



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Avapritinib (Neubewertung eines Orphan Drugs nach
Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze
(Gastrointestinale Stromatumoren))

Vom 16. April 2026

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	16
4.	Verfahrensablauf	16
5.	Beschluss	18
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	23
B.	Bewertungsverfahren	24
1.	Bewertungsgrundlagen	24
2.	Bewertungsentscheidung	24
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	24
2.2	Nutzenbewertung	24
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	25
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	26
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	30
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	31
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	31
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	32

5.1	Stellungnahme der Blueprint Medicines (Germany) GmbH.....	32
5.2	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V.	47
5.3	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	53
5.4	Stellungnahme der AIO, DGHO und DGVS.....	57
D.	Anlagen	75
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	75
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	83

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 Avapritnib (Ayvakyt) wurde am 1. November 2020 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet. Ayvakyt zur Behandlung von gastrointestinalen Stromatumoren 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 21. April 2021 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Avapritnib im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen“ 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 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 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 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 Methoden¹ 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 als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen, indiziert.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. April 2026):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

¹ Allgemeine Methoden, Version 8.0 vom 19.12.2025. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Avapritinib als Monotherapie:

- 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. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind neben Avapritinib keine weiteren Therapieoptionen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) mit Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation zugelassen.

Zur Behandlung von Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST stehen darüber hinaus folgende Wirkstoffe zur Verfügung: Imatinib, Sunitinib und Ripretinib.

Zudem ist der Wirkstoff Regorafenib im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen, ist aber nicht auf dem deutschen Markt verfügbar.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht. Der Einsatz der Resektion und/oder lokal destruktiver Verfahren als palliative patientenindividuelle Therapieoption bleibt davon unberührt.

zu 3. Es liegt folgender Beschluss des G-BA für Arzneimittelanwendungen vor:

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Ripretinib, Beschluss vom 16. Juni 2022
- Regorafenib: Beschluss vom 19. Februar 2015

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

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“). Es liegt keine schriftliche Äußerung vor.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

In der aktuellen S3-Leitlinie Weichgewebesarkome wird für Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten oder inoperablen GIST, der eine D842V-Mutation im PDGFRA-Gen aufweist, eine Therapie mit Avapritinib empfohlen. Bei diesem Mutationstyp sind gemäß Leitlinie alle bislang zur Behandlung des metastasierten oder inoperablen GIST zugelassenen Tyrosinkinaseinhibitoren unwirksam.

Insgesamt stellt somit eine Therapie mit Avapritinib den Standard für Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten oder inoperablen GIST, der eine D842V-Mutation im PDGFRA-Gen aufweist, dar.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist im Hinblick auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V scheidet somit ein Vergleich mit dem bewertungsgegenständlichen Wirkstoff selbst, konkret ein Vergleich identischer Therapien – hier: Avapritinib als Monotherapie –, hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus.

Zusammenfassend lässt sich für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einer D842V-Mutation im PDGFRA-Gen, außer Avapritinib, kein Standard für eine antineoplastische Therapie feststellen. Unter Berücksichtigung des vorliegenden Krankheitsstadiums wird eine Best-Supportive-Care (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.

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 Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Avapritinib als Monotherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine relevanten Studien für einen Vergleich von Avapritinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer als bestverfügbare Evidenz die Ergebnisse der zulassungsbegründenden 1-armigen Studie NAVIGATOR sowie ergänzend die Daten aus der nicht randomisierte Studie CS3007-101 (chinesische Brückenstudie zur Studie NAVIGATOR) dar. Weiterhin ist anzumerken, dass der pharmazeutische Unternehmer bei der Darstellung der Ergebnisse vergleichend auf Ergebnisse der bereits im Dossier der Erstbewertung vorgelegten Daten der Studie VOYAGER, eines Propensity-Score(PS)-adjustierten indirekten Vergleichs mit den Studien NAVIGATOR und BLU-285-1002 und der retrospektiven Studie Cassier et al, 2012² verweist. Ungeachtet dessen, dass die vorgelegten Angaben zum Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien im vorliegenden Verfahren nicht aufgearbeitet wurden, legt der pharmazeutische Unternehmer nicht dar, inwiefern die in diesen Studien verwendeten Vergleichstherapien einer Best Supportive Care entsprechen. Insgesamt sind diese Analysen für die Bewertung des Zusatznutzens von Avapritinib nicht geeignet.

Studie NAVIGATOR

Bei der Studie NAVIGATOR handelt es sich um eine einarmige, multizentrische Phase-I-Studie mit Avapritinib, die sich in eine Dosisescalationsphase (Teil 1) und eine Erweiterungsphase (Teil 2) gliedert.

In der Dosisescalationsphase wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablen GIST oder anderen fortgeschrittenen soliden Tumoren eingeschlossen. Die

² Cassier PA, Fumagalli E, Rutkowski P et al. Outcome of patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era. Clin Cancer Res 2012; 18(16): 4458-4464. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-3025>

Patientinnen mit inoperablen GIST mussten zuvor mit mindestens 2 in den Einschlusskriterien der Studie festgelegten Tyrosinkinaseinhibitoren behandelt worden sein, darunter Imatinib, und ein Fortschreiten der Erkrankung aufweisen. Alternativ musste bei den Patientinnen und Patienten eine Substitutionsmutation an Position 842 von Asparaginsäure zu Valin (D842V) im PDGFRA-Gen vorliegen.

In der Erweiterungsphase wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablen GIST in 3 Gruppen eingeschlossen, die sich anhand der Vortherapie und einem Progress oder dem Vorhandensein der PDGFRA-D842V-Mutation unterschieden. Primäre Endpunkte der Erweiterungsphase sind die Gesamtansprechrate und unerwünschte Ereignisse. Weitere sekundäre Endpunkte sind Endpunkte der Kategorien Mortalität und Morbidität.

Für die Nutzenbewertung berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten aus der Erweiterungsphase, deren Tumoren eine PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen und die eine tägliche Dosis von 300 mg Avapritinib entsprechend den Angaben der Fachinformation erhalten haben (n = 28).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie NAVIGATOR ermöglicht aufgrund des einarmigen Studiendesigns keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Studie CS3007-101

Bei der Studie CS3007-101 handelt es sich um eine nicht randomisierte Phase-I/II-Studie zu Avapritinib, die ausschließlich in China durchgeführt wurde. Die Studie besteht aus einer Dosisescalationsphase (Teil 1), sowie aus einer Erweiterungsphase (Teil 2). In die Dosisescalationsphase wurden Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST eingeschlossen, deren Erkrankung nach Behandlung mit Imatinib und mindestens einem weiteren Tyrosinkinaseinhibitor fortgeschritten war oder die eine Standardbehandlung nicht vertragen haben oder deren Tumoren die PDGFRA-D842V-Mutation aufwiesen.

In der Erweiterungsphase wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablen GIST abhängig vom Vorhandensein der PDGFRA-D842-Mutation und der Therapielinie in 2 Gruppen eingeschlossen. Primärer Endpunkt der Erweiterungsphase ist die Gesamtansprechrate. Weitere sekundäre Endpunkte sind Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen.

Für die Nutzenbewertung betrachtet der pharmazeutische Unternehmer die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten aus beiden Studienphasen, deren Tumoren eine PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen und eine tägliche Dosis von 300 mg Avapritinib erhalten haben (n = 28). Sofern für diese Teilpopulation keine separaten Daten vorlagen, hat der pU die Daten aller Patientinnen und Patienten, die eine tägliche Gabe von 300 mg Avapritinib erhielten, aus beiden Studienteilen berichtet (n = 59).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzend dargestellte Studie CS3007-101 ermöglicht aufgrund des einarmigen Studiendesigns keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Fazit

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten einarmigen Studien NAVIGATOR und CS3007-101 ermöglichen keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und sind daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Avapritinib als Monotherapie geeignet. Die bei der Darstellung der Ergebnisse vergleichend dargestellten Ergebnisse der bereits im Dossier der Erstbewertung vorgelegten Daten der Studie VOYAGER, eines Propensity-Score(PS)-adjustierten indirekten Vergleichs mit den Studien NAVIGATOR und BLU-285-1002 und der retrospektiven Studie Cassier et al, 2012 wurden im vorliegenden

Verfahren nicht aufgearbeitet und sind daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens geeignet.

Es liegen daher insgesamt keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Avapritinib vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Avapritinib für Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

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 als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen, indiziert.“

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

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen Studie NAVIGATOR sowie ergänzend der Studie CS3007-101 vor. Bei der Darstellung der Ergebnisse verweist er zudem vergleichend auf Ergebnisse der bereits im Dossier der Erstbewertung vorgelegten Daten der Studie VOYAGER, eines Propensity-Score(PS)-adjustierten indirekten Vergleichs mit den Studien NAVIGATOR und BLU-285-1002 und der retrospektiven Studie Cassier et al, 2012, die jedoch im vorliegenden Verfahren nicht aufgearbeitet wurden und daher nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens geeignet sind.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglichen die vorgelegten Studien NAVIGATOR und CS3007-101 keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und sind daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Avapritinib als Monotherapie geeignet.

Es liegen daher insgesamt keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Avapritinib vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Avapritinib für Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der 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. Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Spanne der GKV-Zielpopulation ist in der Größenordnung plausibel.

Der Unterschied in der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Vergleich zur Erstbewertung von Avapritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet beruht vor allem auf unterschiedlichen Inzidenzangaben von GIST. Aufgrund der deutschlandspezifischen Inzidenzrate ist die jetzige Angabe des pharmazeutischen Unternehmers zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zu bevorzugen.

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 Avapritinib (Wirkstoff: Avapritinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. Dezember 2025):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Avapritinib soll durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die 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.

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen.

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.

Behandlungsdauer:

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Avapritinib	1 x täglich, kontinuierlich	356	1,0	356

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen

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	300mg	300 mg	1 x 300 mg	365	365 x 300 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 Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Avapritinib 300 mg	30 FTA	20 241,35 €	1,77 €	1 155,39 €	19 084,19 €
Best-Supportive-Care	nicht bezifferbar				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 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 (z.B. 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.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der

Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

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 Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

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 25. Juni 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Oktober 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

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

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. 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 27. 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.

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 8. April 2026 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. April 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. März 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	28. Oktober 2025	Neubestimmung 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
AG § 35a	18. März 2026 1. April 2026	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. April 2026	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 16. April 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



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 (Gastrointestinale Stromatumoren))

Vom 16. April 2026

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. April 2026 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 2. April 2026 (BAnz AT 29.04.2026 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden die Angaben zu dem Wirkstoff Avapritinib in der Fassung des Beschlusses vom 15. April 2021 durch die folgenden Angaben ersetzt:**

Avapritinib

Beschluss vom: 16. April 2026

In Kraft getreten am: 16. April 2026

BAnz AT 12.05.2026 B4

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. September 2020):

Ayvakyt ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha („Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha“, PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen, indiziert.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. April 2026):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Avapritinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-138), sofern nicht anders indiziert.

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	∅	Es liegen keine 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 Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen

circa 5 bis 60 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: 16. Dezember 2025):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Avapritinib soll durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Avapritinib	232 190,98 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe 15. Februar 2026)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen: entfällt

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. April 2026 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. April 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 12.05.2026 B4

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. Oktober 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Avapritinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Februar 2026 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avapritinib (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Gastrointestinale Stromatumoren) - Gemeinsamer



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avapritinib (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Gastrointestinale Stromatumoren)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Avapritinib
- **Handelsname:** Ayvakyt
- **Therapeutisches Gebiet:** Gastrointestinale Stromatumoren (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Blueprint Medicines (Germany) GmbH
- **Orphan Drug:** ja
- **Vorgangsnummer:** 2025-11-01-D-1263

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.11.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.02.2026
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.02.2026
- **Beschlussfassung:** Mitte April 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze).
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 849,91 kB)

Modul 2

(PDF 865,63 kB)

Modul 3

(PDF 1,67 MB)

Modul 4

(PDF 3,86 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 749,85 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Avapritinib (Ayvakyt)

Ayvakyt ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen, indiziert.

Patientenpopulation der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Avapritinib als Monotherapie: Best-Supportive-Care

Als "Best-Supportive-Care" (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet

Stand der Information: Oktober 2025

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.02.2026 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 634,99 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungsverfahren

(PDF 245,17 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.02.2026
 - Mündliche Anhörung: 09.03.2026
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.03.2025 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**

(WORD 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.02.2026** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Avapritinib - 2025-11-01-D-1263*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 09.03.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.03.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte April 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avapritinib (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Gastrointestinale Stromatumoren) - Gemeinsa
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.11.2020 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.04.2022 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.01.2024 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.11.2025 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Verfahren vom 01.11.2025 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | **als RSS-Feed** (Tipps zur Nutzung)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9. März 2026 um HH:MM Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Avapritinib**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Blueprint Medicines (Germany) GmbH, a Sanofi Company	20.02.2026
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	20.02.2026
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.02.2026
AIO - Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie; DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; DGVS - Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten	24.02.2026

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Blueprint Medicines (Germany) GmbH						
Frau Dr. Spiessl	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Haeger	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Silies	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)						
Herr Wilken	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dittrich	ja	ja	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Herden	ja	nein	nein	nein	nein	nein
AIO, DGHO, DGVS						
Herr Prof. Dr. Bauer	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Datum	20.02.2026
Stellungnahme zu	Avapritinib/AYVAKYT® IQWiG-Berichte – Nr. 2174
Stellungnahme von	Blueprint Medicines (Germany) GmbH, a Sanofi Company c/o Ruby Leo Workspaces Seidlstraße 5 80335 München Deutschland

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH, a Sanofi Company

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Blueprint Medicines (Germany) GmbH, a Sanofi Company (Blueprint Medicines), nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V zu der am 02.02.2026 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Avapritinib (AYVAKYT®) Stellung (Vorgangsnummer 2025-11-01-D-1263) (1). Es handelt sich um eine erneute Nutzenbewertung nach Überschreitung der Umsatzschwelle von 30 Mio. €.</p> <p><i>Avapritinib (AYVAKYT®) ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen, indiziert (2).</i></p> <p>Bei GIST im fortgeschrittenen Stadium handelt es sich um eine schwerwiegende und lebensbedrohliche, maligne Erkrankung, die aufgrund der Symptomatik und des Einflusses auf die Lebensqualität mit großen Einschränkungen für betroffene Patienten verbunden ist. Neben Avapritinib stehen Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, bis heute keinerlei wirksame Therapieoptionen zur Verfügung (3, 4). Für betroffene Patienten ohne diese zielgerichtete Therapie besteht somit ein hohes Risiko, einen Progress zu erleiden oder an der Erkrankung zu versterben.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Siehe zudem die weiteren Ausführungen zu den spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH, a Sanofi Company

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit erneuter Einreichung legt Blueprint Medicines zur Bewertung des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzens Ergebnisse der offenen, einarmigen, zweigeteilten Phase I-Zulassungsstudie NAVIGATOR (BLU-285-1101) sowie supportiv Daten der offenen, nicht randomisierten, chinesischen Phase I/II-Studie CS3007-101 (BLU-258-1105) vor (5).</p> <p>In der NAVIGATOR-Studie konnte erstmalig im vorliegenden Anwendungsgebiet unter Behandlung mit Avapritinib ein effektives Ansprechen auf eine Therapie sowie eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens erreicht werden. Ein Behandlungsziel, das mit den üblicherweise bei GIST eingesetzten, unspezifischen TKIs wie Imatinib, Sunitinib, Regorafenib und Ripretinib bei Patienten mit PDGFRA-D842V-Mutation unerreicht bleibt (6-11). Die Ergebnisse der NAVIGATOR-Studie werden sowohl durch die Ergebnisse der im aktuellen Dossier supportiv dargestellten Studie CS3007-101 als auch durch die im vorangegangenen Orphan Drug (OD)-Dossier präsentierten Daten der VOYAGER-Studie zur krankheitsspezifischen Symptomatik und Schwere der Erkrankung, zum allgemeinen Gesundheitsstatus sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gestützt (5, 12). Zudem weist Avapritinib im Verhältnis zur Schwere der Erkrankung ein akzeptables Sicherheitsprofil auf (5) und deckt damit den hohen therapeutischen Bedarf an wirksamen, zielgerichteten Therapieoptionen für die Behandlung von Patienten mit GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, ab.</p>	

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH, a Sanofi Company

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus Sicht von Blueprint Medicines wird für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, basierend auf der Zulassungsstudie NAVIGATOR, in der Gesamtschau somit ein Hinweis auf einen therapeutisch beträchtlichen Zusatznutzen für Avapritinib ersichtlich.</p> <p>Im Folgenden bezieht Blueprint Medicines zu spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung seitens des IQWiG Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Daten der Studie NAVIGATOR sind zur Ableitung eines therapeutischen Zusatznutzens geeignet.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH, a Sanofi Company

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.5; Z. 33 ff	<p>Die Daten der Studie NAVIGATOR sind zur Ableitung eines therapeutischen Zusatznutzens geeignet.</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> <i>„In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für die vorliegende Fragestellung keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) identifiziert, die einen direkten Vergleich von Avapritinib gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Da der pU keine Studien für einen direkten Vergleich identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Avapritinib durch. Dadurch identifiziert er die zulassungsbegründende 1-armige Studie NAVIGATOR sowie die nicht randomisierte Studie CS3007-101 (chinesische Brückenstudie zur Studie NAVIGATOR). Diese Studien ermöglichen somit keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und sind damit für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet.</i> Ergebnisse zum Zusatznutzen</p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Avapritinib als Monotherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine relevanten Studien für einen Vergleich von Avapritinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer als bestverfügbare Evidenz die Ergebnisse der zulassungsbegründenden 1-armigen Studie NAVIGATOR sowie ergänzend die Daten aus der nicht randomisierte Studie CS3007-101 (chinesische Brückenstudie zur Studie NAVIGATOR) dar. Weiterhin ist anzumerken, dass der pharmazeutische Unternehmer bei der Darstellung der Ergebnisse vergleichend auf Ergebnisse der bereits im Dossier der Erstbewertung vorgelegten Daten der Studie VOYAGER, eines Propensity-Score(PS)-adjustierten indirekten Vergleichs mit den Studien NAVIGATOR und BLU-285-1002 und der retrospektiven Studie Cassier et al, 2012¹ verweist. Ungeachtet dessen, dass die vorgelegten Angaben zum Vergleich einzelner</p>

¹ Cassier PA, Fumagalli E, Rutkowski P et al. Outcome of patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era. Clin Cancer Res 2012; 18(16): 4458-4464. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-3025>

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH, a Sanofi Company

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avapritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“ (1)</i></p> <p><u>Position Blueprint Medicines:</u></p> <p>Aus Sicht von Blueprint Medicines sind die Daten der Studie NAVIGATOR zur Ableitung eines therapeutischen Zusatznutzens geeignet, obgleich keine vergleichende Studie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) in dieser sehr kleinen Patientenpopulation vorliegt. Nachfolgend begründet Blueprint Medicines dieses wie folgt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Laut § 5, Absatz 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) sind, sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, Nachweise der bestverfügbaren Evidenzstufe einzureichen (13). 2. In einem Rapid Report des IQWiG zur Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen (IQWiG-Berichte – Nr. 241) heißt es zudem, dass es im Kontext der Bewertung medizinischer Interventionen bei seltenen, 	<p>Arme aus verschiedenen Studien im vorliegenden Verfahren nicht aufgearbeitet wurden, legt der pharmazeutische Unternehmer nicht dar, inwiefern die in diesen Studien verwendeten Vergleichstherapien einer Best Supportive Care entsprechen. Insgesamt sind diese Analysen für die Bewertung des Zusatznutzens von Avapritinib nicht geeignet.</p> <p><i>Studie NAVIGATOR</i></p> <p>Bei der Studie NAVIGATOR handelt es sich um eine einarmige, multizentrische Phase-I-Studie mit Avapritinib, die sich in eine Dosisescalationsphase (Teil 1) und eine Erweiterungsphase (Teil 2) gliedert.</p> <p>In der Dosisescalationsphase wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablen GIST oder anderen fortgeschrittenen soliden Tumoren eingeschlossen. Die Patientinnen mit inoperablen GIST mussten zuvor mit mindestens 2 in den Einschlusskriterien der Studie festgelegten Tyrosinkinaseinhibitoren behandelt worden sein, darunter Imatinib, und ein Fortschreiten der Erkrankung aufweisen. Alternativ musste bei den Patientinnen und Patienten eine Substitutionsmutation an Position 842 von Asparaginsäure zu Valin (D842V) im PDGFRA-Gen vorliegen.</p> <p>In der Erweiterungsphase wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablen GIST in 3 Gruppen eingeschlossen, die</p>

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH, a Sanofi Company

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>insbesondere sehr seltenen Erkrankungen notwendig sein kann, Kompromisse bei der Aussagesicherheit einzugehen (14).</p> <p>3. Auch in der aktuell gültigen Fassung der Allgemeinen Methoden des IQWiG wird darauf hingewiesen, dass der Nutzen einer medizinischen Intervention auch durch die Beobachtung einer Umkehr des (quasi)deterministischen Verlaufs bei einer gut dokumentierten Serie von Patientinnen und Patienten abgeleitet werden kann. Wenn z. B., wie es in den Allgemeinen Methoden weiter heißt: „[...] <i>von einer Erkrankung bekannt ist, dass sie nach Diagnosestellung innerhalb kurzer Zeit mit hoher Wahrscheinlichkeit zum Tode führt, und in Fallserien beschrieben wird, dass nach Anwendung einer bestimmten Maßnahme die meisten Betroffenen eine längere Zeitspanne überlebt haben, so wird ein solcher dramatischer Effekt ausreichend für die Ableitung eines Nutzens sein können.</i> [...]“ (15).</p> <p>Zu 1) <u>Bestverfügbare Evidenz</u></p> <p>Avapritinib besitzt im vorliegenden Anwendungsgebiet, zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, eine Solistenstellung. Wie eingangs bereits erwähnt, sind alle nicht-zielgerichteten Therapieansätze in dieser Patientenpopulation unwirksam (6-11) und haben damit unweigerlich innerhalb kurzer</p>	<p>sich anhand der Vortherapie und einem Progress oder dem Vorhandensein der PDGFRA-D842V-Mutation unterschieden. Primäre Endpunkte der Erweiterungsphase sind die Gesamtansprechrate und unerwünschte Ereignisse. Weitere sekundäre Endpunkte sind Endpunkte der Kategorien Mortalität und Morbidität.</p> <p>Für die Nutzenbewertung berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten aus der Erweiterungsphase, deren Tumoren eine PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen und die eine tägliche Dosis von 300 mg Avapritinib entsprechend den Angaben der Fachinformation erhalten haben (n = 28).</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie NAVIGATOR ermöglicht aufgrund des einarmigen Studiendesigns keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p><i>Studie CS3007-101</i></p> <p>Bei der Studie CS3007-101 handelt es sich um eine nicht randomisierte Phase-I/II-Studie zu Avapritinib, die ausschließlich in China durchgeführt wurde. Die Studie besteht aus einer Dosisescalationsphase (Teil 1), sowie aus einer Erweiterungsphase (Teil 2). In die Dosisescalationsphase wurden Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST eingeschlossen,</p>

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH, a Sanofi Company

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zeit ein Fortschreiten der Erkrankung bzw. den Tod des Patienten zur Folge. Eine Durchführung parallel vergleichender Studien höchster Evidenzstufe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Best Supportive Care, BSC) ist daher aus Sicht von Blueprint Medicines nicht angemessen. Mit der pivotalen Zulassungsstudie NAVIGATOR und der supportiv dargestellten Studie CS3007-101 legt Blueprint Medicines somit die bestmögliche, verfügbare Evidenz dar.</p> <p>Zu 2) <u>Bestverfügbare Evidenz bei extrem seltenen Erkrankungen</u></p> <p>Das der Nutzenbewertung zugrundeliegende Anwendungsgebiet von Avapritinib zählt zu den extrem seltenen Erkrankungen. Die jährliche Inzidenzrate für GIST liegt in Deutschland zwischen 1,1 und 1,5 Fällen pro 100.000 Einwohnern (4, 16). Der Anteil an Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose Metastasen aufweisen, liegt laut Literaturangaben zwischen 8,4 % und 30,9 % (17), der Anteil an Patienten mit inoperablen GIST bei 21,8 % (18). Der Anteil an Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, wird in der Literatur mit 0,8 % bis 6,1 % angegeben (19, 20). Daraus abgeleitet ergibt sich für die Zielpopulation von Avapritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet, Patienten mit metastasierten oder inoperablen GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, eine Spanne von 1 bis 29 Neuerkrankungen und eine 5-Jahres-Prävalenz von</p>	<p>deren Erkrankung nach Behandlung mit Imatinib und mindestens einem weiteren Tyrosinkinaseinhibitor fortgeschritten war oder die eine Standardbehandlung nicht vertragen haben oder deren Tumoren die PDGFRA-D842V-Mutation aufwiesen.</p> <p>In der Erweiterungsphase wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablen GIST abhängig vom Vorhandensein der PDGFRA-D842-Mutation und der Therapielinie in 2 Gruppen eingeschlossen. Primärer Endpunkt der Erweiterungsphase ist die Gesamtansprechrate. Weitere sekundäre Endpunkte sind Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen.</p> <p>Für die Nutzenbewertung betrachtet der pharmazeutische Unternehmer die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten aus beiden Studienphasen, deren Tumoren eine PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen und eine tägliche Dosis von 300 mg Avapritinib erhalten haben (n = 28). Sofern für diese Teilpopulation keine separaten Daten vorlagen, hat der pU die Daten aller Patientinnen und Patienten, die eine tägliche Gabe von 300 mg Avapritinib erhielten, aus beiden Studienteilen berichtet (n = 59).</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzend dargestellte Studie CS3007-101 ermöglicht aufgrund des einarmigen</p>

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH, a Sanofi Company

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3 bis 71 Patienten bezogen auf die Gesamtpopulation in Deutschland (21), welches der Definition einer extrem seltenen Erkrankung entspricht (1 bis 2 prävalente Fälle pro 100.000 Einwohnern) (22).</p> <p>Zu 3) <u>Umkehr des (quasi)deterministischen Verlaufs</u></p> <p>Unter der Behandlung mit Avapritinib konnte erstmalig ein Therapieansprechen bei Patienten mit inoperablen und metastasierten GIST und Vorliegen der PDGFRA-D842V-Mutation erzielt und folglich eine beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens und der progressionsfreien Zeit bei gleichzeitig akzeptablem Sicherheitsprofil erreicht werden. In der Studie NAVIGATOR war, auch nach einer medianen Beobachtungszeit von 33,1 Monaten, das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht. Die anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzte Überlebensrate (12 Monate) betrug 92,6 %, das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) 24,0 Monate. Die geschätzte Rate an Studienteilnehmern mit PFS (12 Monate) lag im Median bei 85,2 %, zudem zeigte sich ein Gesamtansprechen von 96,4 %. Sowohl die Rate des klinischen Nutzens als auch die Rate der Krankheitskontrolle lagen bei 100,0 % [95 %-KI: 87,7; 100,0]. In Bezug auf die Schwere der Erkrankung und hinsichtlich fehlender Therapiealternativen zeigte Avapritinib ein insgesamt akzeptables Sicherheitsprofil (5).</p>	<p>Studiendesigns keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten einarmigen Studien NAVIGATOR und CS3007-101 ermöglichen keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und sind daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Avapritinib als Monotherapie geeignet. Die bei der Darstellung der Ergebnisse vergleichend dargestellten Ergebnisse der bereits im Dossier der Erstbewertung vorgelegten Daten der Studie VOYAGER, eines Propensity-Score(PS)-adjustierten indirekten Vergleichs mit den Studien NAVIGATOR und BLU-285-1002 und der retrospektiven Studie Cassier et al, 2012 wurden im vorliegenden Verfahren nicht aufgearbeitet und sind daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens geeignet.</p> <p>Es liegen daher insgesamt keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Avapritinib vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Avapritinib für Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH, a Sanofi Company

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleicht man die Ergebnisse der NAVIGATOR-Studie mit den historischen Ergebnissen einer retrospektiven, europäischen Studie von Cassier et al. 2012, in der keiner der 32 Patienten mit einer PDGFRA-D842V-Mutation ein Ansprechen auf die Therapie mit Imatinib aufwies, wodurch das mediane PFS weniger als drei Monate und das mediane Gesamtüberleben, bei einem 46-monatigen Follow-up, weniger als 15 Monate betrug (10), wird der dramatische Effekt durch die Behandlung mit Avapritinib noch einmal verdeutlicht.</p> <p>Ferner sieht sich Blueprint Medicines in den voran aufgeführten Aspekten durch die aktuell gültige Fassung der Allgemeinen Methoden vom IQWiG bestätigt, in der es heißt, dass im Fall extrem seltener Erkrankungen oder extrem spezifischer Krankheitskonstellationen die Forderung nach (parallel) vergleichenden Studien nicht angemessen ist (15). Somit ist die pivotale Zulassungsstudie NAVIGATOR als bestverfügbare Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Bestimmung des Zusatznutzens von Avapritinib heranzuziehen.</p> <p>In Einklang damit, auch die europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) hat auf Basis der Daten der einarmigen NAVIGATOR-Studie Avapritinib einen klinisch bedeutsamen Nutzen im vorliegenden Anwendungsgebiet</p>	

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH, a Sanofi Company

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bestätigt, der laut Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) bislang beispiellos ist (23).</p> <p>Ebenfalls wurde im Rahmen der vorangegangenen frühen Nutzenbewertung auf Basis der pivotalen, einarmigen Studie NAVIGATOR, Avapritinib für das vorliegende Anwendungsgebiet vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 35 a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V, ein Zusatznutzen zugesprochen (24).</p> <p>Aus Sicht von Blueprint Medicines ist, wie auch das IQWiG im Rapid-Report festhält: <i>„wissenschaftlich nicht zu begründen, warum inhaltliche Kriterien, die – wenn sie denn zutreffen – eine Bewertung (des [Zusatz-]Nutzens) obsolet machen, ab einem gewissen Umsatzvolumen nicht mehr zutreffen (sollen) [...]“</i> (14) und im vorliegenden Fall anzuwenden.</p> <p>Zusammenfassend ist aus Sicht von Blueprint Medicines aufgrund:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. des hohen therapeutischen Bedarfs in dieser ultrakleinen Patientenpopulation sowie 2. des erstmaligen Ansprechens auf eine Therapie in diesem Anwendungsgebiet und 3. der damit einhergehenden Verlängerung des Gesamtüberlebens und der progressionsfreien Zeit unter Behandlung mit Avapritinib mit dramatischem Effekt, 	

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH, a Sanofi Company

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>im vorliegenden Anwendungsgebiet ein therapeutisch beträchtlicher Zusatznutzen von Avapritinib auf Basis der einarmigen Studie NAVIGATOR abzuleiten.</p> <p>Fazit:</p> <p>Aufgrund des bislang unerreichten, dramatischen Effekts durch Avapritinib in Bezug auf die Verlängerung des Gesamtüberlebens und der progressionsfreien Zeit bei gleichzeitig akzeptablem Sicherheitsprofil für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, ergibt sich ein Hinweis auf einen therapeutisch beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Avapritinib (gastrointestinale Stromatumoren) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. 2026 [zuletzt aktualisiert am 02.02.2026; abgerufen am 02.02.2026]; abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9283/2026-02-02_Nutzenbewertung-IQWiG_Avapritinib_D-1263.pdf.
2. Blueprint Medicines (Netherlands) B. V. Fachinformation AYVAKYT® 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg/300 mg Filmtabletten [Stand: April 2024]. 2024.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Adulte Weichgewebesarkome, Langversion 1.1, AWMF-Registernummer: 032/0400OL. 2022.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia-Leitlinie zu gastrointestinalen Stromatumoren [Stand: April 2024]. 2024.
5. Blueprint Medicines (Germany) GmbH a Sanofi Company. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV. Avapritinib (AYVAKYT®) Blueprint Medicines (Germany) GmbH, a Sanofi Company **Modul 4C**. 2025 [zuletzt aktualisiert am 30.10.2025; abgerufen am 02.02.2026]; abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9282/2025_10_30_Modul4C_Avapritinib.pdf.
6. Indio V, Astolfi A, Tarantino G, Urbini M, Patterson J, Nannini M, et al. Integrated Molecular Characterization of Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) Harboring the Rare D842V Mutation in PDGFRA Gene. International journal of molecular sciences. 2018;19(3):732.
7. Biron P, Cassier PA, Fumagalli E, Blesius A, Debiec-Rychter M, Adenis A, et al. Outcome of patients (pts) with PDGFRAD842V mutant gastrointestinal stromal tumor (GIST) treated with imatinib (IM) for advanced disease. Journal of Clinical Oncology. 2010;28(15_suppl).
8. Yoo C, Ryu MH, Jo J, Park I, Ryoo BY, Kang YK. Efficacy of Imatinib in Patients with Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha-Mutated Gastrointestinal Stromal Tumors. Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association. 2016;48(2):546-52. Epub 2015/07/02.
9. 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.
10. 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. Clin Cancer Res. 2012;18(16):4458-64. Epub 2012/06/22.

11. Evans EK, Gardino AK, Kim JL, Hodous BL, Shutes A, Davis A, et al. A precision therapy against cancers driven by KIT/PDGFR mutations. *Science translational medicine*. 2017;9(414). Epub 2017/11/03.
12. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Avapritinib (AYVAKYT®) Avapritinib (AYVAKYT®) Blueprint Medicines (Deutschland) GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Blueprint Medicines (Netherlands) **Modul 4A**. 2020 [zuletzt aktualisiert am 12.10.2020; abgerufen am 02.02.2026]; abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4097/2020-10-12_Modul4A_Avapritinib.pdf.
13. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 4. März 2025 (BGBl. 2025 I Nr. 75) geändert worden ist. 2025.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 241 Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen (Rapid Report). 2014.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 8.0 vom 19.12.2025. 2025.
16. Ressing M, Wardelmann E, Hohenberger P, Jakob J, Kasper B, Emrich K, et al. Strengthening health data on a rare and heterogeneous disease: sarcoma incidence and histological subtypes in Germany. *BMC public health*. 2018;18(1):235. Epub 2018/02/13.
17. 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.
18. 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.
19. 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. *Eur J Cancer*. 2006;42(8):1093-103. Epub 2006/04/21.
20. Rutkowski P, Bylina E, Klimczak A, Świtaj T, Falkowski S, Kroc J, et al. The outcome and predictive factors of sunitinib therapy in advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after imatinib failure - one institution study. *BMC Cancer*. 2012;12:107.
21. Blueprint Medicines (Germany) GmbH a Sanofi Company. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV. Avapritinib (AYVAKYT®) Blueprint Medicines (Germany) GmbH, a Sanofi Company **Modul 3C**. 2025 [zuletzt aktualisiert am

- 30.10.2025; abgerufen am 02.02.2026]; abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9281/2025_10_30_Modul3C_Avapritinib.pdf.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr.83. Welche Evidenz wird für die Erstellung von Leitlinien für seltene Erkrankungen derzeit herangezogen? 2011.
 23. European Medicines Agency (EMA). Assessment report. AYVAKYT. EMA/451735/2020 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2020 [zuletzt aktualisiert am 23.07.2020; abgerufen am 02.02.2026]; abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ayvakyt-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Avapritinib (Gastrointestinale Stromatumoren) vom 15. April 2021. 2021 [zuletzt aktualisiert am 25.05.2021; abgerufen am 02.02.2026]; abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4782/2021-04-15_AM-RL-XII_Avapritinib_D-583_BAnz.pdf.

5.2 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	19. Februar 2026
Stellungnahme zu	Avapritinib/AYVAKYT® (D-1263)
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einordnung in den therapeutischen Kontext</u></p> <p>Avapritinib ist zur „Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDG-FRA)-D842V-Mutation aufweisen“ zugelassen, einer sehr seltenen Erkrankung, von der in Deutschland nach Schätzungen aktuell wenige Dutzend Patienten betroffen sind.</p> <p>GIST ist mit schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Symptomen verbunden. Die Lebensqualität ist beeinträchtigt. Die Erkrankung ist mit einer hohen Mortalität assoziiert.</p> <p>Mit Avapritinib steht erstmalig eine medikamentöse Therapieoption zur Verfügung, die spezifisch auf die D842V-Mutation abzielt. Bei Patienten mit inoperablen und metastasierten GIST und Vorliegen der D842V-Mutation konnte mit dem Wirkstoff zum ersten Mal ein Therapieansprechen erzielt und in der Folge eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit und des Gesamtüberlebens erreicht werden.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><u>Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz</u></p> <p>Zur Bewertung von Avapritinib muss auf der bestverfügbaren Evidenz zurückgegriffen werden, da für diese extrem seltene Patientengruppe keine randomisierten kontrollierten Studien durchführbar oder angemessen sind.</p>	<p><u>Fazit</u></p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten einarmigen Studien NAVIGATOR und CS3007-101 ermöglichen keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und sind daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Avapritinib als Monotherapie geeignet. Die bei der Darstellung der Ergebnisse vergleichend dargestellten Ergebnisse der bereits im Dossier der Erstbewertung</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AM-NutzenV erlaubt ausdrücklich die Verwendung niedrigerer Evidenzstufen, wenn Studien höherer Evidenzstufen unmöglich oder unethisch wären, was im vorliegenden Anwendungsgebiet zutrifft.</p> <p>Die Patientenpopulation mit PDGFRA-D842V-mutierten, inoperablen oder metastasierten GIST ist mit nur wenigen Dutzend Betroffenen in Deutschland extrem klein, sodass vergleichende Studien nicht realistisch planbar sind.</p> <p>Zudem besteht eine therapeutische Solistenstellung, da alle bisherigen nicht-zielgerichteten Therapien in dieser Mutation nicht wirksam sind und ein quasi deterministischer Krankheitsverlauf mit schnellem Fortschreiten oder Tod vorliegt.</p> <p>Die NAVIGATOR-Studie dokumentiert erstmals ein deutliches Therapieansprechen und zeigt einen dramatischen Effekt mit erheblichen Verbesserungen des Gesamtüberlebens und der progressionsfreien Zeit.</p> <p>Nach den Methoden des IQWiG kann ein solcher dramatischer Effekt den Nutznachweis auch ohne Vergleichsstudie begründen.</p> <p>Die Europäische Arzneimittelagentur EMA hat diesen Nutzen bereits als klinisch bedeutsam anerkannt¹, und der G-BA hatte auf derselben Evidenzbasis bereits zuvor einen Zusatznutzen bestätigt.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist die NAVIGATOR-Studie als bestverfügbare Evidenz heranzuziehen.</p>	<p>vorgelegten Daten der Studie VOYAGER, eines Propensity-Score(PS)-adjustierten indirekten Vergleichs mit den Studien NAVIGATOR und BLU-285-1002 und der retrospektiven Studie Cassier et al, 2012 wurden im vorliegenden Verfahren nicht aufgearbeitet und sind daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens geeignet.</p> <p>Es liegen daher insgesamt keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Avapritinib vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Avapritinib für Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>

¹ European Medicines Agency (EMA). Assessment report. AYVAKYT (EMA/451735/2020), abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ayvakyt-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Aufruf 19.02.2026

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

¹ European Medicines Agency (EMA). Assessment report. AYVAKYT (EMA/451735/2020), abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ayvakyt-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Aufruf 19.02.2026

5.3 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.02.2026
Stellungnahme zu	Avapritinib (Ayvakyt)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Tobias Herden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Februar 2026 eine Nutzenbewertung zu Avapritinib (Ayvakyt) von Blueprint Medicines (Germany) GmbH veröffentlicht.</p> <p>Avapritinib ist unter anderem indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktorrezeptor-alpha(PDGFRα)-D842V-Mutation aufweisen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Best-Supportive-Care fest. Bei der Erstbewertung des Anwendungsgebietes im Jahr 2021 sah der G-BA einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließe. Laut IQWiG sind die vorgelegten einarmigen Zulassungsstudien für die aktuelle Bewertung nicht geeignet, um einen Zusatznutzen abzuleiten, da sie keinen Vergleich mit der zVT erlauben. Der Hersteller dagegen beansprucht einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo:</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
„Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.4 Stellungnahme der AIO, DGHO und DGVS

Datum	23. Februar 2026
Stellungnahme zu	Avapritinib
Stellungnahme von	AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Diese erneute Nutzenbewertung von Avapritinib (Ayvakyt®) bei gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) wird nach Überschreiten der gesetzlich festgelegten Umsatzschwelle durchgeführt. Avapritinib ist zugelassen zur Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit inoperablem oder metastasiertem GIST und Nachweis einer <i>PDGFRA-D842V</i>-Mutation. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="163 916 1373 1118"> <thead> <tr> <th></th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>Best Supportive Care</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pat. mit fortgeschrittenen und metastasierten, gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) und der Mutation <i>PDGFRA D842V</i> sprechen auf die zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren nicht an. Einzige therapeutische Optionen sind chirurgisch oder andere, lokal 		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Best Supportive Care	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA															
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit														
-	Best Supportive Care	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-														

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

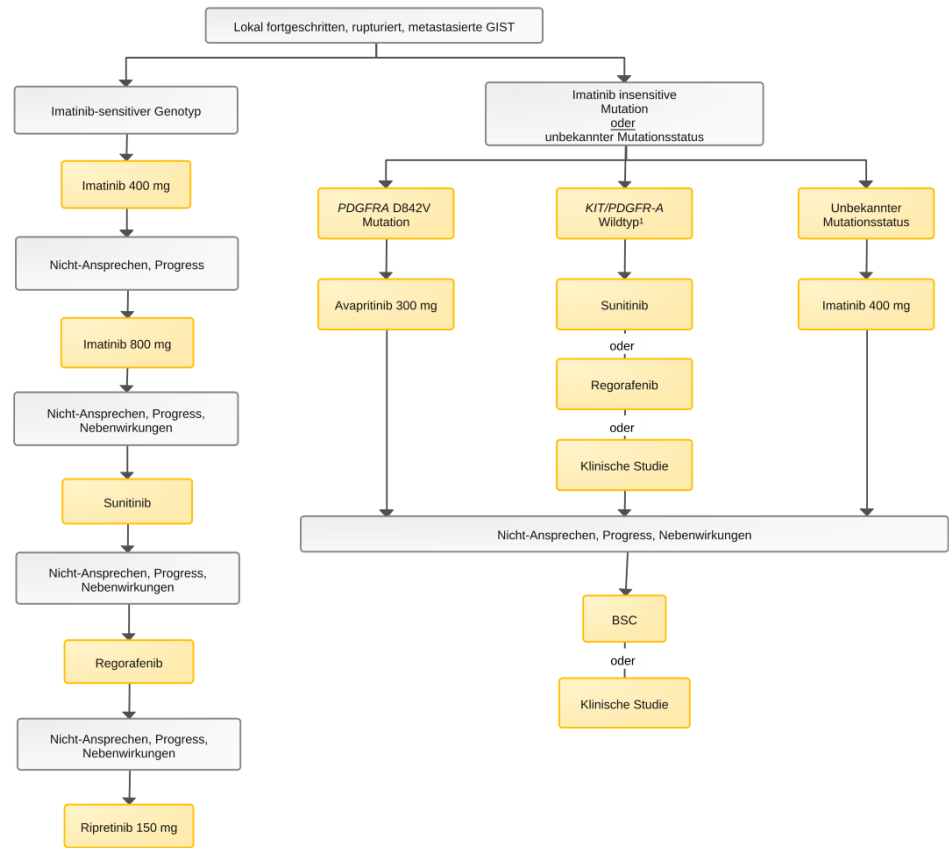
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tumorablative Verfahren mit geringem therapeutischem Nutzen. Die ZVT ‚Best Supportive Care‘ bildet diese Situation korrekt ab.</p> <ul style="list-style-type: none">• Basis dieser erneuten Nutzenbewertung von Avapritinib sind die zulassungsbegründende, einarmige Phase-I-Studie NAVIGATOR und die in China durchgeführte Studie CS3007-101 (BLU-285-1105). Im Dossier werden die Daten der mit der Anfangsdosierung von 300 mg behandelten Pat. ausgewertet.• Avatribinib führte in beiden Studien bei >90% der GIST-Pat. mit <i>PDGFRA-D842V</i>-Mutation zu einer partiellen oder kompletten Remission. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit lag bei 22-24 Monaten. Die mediane Gesamtüberlebenszeit wurde in NAVIGATOR nicht erreicht. Diese Auswertung beruht auf dem Datenschnitt von 2021.• Daten zur Lebensqualität und zum PRO wurden in den Zulassungsstudien nicht erhoben.• Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag bei >90%. Besonders zu beachten sind neurokognitive Symptome.• Der Bericht des IQWiG und fokussiert auf den fehlenden Vergleich gegenüber der ZVT. Er wurde ohne fachärztliche Expertise erstellt.• ESMO-MCBS v1.1 Avapritinib: 3 <p>Avapritinib hat sich in den letzten Jahren als Standard bei Pat. mit metastasiertem GIST und Mutation <i>PDGFRA D842V</i> etabliert. Der Effekt bei den Remissionsraten kann als dramatisch</p>	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bezeichnet werden. Leider liegen im jetzt vorgelegten Dossier des pU weder vergleichende noch aktuelle Daten zur zulassungsbegründenden Studie NAVIGATOR vor.	
<p>2. Einleitung</p> <p>Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) stellen die häufigsten mesenchymalen Tumoren des Gastrointestinaltrakts dar und machen ca. 20-25% aller malignen Weichteiltumoren aus. Ihre Inzidenz beträgt ca. 10-15 / 10⁶ Einwohner und Jahr. Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt bei ca. 65-70 Jahren (Bereich: 16-94 Jahre), die Geschlechtsverteilung ist nahezu ausgeglichen. Die überwiegende Mehrzahl der GIST tritt sporadisch auf. Häufigste Lokalisationen sind Magen (50-60%) und Dünndarm (20-30%); seltener kommen GIST im Kolorektum (5-10%) und Ösophagus (≤1%) vor.</p>	Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Eine optimale Behandlungsstrategie für gastrointestinale Stromatumoren erfordert die Zusammenarbeit der verschiedenen Fachbereiche bereits bei Diagnosestellung. Sie hat zwei Ziele: die lokoregionale Tumorkontrolle und die Prävention/Therapie der Fernmetastasierung. Die Behandlungsstrategie wird vom Tumorstadium, Prognosefaktoren wie Histologie, Mitoserate, Größe und Lokalisation sowie patientenindividuellen Faktoren bestimmt.</p> <p>Der Therapie - Algorithmus für die medikamentöse Therapie bei fortgeschrittenen GIST in der Abbildung dargestellt [1].</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

medikamentöse Therapie bei GIST



Legende:
 palliative Intention

¹ Suche nach sonstigen molekularen Aberrationen: BRAF, KRAS, NRAS, SDH, NF1 (s. Text); bei SDH-Defizienz evtl. Regorafenib

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>Die Mehrzahl von GIST-Tumoren weisen aktivierende Mutationen des KIT-Rezeptors, ein kleinerer Teil im <i>PDGFRA</i>-Gen auf [2-4]. Bei etwa 10% der Fälle lassen sich weder <i>KIT</i>- noch <i>PDGFRA</i>- Mutationen nachweisen [5]. Die für GIST in der Zweit- und Drittlinie zugelassenen Medikamente weisen weder bei GIST mit <i>PDGFRA</i>-Mutationen weder präklinisch noch klinisch eine relevante Wirksamkeit auf [6, 7]. Es bleiben ausschließlich palliative lokaltherapeutische Behandlungsoptionen.</p> <p>Avapritinib (Entwicklungsname: BLU-285) ist ein niedermolekularer Hemmstoff, der für eine präferentielle Bindung an die aktive Konformation von KIT und <i>PDGFRA</i> entwickelt wurde. In biochemischen Assays weist Avapritinib gegenüber D842V eine Wirksamkeit im subnanomolaren Bereich auf. Ergebnisse klinischer Studien mit Avapritinib bei Pat. mit GIST und Nachweis der Mutation <i>PDGFRA D842V</i> sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Avapritinib bei Pat. mit GIST und Nachweis einer <i>PDGFRA</i>-Mutation D842V</p> <table border="1" data-bbox="163 1075 1361 1388"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Pat.</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ³ HR⁴</th> <th>ÜLR⁵ HR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NAVIGAT OR Dossier</td> <td>GIST⁶ <i>PDGFRA</i> <i>D842V</i></td> <td>-</td> <td>Avapritinib 300 mg</td> <td>28</td> <td>96,4⁷</td> <td>24,0</td> <td>n.e.⁸</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ HR ⁴	ÜLR ⁵ HR	NAVIGAT OR Dossier	GIST ⁶ <i>PDGFRA</i> <i>D842V</i>	-	Avapritinib 300 mg	28	96,4 ⁷	24,0	n.e. ⁸	
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ HR ⁴	ÜLR ⁵ HR										
NAVIGAT OR Dossier	GIST ⁶ <i>PDGFRA</i> <i>D842V</i>	-	Avapritinib 300 mg	28	96,4 ⁷	24,0	n.e. ⁸										

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
CS3007-101, Dossier	GIST <i>PDGFRA D842V</i>	-	Avapritini b 300 mg	28	82,1	22,0	38,83	
<p>¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁵ ÜLR - Gesamtüberlebensrate, in %; ⁶ GIST – Gastrointestinale Stromatumore; ⁷ Ergebnis für Neue Therapie; ⁸ n.e. – Median nicht erreicht;</p> <p>Avapritinib wird oral in einer Anfangsdosis von 300 mg appliziert. Aufgrund der vorliegenden Daten wurde es im Januar 2020 von der FDA und im September 2020 von der EMA für GIST mit <i>PDGFRA D842V</i> zugelassen.</p>								

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Avapritinib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Entsprechend dem Status von Avapritinib als Arzneimittel für seltene Erkrankungen war im ersten Verfahren keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt worden. Standard bei diesen Pat. ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes einschl. chirurgischer und anderer, lokal tumorablativer Verfahren. Dieses Vorgehen ist in Best Supportive Care angemessen abgebildet.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Avapritinib als Monotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Best-Supportive-Care
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage dieser frühen Nutzenbewertung sind zwei Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - NAVIGATOR, eine einarmige Phase-I-Studie zur Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und präliminäre Wirksamkeit von 	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Avapritinib bei GIST und anderen, rezidivierten oder refraktären soliden Tumoren. Ausgewertet im Dossier wurden Pat. mit der zulassungskonformen Dosierung von 300 mg. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Finaler Datenschnitt war der 25. Januar 2021. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [].</p> <ul style="list-style-type: none"> - CS3007-101 (BLU-285-1105), eine offene, einarmige Phase-I-Studie. Die Studie wurde in China durchgeführt. Der letzte Patient schloss die Studie am 11. April 2023 ab. 	
	<p>4. 3. Patienten-relevante Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit fortgeschrittenem oder metastasiertem GIST. Er wird im Dossier jetzt als ‚weiterer‘ oder ‚explorativer‘ Endpunkt bezeichnet. Der Median der Gesamtüberlebenszeit war in NAVIGATOR zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts (2021) nicht erreicht, in CS3007-101 lag er bei 39 Monaten.</p>	<p><u>Fazit</u></p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten einarmigen Studien NAVIGATOR und CS3007-101 ermöglichen keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und sind daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Avapritinib als Monotherapie geeignet. Die bei der Darstellung der Ergebnisse vergleichend dargestellten Ergebnisse der bereits im Dossier der Erstbewertung vorgelegten Daten der Studie VOYAGER, eines Propensity-Score(PS)-adjustierten indirekten Vergleichs mit den Studien NAVIGATOR</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>und BLU-285-1002 und der retrospektiven Studie Cassier et al, 2012 wurden im vorliegenden Verfahren nicht aufgearbeitet und sind daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens geeignet.</p> <p>Es liegen daher insgesamt keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Avapritinib vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Avapritinib für Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Avapritinib führt in der zulassungseiner signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einer Hazard Ratio von 0,64 und einem medianen Unterschied von 5,3 Monaten.</p>	<p>Es wird auf den Abschnitt 4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit verwiesen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 2. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudien. Die mediane, progressionsfreie Überlebenszeit für Avapritinib lag in den beiden Studien bei 22 bzw. 24 Monaten.</p>	<p>Es wird auf den Abschnitt 4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit verwiesen.</p>
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer verweist in diesem Dossier auf das vorangehende Verfahren, in dem Daten aus der VOYAGER-Studie präsentiert worden sind.</p>	<p>Es wird auf den Abschnitt 4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit verwiesen.</p>
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer, unerwünschter Ereignisse (CTCAE ≥ 3) lag in NAVIGATOR bei 96,4%, die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse bei 35,7%.</p> <p>In CS3007-101 lag die Rate unerwünschter Ereignisse (CTCAE ≥ 3) bei 93,2%, die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse bei 11,9%.</p>	<p>Es wird auf den Abschnitt 4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit verwiesen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Von besonderer Bedeutung sind neurokognitive Nebenwirkungen, die insbesondere bei älteren Pat. in über 50% der Fälle auftreten können. Bei der Aufklärung zu diesen Nebenwirkungen sollten immer auch Personen aus dem direkten sozialen Umfeld einbezogen werden, um diese für die vielschichtigen Symptome (Störung der Merkfähigkeit und der Bewegung, psychiatrische Symptome, Verhaltensänderungen u.a.) zu sensibilisieren. Eine sofortige Unterbrechung der Therapie für mindestens zwei Wochen, auch bei leichtgradigen Störungen, ist obligat und eine wichtige Voraussetzung, eine langfristige Behandlung mit Avapritinib sicherzustellen [1, 8, 9].</p>	
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG fokussiert auf das Fehlen eines direkten Vergleichs und kommt zu dem Fazit, dass die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie NAVIGATOR sowie der chinesischen Brückenstudie CS3007-101 keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Der Bericht wurde ohne fachärztliche Expertise erstellt.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Avapritinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [10].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Score für Avapritinib: 3</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
	<p>6. Kombinationstherapie</p> <p>Avapritinib wird nicht in Kombination mit „neuen“ Arzneimitteln eingesetzt.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>7. Diskussion</p> <p>Gastrointestinale Stromatumoren sind die häufigsten Weichgewebstumoren des Menschen. Sie entstehen primär in der Wand von Magen und Darm entstehen. Die Mehrzahl von GIST-Tumoren weisen aktivierende Mutationen des KIT-Rezeptors, ein kleinerer Teil weist Mutationen im <i>PDGFRA</i>-Gen auf.</p> <p>Pat. mit einer Mutation im Kodon 842 (D842V) von <i>PDGFRA</i> sprechen auf keine der zugelassenen Therapien an und sollten daher auch nicht mit der für andere GIST verwendeten Therapiesequenzen behandelt werden. Die standardmäßig verfügbaren Substanzen Imatinib, Sunitinib und Regorafenib sollten daher nicht eingesetzt werden. Es gibt kein wirksame, verschreibbare Therapie außer Avapritinib. Die in den NCCN-Guidelines erwähnte Empfehlung für einen off-label Einsatz von Dasatinib entbehrt einer wissenschaftlichen Rationale und wird möglicherweise verfälscht durch den Einsatz bei Patienten mit indolentem Verlauf. Es ist kein einziger Fall einer validierten Remission berichtet.</p> <p>Avapritinib ist ein hochpotenter <i>PDGFRA</i>-Inhibitor. In der Zulassungsstudie führte Avapritinib in der Dosierung von 300 mg bei >90% der Pat. zu einer partiellen oder kompletten Remission. Die Ergebnisse der in China durchgeführte Studie CS3007-</p>	<p>Aus „Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV“:</p> <p>In der aktuellen S3-Leitlinie Weichgewebesarkome wird für Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten oder inoperablen GIST, der eine D842V-Mutation im <i>PDGFRA</i>-Gen aufweist, eine Therapie mit Avapritinib empfohlen. Bei diesem Mutationstyp sind gemäß Leitlinie alle bislang zur Behandlung des metastasierten oder inoperablen GIST zugelassenen Tyrosinkinaseinhibitoren unwirksam.</p> <p>Insgesamt stellt somit eine Therapie mit Avapritinib den Standard für Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten oder inoperablen GIST, der eine D842V-Mutation im <i>PDGFRA</i>-Gen aufweist, dar.</p> <p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist im Hinblick auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V scheidet</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>101 bestätigen diese Ergebnisse. Die Kongruenz der Ergebnisse wird auch beim fast identischen, medianen PFÜ von 22 bzw. 24 Monaten bestätigt.</p> <p>Die Ansprechrate von Avapritinib mit >90% in der Zulassungsstudie ist als dramatisch zu bezeichnen. Die Ergebnisse der in China durchgeführte Studie CS3007-101 bestätigen diese Ergebnisse. Die Kongruenz der Ergebnisse wird auch beim fast identischen, medianen PFÜ von 22 bzw. 24 Monaten bestätigt.</p> <p>Das Auftreten neurokognitiver Nebenwirkungen bedarf einer besonderen Diskussion. Hier ist ein sorgfältiges, spezifisches Monitoring zur Vermeidung von Langzeitschäden erforderlich. Konkret ist hier auch ggf. eine zentralisierte / zertifizierte Betreuung für Pat. wünschenswert.</p> <p>Bei der Bewertung schwerer Nebenwirkungen aus NAVIGATOR muss berücksichtigt werden, dass insbesondere neurokognitive Nebenwirkungen erst in höheren Dosis-Stufen apparent wurden. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Dosisescalation überwiegend bei Patienten mit KIT-Mutationen durchgeführt wurde und bei starker Vorbehandlung Avapritinib nur eine geringe Wirkwahrscheinlichkeit aufweist. Viele Patienten haben daher das Auftreten neurokognitiver Nebenwirkungen nicht erlebt bzw. sind bereits nach der ersten Kontrolle aus der Studie ausgeschieden. Innerhalb von NAVIGATOR war zudem</p>	<p>somit ein Vergleich mit dem bewertungsgegenständlichen Wirkstoff selbst, konkret ein Vergleich identischer Therapien – hier: Avapritinib als Monotherapie -, hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einer D842V-Mutation im PDGFRA-Gen, außer Avapritinib, kein Standard für eine antineoplastische Therapie feststellen. Unter Berücksichtigung des vorliegenden Krankheitsstadiums wird eine Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>2.1.4 Kurzfassung der Bewertung</p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Arzneimittels Ayyakyt mit dem Wirkstoff Avapritinib aufgrund der</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erst im Verlauf der Studie klar, welche vielschichte Ausprägung die neurokognitiven Nebenwirkungen haben können und wie diesen begegnet werden kann. Mit der Einführung konsequenter Aufklärung, insbesondere der Einbindung von Angehörigen, mit der Maßgabe sofortiger Unterbrechung der Therapie auch bei geringer Ausprägung sowie konsequenter Dosisreduktionen, sind die neurokognitiven Nebenwirkungen im Alltag gut abzufangen. Insbesondere, da Therapiepausen wegen des dramatischen Therapieerfolges häufig nicht mit einem „Disease flare“ einhergehen. Avapritinib ist derart potent, dass auch Dosierungen von 50mg (= ein Sechstel der Empfohlenen Dosis) bei Patienten mit geringer Tumorlast zu langen Krankheitskontrollen führen kann.</p> <p>Für Pat. mit GIST, die eine PDGFRA D842V-Mutation aufweisen, stellt Avapritinib die erste und einzige wirksame medikamentöse Therapieform dar. Bislang ist die Behandlung für Pat. mit diesem Genotyp alternativlos und der nebenwirkungsbedingte Abbruch prognostisch sehr ungünstig.</p>	<p>Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze. Ayvakyt wurde als Orphan Drug zugelassen. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:</p> <p>„Ayvakyt ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen, indiziert.“</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care bestimmt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen Studie NAVIGATOR sowie ergänzend der Studie CS3007-101 vor. Bei der Darstellung der Ergebnisse verweist er zudem vergleichend auf Ergebnisse der bereits im Dossier der Erstbewertung vorgelegten Daten der Studie VOYAGER, eines Propensity-Score(PS)-adjustierten indirekten Vergleichs mit den Studien NAVIGATOR und BLU-285-1002 und der retrospektiven Studie Cassier et al, 2012, die jedoch im vorliegenden Verfahren nicht aufgearbeitet</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>wurden und daher nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens geeignet sind.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglichen die vorgelegten Studien NAVIGATOR und CS3007-101 keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und sind daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Avapritinib als Monotherapie geeignet.</p> <p>Es liegen daher insgesamt keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Avapritinib vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Avapritinib für Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Reichardt P et al.: Gastrointestinale Stromatumore. Onkopedia Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status, April 2024. [Gastrointestinale Stromatumoren \(GIST\) – Onkopedia](#)
2. Hirota, S., et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science 279, 577-580 (1998). DOI: [10.1126/science.279.5350.577](#)
3. Heinrich, M.C., et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. Science 299, 708-710 (2003). DOI: [10.1126/science.1079666](#)
4. Heinrich, M.C., et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. J. Clin. Oncol 21, 4342-4349 (2003). DOI: [10.1200/JCO.2003.04.190](#)
5. Pogorzelski, M., Falkenhorst, J. & Bauer, S. Molecular subtypes of gastrointestinal stromal tumor requiring specific treatments. Curr Opin Oncol 28, 331-337 (2016). DOI: [10.1097/CCO.0000000000000303](#)
6. Yoo, C., et al. Efficacy of Imatinib in Patients with Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha-Mutated Gastrointestinal Stromal Tumors. Cancer Res Treat 48, 546-552 (2016). DOI: [10.4143/crt.2015.015](#)
7. Cassier, P.A., et al. Outcome of patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era. Clin Cancer Res 18, 4458-4464 (2012). DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-11-3025](#)
8. Heinrich, M.C., et al. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. Lancet Oncol 21, 935-946 (2020). DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30269-2](#)
9. Jones, R.L., et al. Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumours: Long-term efficacy and safety data from the NAVIGATOR phase I trial. Eur J Cancer 145, 132-142 (2021).
10. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Avapritinib

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 9. März 2026

von 15.00 Uhr bis 15:30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Blueprint Medicines (Germany) GmbH**:

Frau Dr. Spiessl

Frau Dr. Haeger

Frau Dr. Silies

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Bauer

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Dr. Wilken

Frau Dittrich

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 15:00 Uhr

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich darf Sie zur dritten Anhörung zu Avapritinib begrüßen. Es geht um die Indikation Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren, die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha D842V-Mutation aufweisen. In diesem Verfahren sind Stellungnahmen eingegangen von Blueprint Medicines als betroffenem pharmazeutischen Unternehmer, der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Blueprint Medicines müssten anwesend sein: Frau Dr. Spiessl, Frau Dr. Haeger und Frau Dr. Silies, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Bauer und Herr Professor Dr. Wörmann, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Dr. Wilken und Frau Dittrich sowie für den vfa Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer?

Frau Dr. Silies (Blueprint Medicines): Das mache ich gerne.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Silies (Blueprint Medicines): Vielen Dank für Ihre freundlichen einleitenden Worte, Frau Vorsitzende, Dr. Nies. Sehr geehrte Damen und Herren! Jetzt geht es, wie Sie schon gehört haben, um das Orphan Drug Avapritinib mit Handelsnamen Ayvakyt zur Behandlung von Patienten mit inoperabler oder metastasierter GIST, das steht für gastrointestinaler Stromatumor, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen. Avapritinib wurde von der EMA am 24. September 2020 zugelassen und vom G-BA am 15. April 2021, vor nun fast fünf Jahren, mit einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bewertet. Das war auch unsere erste Zulassung, die wir zu Avapritinib erhalten haben.

Bevor ich weitermache, stelle ich mich gern kurz vor und bitte meine beiden Kolleginnen, wenn Sie erlauben, Frau Dr. Nies, sich ebenfalls kurz vorzustellen.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Sehr gerne.

Frau Dr. Silies (Blueprint Medicines): Danke. Mein Name ist Hedwig Silies. Ich bin Mitglied der Geschäftsleitung bei Blueprint Medicines in Deutschland, seit Juli letzten Jahres ein Unternehmen der Sanofi-Gruppe, und leite den Bereich Marktzugang.

Frau Dr. Haeger (Blueprint Medicines): Guten Tag, mein Name ist Michaela Haeger, und ich leite als Medizinische Direktorin den Bereich Medical Affairs bei Blueprint Medicines in Deutschland.

Frau Dr. Spiessl (Blueprint Medicines): Guten Tag, mein Name ist Susanne Spiessl, und ich bin die Geschäftsführerin von Blueprint Medicines Deutschland.

Frau Dr. Silies (Blueprint Medicines): Vielen Dank Euch beiden. – Ich werde nun kurz in drei Abschnitten etwas zur GIST-Erkrankung, deren Behandlung und zu Avapritinib sagen. Der

gastrointestinale Stromatumor, kurz GIST, ist eine seltene, maligne Tumorerkrankung des Magen-Darm-Trakts, der bei Frauen und Männern etwa gleich häufig auftritt. Das mediane Erkrankungsalter bei GIST liegt bei 65 bis 70 Jahren.

Generell ist die klinische Symptomatik bei GIST meist unspezifisch. Es handelt sich dabei um Symptome wie Völlegefühl, Magen-Darm-Beschwerden oder Bauchumfangszunahme. Bei 10 bis 30 Prozent der Patienten ist bei Diagnosestellung eine Metastasierung nachweisbar. Diese ist am häufigsten im Leber- und Magen-Darm-Bereich lokalisiert. Bei etwa 10 Prozent aller GIST-Patienten findet sich eine Mutation des PDGF-Rezeptors Alpha. Ein Subtyp dieser Mutation ist der PDGFRA-D842. Der tritt bei etwa 20 bis 30 Patienten mit inoperablem und metastasiertem GIST auf.

Diese spezifisch mutierte GIST-Erkrankung ist charakterisiert durch eine hohe Mortalität mit einem durchschnittlichen Gesamtüberleben von etwas mehr als einem Jahr. Während eine Primärtumoresektion bei nicht fortgeschrittener GIST indiziert ist, wird die metastasierte oder inoperable GIST meist medikamentös behandelt. Laut der aktuellen Leitlinien AWMF, DGHO, ESMO spricht die selten auftretende spezifische Mutation auf keine der vor 2020 zugelassenen Therapien an, da diese nicht an den Rezeptor binden und somit nicht eingesetzt werden können.

Empfohlen wird in den gängigen Leitlinien für diese Patienten mit diesem spezifischen Mutationstyp einzig eine Therapie mit Avapritinib. Avapritinib ist der erste Präzisionstyrosinkinase-Inhibitor, der spezifisch von Blueprint Medicines entwickelt wurde, um die PDGFRA-D842V-Mutation bei GIST-Patienten anzusprechen. Untersucht wurde Avapritinib unter anderem in der NAVIGATOR-Studie, in der 28 Patienten mit einer der Indikation entsprechenden Startdosis von 300 Milligramm Avapritinib behandelt wurden.

Erstmals konnte bei Patienten mit dieser spezifischen Mutation ein Ansprechen gezeigt werden. Das Gesamtansprechen lag bei beeindruckenden 96,4 Prozent, das progressionsfreie Überleben bei 24 Monaten. In der NAVIGATOR-Studie wurde das mediane Gesamtüberleben nach 33 Monaten noch nicht erreicht. Daraus erschließt sich, dass erstmalig eine Verlängerung der Überlebenszeit unter Behandlung mit Avapritinib in bisher unerreichtem Ausmaß zu sehen ist. Man kann hier von einem dramatischen Effekt sprechen. In Anbetracht der Schwere der Erkrankung weist Avapritinib ein gut handhabbares Sicherheitsprofil auf.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass für Patienten mit inoperabler oder metastasierter GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen und für die vor 2020 keine wirksame Therapie zur Verfügung stand, mit Avapritinib ein mittlerweile neuer Therapiestandard in Deutschland mit dramatischem Effekt zur Verfügung steht. Durch diese hochselektive, zielgerichtete Therapie mit Avapritinib werden profunde Verbesserungen des Krankheitsverlaufs und eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens für diese sehr kleine Patientengruppe möglich.

Sehr geehrte Frau Vorsitzende! Sehr geehrte Damen und Herren! Damit schließe ich meine Ausführungen, bedanke mich bei Ihnen für Ihr Zuhören und freue mich auf eine anregende Diskussion. – Vielen Dank.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank, Frau Dr. Silies. – Ich habe eine Frage, die sich mit Blick auf die Ausführungen in der schriftlichen Stellungnahme, dass es sich bei Avapritinib um die erste und einzige wirksame medikamentöse Therapieform bei dieser spezifischen Mutation handelt und ein nebenwirkungsbedingter Abbruch der Therapie prognostisch sehr ungünstig sei, an die Fachgesellschaften richtet. Gleichzeitig wird in der Stellungnahme angemerkt, dass insbesondere ältere Patientinnen und Patienten in über 50 Prozent der Fälle neurokognitive Nebenwirkungen aufzeigen. Insofern interessiert mich, wie diese neurokognitiven Nebenwirkungen einzuordnen sind und was das für mögliche Therapieabbrüche in der Versorgung bedeutet. Herr Wörmann und dann Herr Bauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann anfangen und übergebe dann an Herrn Bauer. Erste Vorrede: Wir haben das zusammen mit den Gastroenterologen gemacht, weil gerade diese Tumorform des GIST häufig im Gastrointestinaltrakt ist. Herr Möhler konnte heute leider nicht teilnehmen, hat aber die Stellungnahme mit uns zusammen verfasst.

Ich glaube, der wichtige Punkt ist am Anfang der, den ich bei der ersten Anhörung heute zu Avapritinib gemacht habe. Wir reden hier über eine Dosis von 300 Milligramm. Wir hatten 25 Milligramm im indolenten Mastozytose-Syndrom und Advanced mit 200, und offensichtlich ist die Dosis auch entscheidend für diese von Ihnen gerade angesprochene Nebenwirkung, Frau Nies, der neurokognitiven Störungen.

Es ist eine Besonderheit, wir reden über die seltene Unterform einer seltenen Erkrankung, für die wir bisher keine Therapie zur Verfügung hatten, und da sind Remissionsraten von weit über 90 Prozent höchst bemerkenswert. Sie haben es höflicherweise übergangen. In der Stellungnahme haben wir kritisch darauf hingewiesen, dass wir uns gut hätten vorstellen können, dass man eine Langzeitbeobachtung seitens des pharmazeutischen Unternehmens angeschlossen hätte. In der Klinik sehen wir das, was Sie angesprochen haben, dass es sehr davon abhängt, wie die Patienten die Therapie vertragen und wie lange man sie durchführen kann. Das ist sicher prognosebestimmt, aber zu sehen, wie in so einem Kollektiv die Abbruchrate ist, wäre etwas gewesen, was wir uns gut im Dossier hätten vorstellen können.

Ganz praktisch wird ein Teil dieser Patienten in Deutschland bei Herrn Bauer behandelt und deshalb freue ich mich, dass er anwesend ist.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Bauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Bauer (DGHO): Ich kann das nur bestätigen. Es gibt nichts anderes. Die Leute sterben sonst. Insofern ist das völlig alternativlos. Aus meiner Sicht sind diese neurokognitiven Nebenwirkungen relevant und können teilweise dramatisch sein, wenn sie nicht frühzeitig erkannt werden. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist wahrscheinlich aus den Studien etwas höher als ich es im Alltag erlebe, weil wir viel erfahrener geworden sind, frühzeitig zu pausieren.

Dieser Inhibitor ist derartig potent, dass sich das, was wir vorher dachten, dass die Pausierung für die Patienten gefährlicher wäre, nicht bestätigt hat, weil dieser wachstumshemmende Effekt so dramatisch ist, dass die Pausen, auch wenn das einige Wochen sind, in der Regel nicht ins Gewicht fallen, unabhängig davon, dass wir sehr großzügig Dosis reduzieren, um diese neurokognitiven Nebenwirkungen ausgleichen zu können. In dem Kontext habe ich bis jetzt noch keinen Patienten erlebt, bei dem ich wegen der neurokognitiven Nebenwirkungen dauerhaft absetzen musste.

Wie gesagt: Hätte ich gerne noch ein Medikament, was das nicht hätte? Ja, das wäre super, wenn wir etwas hätten, was nicht die Blut-Hirnschranke penetriert, dann wäre noch mehr. Aber aus meiner Sicht ist eine unbehandelbare Erkrankung plötzlich behandelbar. Das ist, wie es Frau Silies eingangs gesagt hat, in keiner Weise übertrieben. Das ist so wie Imatinib für die CML oder Imatinib für die KIT-mutierten GIST.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Danke schön, Herr Bauer, für diese Einordnung. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Groß, bitte.

Frau Groß: Die Frage schließt sich an die Ausführungen an. Ist es sinnvoll, mit dieser 300-Milligramm-Dosis einzusteigen? Es hört sich so an, als würden die Nebenwirkungen damit ein Stück weit erst provoziert, um dann mit der Dosis herunterzugehen. Das ist eine Frage an den pU, was die Strategie hinter dieser Dosis ist. Das würde mich interessieren.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Frau Silies, bitte.

Frau Dr. Silies (Blueprint Medicines): Die Strategie ist, diese spezifische GIST-Mutation so zu behandeln, dass es den Patienten besser geht, dass sie länger leben können. Sie haben eingangs gehört, die leben unbehandelt im Durchschnitt gut ein Jahr mit Therapie. Wir haben

im Rahmen der Studie das mediane OS mit der Anfangsdosierung von 300 Milligramm nicht erreicht.

Die Lebensqualität ist bezogen auf die Gesamtsituation gut. Wie Herr Professor Bauer gerade sagte, ist das Sicherheitsprofil handhabbar. Dem Ganzen sind Dosisfindungsstudien vorausgegangen. Die Ergebnisse, die gezeigt wurden, haben dazu geführt, dass in der GIST die initiierte Dosis, mit der man die Behandlung anfängt, 300 Milligramm sind. Das ist von den Zulassungsbehörden, die die Wirksamkeit und Sicherheit bewertet haben, so unterstützt bzw. positiv bewertet worden.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Danke schön. –Herr Professor Bauer aus der Praxis dazu.

Herr Prof. Dr. Bauer (DGHO): Das Thema ist aus klinischer und wissenschaftlicher Sicht kompliziert zu beantworten. Die Dosisfindungsstudien waren ein Mischkollektiv, in dem auch KIT-mutierte Patienten dabei waren, wo die Ansprechraten kürzer sind, weil das in der Regel vorbehandelte Patienten waren, und die D842V-Patienten waren quasi therapienaiv. Das heißt, viele der KIT-mutierten Patienten haben neurokognitive Nebenwirkungen nicht erlebt.

Wir haben allerdings Hinweise, dass die unterschiedlichen Dosierungen unterschiedlich effektiv die PDGFR-Kinase hemmen. Das heißt, ich würde grundsätzlich therapeutisch immer versuchen, die effektivste Dosis zu nehmen, weil ich glaube, dass in dem Fall Escape-Mutationen, die wir vor vier Jahren erstmalig beschrieben haben, also Sekundärmutationen, die die Resistenz vermitteln, vielleicht später auftreten, wenn wir diese 300-Milligramm-Dosis anwenden.

In Einzelfällen kann es sein, dass wir mit einer niedrigeren Dosierung anfangen, aus Gründen, dass wir Sorgen haben, die Compliance zu überwachen. Ich hatte eine ältere Dame im Seniorenheim als Beispiel, die keinen Angehörigen hatte, die auch die Sprache nicht gut sprach. Da ist es total schwierig zu erkennen, ob die Person ein neurokognitives Problem hat. Das ist etwas, wo ich sagen würde, eigentlich sollten diese Patienten alle zumindest ihre Primärtherapie an einem Zentrum bekommen, an dem jemand die Vielfältigkeit dieser Nebenwirkungen gesehen hat. Aber der Hintergrund, warum ich grundsätzlich mit den 300 Milligramm starten würde, ist, dass ich glaube, dass das die höchste Wahrscheinlichkeit hat, dass wir die sekundäre Resistenz weit nach hinten verschieben. Man muss die Leute eng anbinden und die Familie mit einbinden, weil die meisten Patienten nicht verstehen, dass sie diese Nebenwirkungen haben.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Danke schön, Herr Bauer. – Frage beantwortet, Frau Groß?

Frau Groß: Ja, vielen Dank.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Gibt es weitere Fragen? – Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Ich habe keine Frage, eher eine kurze Einordnung, weil sehr viel über die großen Effekte gesprochen wird. Was wir weder im Dossier noch in der Stellungnahme hatten, waren entsprechend aufbereitete Daten, die einen großen oder dramatischen Effekt gezeigt haben. Das wollte ich nur zur Einsortierung sagen. Es reicht nicht aus, das zu sagen. Man muss es mit Daten zeigen, systematisch nach denen suchen und die entsprechend aufbereiten. Es ist schon so, je größer der Effekt ist, desto mehr Ergebnisunsicherheit können wir in diesen vergleichenden Daten akzeptieren, aber eine Art von Vergleich muss man schon auf irgendeine Art und Weise vorlegen. Das wollte ich hier nur zur Einsortierung noch einmal sagen.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe daran anschließend eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Warum wurde die Studie Cassier 2012, die Sie als Evidenz für den deutlichen Effekt anführen, nicht entsprechend aufgearbeitet?

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Frau Silies, bitte.

Frau Dr. Silies (Blueprint Medicines): Die Studie von Cassier et al. 2012 hat gezeigt, dass die Patienten im Durchschnitt nicht länger als ein Jahr Überlebenszeit haben. Wir haben diese Studie im Zusammenhang mit der NAVIGATOR-Studie nicht weiter ausgearbeitet, weil sie unterschiedliche Zeithorizonte haben, unterschiedliche Behandlungsdaten, Beobachtungszeiträume und unterschiedlich angelegt waren. Insofern haben wir die beiden nicht in den Vergleich gestellt, sondern die Daten zur Kenntnis genommen und im Dossier beschrieben, aber uns auf die NAVIGATOR-Studie konzentriert und Ihnen damit die für uns bestverfügbare Evidenz vorgelegt.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Danke schön. – Herr Jantschak, haben Sie eine Nachfrage?

Herr Dr. Jantschak: Ja, ich habe noch eine Nachfrage. Es gibt außer der Studie von Cassier keine weiteren historischen Daten zu diesem Kollektiv? Haben Sie danach gesucht? Es scheint die einzige wirksame Substanz zu sein. Man wird vorher die Nichtwirksamkeit von Imatinib versucht haben zu erfassen. Haben Sie dezidiert nach weiterer Evidenz, historischen Daten in diesem Kollektiv gesucht?

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Möchte sich jemand von Blueprint dazu äußern? Ansonsten habe ich eine Wortmeldung von Herrn Professor Bauer. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Bauer (DGHO): Ich kann etwas dazu sagen, weil ich nicht weiß, ob Frau Silies damals dabei war. Ich war dabei, weil es einer der Forschungsschwerpunkte in meinem Labor war, genau zu verstehen, wie die Prognose dieser Patienten war. Man darf nicht vergessen, auch wenn Frau Silies eingangs erwähnt hat, dass es 10 Prozent aller GIST sind, die eine PDGFR-Mutation haben, auch wenn davon 80 Prozent aller Fälle eine D842V-Mutation haben, sind die allermeisten dieser Patienten lokalisiert und bekommen nie Metastasen. Das heißt, die Zahl der Patienten, die tatsächlich metastasiert behandlungsbedürftig sind, ist viel kleiner. Das sind irgendwie drei, vier, oder zehn oder 15 Leute im Jahr in Deutschland. Das sind unfassbar wenige.

Was wir realisiert haben, ist, dass auch wenn wir immer in den Sprechstunden gesehen haben, dass unbehandelte Patienten einfach so rasch vor unseren Augen verstorben sind, dass es manchmal Fälle gab, die einen etwas indolenteren Verlauf haben. Bei dieser Suche nach retrospektiven Patientenkollektiven sah man, insbesondere in den großen Zentren wie unserem gab es einen Zuweisungsfehler von Patienten mit indolenter Erkrankung, die es überhaupt erlebt haben, ans Zentrum zu kommen. Das war in einer Zeit, als das Genotyping dieser Tumoren ziemlich gering vorhanden war. Ich glaube, dass historische Vergleiche damals total das Bild verzerrt haben, was die Lebenserwartung dieser Patienten war.

Wir halten das im Moment so, dass Patienten mit einer metastasierten Erkrankung, die eine nachweisbare Progression haben, was die fast alle haben, eine Therapie bekommen. Die Prognose dieser Patienten ist einfach schlecht. Ich kann das total nachvollziehen. Dieser Einwand ist rein akademisch gesehen absolut nachvollziehbar zu fragen, ob es eine gute Vergleichskohorte gibt. Aus meiner Sicht gibt es die nicht. Auch in der akademischen Welt gibt es diese Vergleichskohorte nicht. Der Versuch war damals unternommen worden. Ich habe versucht, unsere Patienten einzubringen, aber es waren einfach unglaublich wenige und eine sehr komische Zusammensetzung. Das zur Erklärung von akademischer Seite.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Gibt es Ergänzungen von Blueprint Medicines? – Frau Silies, bitte.

Frau Dr. Silies (Blueprint Medicines): Ich ergänze das gerne. Historische Daten: Wir haben uns Daten angeschaut. Wir haben systematische Literaturrecherchen gemacht, aber nichts, wie Herr Professor Bauer sagte, Passendes gefunden, was wir damit in den Vergleich setzen können, weil diese spezifische Mutation bei den Patienten, die nicht operabel sind und Metastasen haben, so ultra selten ist.

Vor dem Hintergrund haben wir mit den Daten, die wir mit der NAVIGATOR-Studie generiert haben und die diese dramatischen Effekte gezeigt hat, was das Gesamtüberleben, die

Verbesserung der Morbidität und Lebensqualität bei einem handhabbaren oder managbaren Sicherheitsprofil angeht, die Studie durchgeführt, die Daten den Zulassungsbehörden zugeschickt und sie 2020 an den G-BA zur ersten Bewertung geschickt.

Weitere Details liegen mir nicht vor, da ich selbst am 01.10.2020 bei Blueprint gestartet bin. Das war die Phase, in der wir in Europa aufgebaut haben.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Danke schön. – Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Wir sind hier im Verfahren der Nutzenbewertung. Im Dossier haben Sie derartige Recherchen auf der Vergleichsseite jedenfalls nicht dokumentiert. Wir konnten nicht finden, dass Sie auf der Seite gesucht haben. Das ist eine Voraussetzung dafür, dass man weitergehen und die Evidenz aufbereiten kann. Das nur noch einmal zur Einordnung hier.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Ich übergebe das Wort für eine Zusammenfassung an Frau Spiessl. Bitte schön.

Frau Dr. Spiessl (Blueprint Medicines): Sehr geehrte Frau Vorsitzende, Dr. Nies! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich fasse gerne zusammen, was wir gerade diskutiert haben. Die gastrointestinale Stromatumorerkrankung, auch GIST genannt, ist eine sehr seltene maligne Tumorerkrankung des Magen-Darm-Trakts, die im vorliegenden Anwendungsgebiet unbehandelt schnell zum Tod führt. Avapritinib ist der erste und einzige Präzisionstyrosin-Kinase-Inhibitor, der spezifisch von Blueprint Medicines entwickelt wurde, um die PDGFRA-D842V-Mutation bei GIST-Patienten anzusprechen.

Laut gängiger Leitlinien ist Avapritinib für Patienten mit inoperabler oder metastasierter GIST mit dieser spezifischen Mutation, für die früher keine wirksame Therapie zur Verfügung stand, die einzige Therapie. Sie hat sich mittlerweile als Standardtherapie bei diesen wenigen Patienten etabliert. Diese zielgerichtete Therapie mit Avapritinib zeigt einen dramatischen Effekt. Es werden profunde Verbesserungen des Krankheitsverlaufs und eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens in dieser sehr kleinen Patientengruppe erreicht. Zudem weist die Behandlung mit Avapritinib in Anbetracht der Schwere der Erkrankung ein gut handhabbares Sicherheitsprofil auf. – Vielen Dank für den Austausch.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank, Frau Spiessl, von meiner Seite. Vielen Dank, Herr Professor Bauer und Herr Professor Wörmann für die Teilnahme an der Anhörung. Damit beende ich die Anhörung für heute und darf Ihnen noch einen schönen Nachmittag wünschen.

Schluss der Anhörung: 15:30 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2025-B-245-z Avapritinib

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Avapritinib

[Behandlung von inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST)]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
– Ripretinib, Beschluss vom 16. Juni 2022
– Regorafenib, Beschluss vom 19. Februar 2015

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Avapritinib L01EX18 Ayvakyt	Zugelassenes Anwendungsgebiet: AYVAKYT ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen, indiziert.
Imatinib L01EA01 Glivec	Glivec ist angezeigt zur <ul style="list-style-type: none"> - Behandlung c-Kit-(CD 117)-positiver nicht resezierbarer und/oder metastasierter maligner gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) bei Erwachsenen. - adjuvanten Behandlung Erwachsener mit signifikantem Risiko eines Rezidivs nach Resektion c-Kit-(CD 117)-positiver GIST. Patienten mit einem niedrigen oder sehr niedrigen Rezidivrisiko sollten keine adjuvante Behandlung erhalten.
Regorafenib L01EX05 Stivarga	Stivarga ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> - [...] - nicht resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die unter einer früheren Behandlung mit Imatinib und Sunitinib progredient waren oder diese nicht vertragen haben.
Ripretinib L01EX19 Qinlock	QINLOCK wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben.
Sunitinib L01EX01 Sutent	Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) Sutent wird bei Erwachsenen zur Behandlung nicht resezierbarer und/ oder metastasierter maligner gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) eingesetzt, wenn eine Behandlung mit Imatinib wegen Resistenz oder Unverträglichkeit fehlgeschlagen ist.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Vorgang: 2025-B-245z (Beratung nach § 35a SGB V)
Avapritinib**

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 16. September 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	14
Referenzen	17

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GIST	Gastrointestinale Stromatumoren
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PDGFRA	Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha (Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha)
SDH	Succinat-Dehydrogenase
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation gastrointestinale Stromatumoren durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 10.06.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 865 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet.

Basierend darauf, wurden insgesamt 2 Referenzen eingeschlossen. Vor Fertigstellung der Synopse wurde am 11.09.2025 die Aktualität der eingeschlossenen Leitlinie geprüft. Die Überprüfung ergab keine Änderung. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine systematischen Reviews identifiziert.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [1,2].

S3-Leitlinie Adulte Weichgewebesarkome, Langversion 1.1

S3-Leitlinie Adulte Weichgewebesarkome, Leitlinienreport Version 1.1

Zielsetzung/Fragestellung

Das primäre Ziel der vorliegenden S3-Leitlinie „Adulte Weichgewebesarkome“ ist die Entwicklung von Empfehlungen für eine evidenzbasierte Diagnostik und Therapie in Abhängigkeit von Histologie und Tumorstadium.

Für GIST werden folgende Fragestellungen untersucht:

- Welche Anforderungen gelten an die Diagnostik des GIST?
- Welche Anforderungen gelten an die pathologische Diagnostik?
- Welchen Stellenwert hat die Imatinib-sensitive Mutation?
- Was ist das Standardverfahren bei der Operation Gastrointestinaler Stromatumoren?
- Was gilt bei Resektionsrändern?
- Welchen Stellenwert hat die adjuvante Imatinibtherapie (400 mg/Tag) bei GIST?
- Welche Substanzen stehen in der Erstlinie/Zweitlinie/Drittlinie und für spezifische GIST Subtypen zur Behandlung der metastasierten Situation zur Verfügung?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: **Trifft zu**
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: **Trifft zu**
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: **Trifft zu**
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: **Trifft zu**
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: **Trifft zu**
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: **Trifft zu**

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherchedatum Systemtherapie GIST: 02.11.2017
- Recherchedatum Systemtherapie GIST, adjuvante Imatinibtherapie: 04.11.2019

LoE

Evidenzgraduierung nach Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

Qualität der Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt. „We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect“	⊕⊕⊕⊕
Moderate Qualität	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist. „We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different“	⊕⊕⊕⊖
Geringe Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein. „Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect“	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringe Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer. „We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect“	⊕⊖⊖⊖

GoR

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
O	Empfehlung offen	kann

Sonstige methodische Hinweise

- Amendment zum Einsatz von Ripretinib: Die Motivation zur Revision der Leitlinie im Rahmen eines Amendments ergab sich aus der Neuzulassung von Ripretinib zur Behandlung Gastrointestinaler Stromatumoren vom 18.11.2021
- Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf maximal 5 Jahre (09/2026) gesetzt. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen, bei dringendem Änderungsbedarf werden diese gesondert publiziert.

- Der Evidenzbericht und die Evidenztabellen der Leitlinie sind in zwei separaten Dokumenten auf der Homepage des Leitlinienprogramms Onkologie hinterlegt.

Klinisches Management metastasierter GIST

10.19.	Evidenzbasiertes Statement
	Patienten mit metastasiertem GIST sowie Patienten mit einer Metastasierung nach Abschluss einer adjuvanten Imatinib-Therapie sollen weiter mit Imatinib behandelt werden. Der Genotyp des Tumors soll für Indikationsstellung und Dosierung vorliegen.
GRADE	[683]
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben (Follow-up: 24 Monate)
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben (Follow-up: 24 Monate)
	Starker Konsens

10.20.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten mit einem metastasierten oder inoperablen GIST, der eine D842V Mutation im PDGFRA-Gen aufweist, sollen eine Therapie mit Avapritinib in der empfohlenen Tagesdosis von 300 mg erhalten.
	Konsens

Hintergrund

Gastrointestinale Stromatumoren wurden bis Ende der 90er Jahre aufgrund immunhistochemischer Ähnlichkeiten vielfach als gastrointestinale Leiomyome oder Leiomyosarkome eingestuft und auch im Rahmen klinischer Studien mit Chemotherapie behandelt. Retrospektive Analysen weisen GIST hierbei als refraktär gegenüber klassischen Chemotherapien aus [684]. Bis zur Einführung von Imatinib gab es keine wirksame Therapie, und das mediane Überleben von Patienten mit lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung lag bei 12-18 Monaten [685]. Aufgrund des dramatischen klinischen Nutzens von Imatinib in Phase II Studien war auf eine Placebo-kontrollierte randomisierte Phase III Studie verzichtet worden. Im historischen Vergleich konnte das mediane Gesamtüberleben von Patienten durch den Einsatz von Imatinib mehr als verdreifacht werden [686]. Die zwei konfirmatorischen Phase III Studien haben daher lediglich zwei verschiedene Dosierungen (400 mg vs. 800 mg täglich) miteinander verglichen [686, 687]. Im Rahmen einer gemeinsamen Auswertung der beiden Studien (META-GIST-Analyse) zeigte sich ein medianes progressionsfreies Überleben von 1,6 bis 2,0 Jahren ($p=0,04$) sowie ein medianes Überleben in beiden Dosisarmen von 4 Jahren. Eine Analyse des Genotyps zeigte einen signifikanten Vorteil für das progressionsfreie Überleben sowie einen Trend für ein besseres Gesamtüberleben zugunsten des 800 mg/d Behandlungsarms nur bei Patienten, die eine Primärmutation in Exon 9 des KIT-Gens aufwiesen.

Für Patienten mit metastasierten GIST ohne Vorbehandlung oder mit einem Tumorrezidiv nach Abschluss einer adjuvanten Therapie stellt Imatinib in einer Tagesdosierung von 400 mg/d daher die Standardbehandlung dar. Bei Vorliegen einer KIT Exon 9 Mutation sollte eine höhere Dosierung (800 mg/d) erwogen werden.

Vor dem Hintergrund einer primären Imatinib-Resistenz bei Patienten mit primären KIT-Exon 17-Mutationen sowie bestimmten Mutationen des PDGFRA-Gens soll vor Einleitung einer Therapie das Ergebnis der Bestimmung des Genotyps vorliegen, um eine ineffiziente Behandlung zu vermeiden [667, 688]. Bei starkem Behandlungsdruck kann ein Therapiebeginn ohne Vorliegen des Genotyps gerechtfertigt sein.

Für Patienten mit einer PDGFRA-D842V-Mutation ist durch die FDA und EMA eine Zulassung für Avapritinib erteilt [689, 690]. Alle bislang zugelassenen Tyrosinkinaseinhibitoren sind bei diesem Mutationstyp unwirksam und somit nicht indiziert. Avapritinib wurde gezielt gegen die D842V Mutation und die sterische Veränderung des PDGFRA Rezeptors entwickelt und weist somit ein Alleinstellungsmerkmal auf. Patienten mit einer D842V Mutation im Primärtumor haben oft einen blanden Verlauf ohne Metastasen. Bei Patienten, die eine Metastasierung entwickeln liegt meist eine rasche Erkrankungsprogression vor und induziert einen hohen Behandlungsbedarf. Eine Therapie mit Avapritinib weist eine objektive Remissionsrate von 88 % (95 %

CI 76-95) auf, mit langer Remissionsdauer, so dass das mediane progressionsfreie Überleben in der NAVIGATOR Studie auch mit einem Follow-up von 19 Monaten noch nicht erreicht ist. Von 56 Patienten waren noch 37 (66 %) unter Therapie [689]. Die empfohlene tägliche Behandlungsdosis beträgt 300mg, die maximal tolerierte Tagesdosis betrug 400mg. Behandlungsassoziierte Toxizität Grad 3-4 entstand bei 57 % der Patienten, darunter führend eine Anämie (17 %).

Bei Avapritinib treten - erstmalig bei zugelassenen GIST-Therapien - kognitive Nebenwirkungen auf (cognitive impairment). Diese Patienten benötigen ein engmaschiges, sensibles und engagiertes Nebenwirkungsmanagement.

Bislang wurde nur Nilotinib randomisiert gegenüber Imatinib in der Erst-Linienbehandlung verglichen. