Quality of Life Questionnaire (MC-QoL)

Zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität wurde der MC-QoL eingesetzt. Der Fragebogen umfasst 27 Items zu den Domänen Symptome, Emotionen, soziales Leben / Funktionsfähigkeit sowie Haut. Die Patientinnen und Patienten beantworten die Items bezogen auf die letzten 2 Wochen auf einer 5-Punkte-Likert-Skala.

Der Gesamt- und Domänenscore ergibt sich durch Summierung und anschließende lineare Transformation auf einer Skala von 0 bis 100. Ein höherer Score bedeutet eine höhere Beeinträchtigung der Lebensqualität.

Für die Nutzenbewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen zum Anteil der Personen mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) zu Woche 24 herangezogen.

Für den Endpunkt MC-QoL zeigen sich im Gesamtscore sowie in den Domänen zu Symptomen, Emotionen und soziales Leben / Funktionsfähigkeit statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Avapritinib. In der Haut-Domäne zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Short Form-12 Health Survey Version 2 (SF-12)

Der SF-12 ist eine verkürzte Version des SF-36 und umfasst die 8 Domänen des SF-36, wobei die Anzahl der Items pro Domäne reduziert wurde. Für den SF-12 können analog zum SF-36 zwei Summenscores gebildet werden, die Mental Component Summary (MCS) und die Physical Component Summary (PCS). In der Studie wurde die überarbeitete Version 2 des SF-12 verwendet.

Für die Nutzenbewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen zum Anteil der Personen mit einer Verbesserung um $\geq 9,1$ Punkten in der PCS bzw. einer Verbesserung um $\geq 8,5$ Punkten in der MCS zu Woche 24 herangezogen. Die Schwelle der klinisch relevanten Verbesserung wurde anhand der Normstichprobe von 2009 ermittelt. Das Vorgehen wird als sachgerecht bewertet.

Für die PCS des SF-12 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Avapritinib. Für die MCS des SF-12 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Fazit zur Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Ergebnisse des MC-QoL und des SF-12 vor. Für den Endpunkt MC-QoL zeigen sich im Gesamtscore sowie in den

Domänen zu Symptomen, Emotionen, soziales Leben / Funktionsfähigkeit statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Avapritinib. In der Haut-Domäne zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Für die PCS des SF-12 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Avapritinib. Für die MCS des SF-12 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt (ergänzend dargestellt)

In der Studie PIONEER traten bei 90,8 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und bei 93,0 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE). Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Spezifische UE

Es wurden keine spezifischen UEs identifiziert.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Avapritinib zur Behandlung von Erwachsenen mit ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie PIONEER vor. Im abgeschlossenen, doppelblinden, randomisierten zweiten Teil der Studie wurde Avapritinib gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit BSC, über 24 Wochen verglichen. Es liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens trat in keinem der beiden Studienarme ein Todesfall auf. Aus den vorliegenden Daten ergibt sich somit kein relevanter Unterschied.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zur Symptomatik (ISM-SAF, PGIS) und zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, PGIC) vor.

Für den Endpunkt ISM-SAF zeigt sich in der Haut-Domäne ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Avapritinib. Im TSS sowie in den Domänen der gastrointestinalen und neurokognitiven Symptomatik zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Die Veränderung der individuellen Symptomatik wird durch die Auswertung des individuellen Leitsymptoms und der Leitdomäne mittels ISM-SAF erfasst. In der Analyse der individuellen Leitdomäne zeigt sich ein klinisch relevanter Vorteil für Avapritinib.

Die Symptomatik wurde zusätzlich mittels PGIS und der Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS und PGIC erhoben. Im PGIS und EQ-5D VAS zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Avapritinib. Für den PGIC zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Die Vorteile in der Endpunktkategorie Morbidität werden insgesamt als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens gewertet.

In der Endpunktkategorie Lebensqualität liegen Ergebnisse des MC-QoL und des SF-12 vor.

Für den Endpunkt MC-QoL zeigen sich im Gesamtscore sowie in den Domänen zu Symptomen, Emotionen und soziales Leben / Funktionsfähigkeit statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Avapritinib. In der Haut-Domäne zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Für die PCS des SF-12 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Avapritinib. Für die MCS des SF-12 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen die Ergebnisse keine bewertungsrelevanten Unterschiede.

In der Gesamtschau zeigt sich für die Behandlung mit Avapritinib im Vergleich zu Best Supportive Care in der Symptomatik eine relevante Verbesserung in Bezug auf die Hautsymptomatik, jedoch nicht für weitere bedeutsame Symptome. Relevante Verbesserungen zeigen sich zudem in der Endpunktkategorie Lebensqualität. Diese Ergebnisse werden insgesamt als eine relevante Verbesserung bewertet, die in der Gesamtbewertung einen geringen, jedoch keinen beträchtlichen Zusatznutzen begründen.

Der G-BA stuft daher das Ausmaß des Zusatznutzens von Avapritinib zur Behandlung von Erwachsenen mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, als gering ein.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf dem doppelblinden, randomisierten zweiten Teil der Studie PIONEER.

Aufgrund der Einschränkung der Glucocorticoidtherapie ist die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und damit die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext mit Unsicherheiten behaftet.

Insgesamt wird für die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen ein Anhaltspunkt abgeleitet.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Arzneimittels Ayvakyt mit dem Wirkstoff Avapritinib aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze. Ayvakyt wurde als Orphan Drug zugelassen. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„AYVAKYT ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen indiziert, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best Supportive Care (BSC) bestimmt.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie PIONEER vor. Im abgeschlossenen, doppelblinden, randomisierten zweiten Teil der Studie

wurde Avapritinib gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit BSC, über 24 Wochen verglichen.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens trat in keinem der Studienarme ein Todesfall auf. Aus den vorliegenden Daten ergibt sich somit kein relevanter Unterschied.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zur patientenberichteten Symptomatik (ISM-SAF, PGIS) und zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, PGIC) vor.

In der Haut-Domäne des ISM-SAF, der individuellen Leitdomäne mittels ISM-SAF, im PGIS und EQ-5D VAS zeigen sich für Avapritinib statistisch signifikante Vorteile.

In der Endpunktkategorie Lebensqualität liegen Ergebnisse des MC-QoL und des SF-12 vor.

In dem Gesamtscore sowie in den Domänen zu Symptomen, Emotionen und soziales Leben / Funktionsfähigkeit des MC-QoL und der PCS des SF-12 zeigen sich für Avapritinib statistisch signifikante Vorteile.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen die Ergebnisse keine bewertungsrelevanten Unterschiede.

In der Gesamtschau zeigt sich für die Behandlung mit Avapritinib im Vergleich zu BSC in der Symptomatik eine relevante Verbesserung in Bezug auf die Hautsymptomatik, jedoch nicht für weitere bedeutsame Symptome. Relevante Verbesserungen zeigen sich zudem in der Endpunktkategorie Lebensqualität. Diese Ergebnisse werden insgesamt als eine relevante Verbesserung bewertet, die in der Gesamtbewertung einen geringen, jedoch keinen beträchtlichen Zusatznutzen begründen.

Der G-BA stuft daher das Ausmaß des Zusatznutzens von Avapritinib als gering ein.

Die Aussagesicherheit wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft. Dem liegt eine Unsicherheit hinsichtlich der Umsetzung der BSC in der Studie PIONEER zugrunde, die aus einer Einschränkung der Glucocorticoidtherapie im Studienverlauf resultiert.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Diese Patientenzahlen sind mit Unsicherheiten behaftet.

Der pharmazeutische Unternehmer ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten anhand eines 8-schrittigen Verfahrens.

Die Unsicherheiten der Patientenzahlen ergeben sich aus dem verwendeten Diagnosecode, der nicht ausschließlich die indolente systemische Mastozytose umfasst, sowie daraus, dass der pharmazeutische Unternehmer bei der Hochrechnung auf die Gesamtpopulation der GKV nicht die Spanne, sondern den Mittelwert zugrunde legt und damit die gegebene Unsicherheit nicht berücksichtigt.

Eine weitere Unsicherheit resultiert aus den verwendeten Anteilswerten zur Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten in der Indikation indolente systemische Mastozytose, die durch eine symptomatische Therapie nicht ausreichend kontrolliert werden können. Der pharmazeutische Unternehmer gibt für diesen Anteil eine Spanne von 25 % bis 35 % an. Die

angegebene Spanne basiert auf Expertenmeinungen ohne ausreichende Angaben zu deren Erhebung.

2.3 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: 29. Januar 2026):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Avapritinib soll nur durch in der Therapie mit indolenter systemischer 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Februar 2026).

Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Die Therapiekosten für eine Best Supportive Care sind patientenindividuell unterschiedlich. Da Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best Supportive Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet. Dabei kann die Best Supportive Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

Erwachsene mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Avapritinib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Erwachsene mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Avapritinib	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365,0	365 x 25 mg
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte,

berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Erwachsene mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Avapritinib 25 mg	30 FTA	15 149,74 €	1,77 €	864,61 €	14 283,36 €
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Tabax: 15. Februar 2026

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (zum Beispiel regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Avapritinib (Ayvakyt); AYVAKYT® 25 mg/ -50 mg/ -100 mg/ -200 mg/- 300 mg Filmtabletten; Stand: April 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. **Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. Mai 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 30. Oktober 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Avapritinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. Oktober 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Avapritinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Januar 2026 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Februar 2026 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Februar 2026.

Die mündliche Anhörung fand am 9. März 2026 statt.

Mit Schreiben vom 10. März 2026 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 10. April 2026 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. April 2026 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Mai 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2025	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. März 2026	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. März 2026	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. März 2026 22. April 2026	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Unterausschuss Arzneimittel	28. April 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. Mai 2026	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 7. Mai 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken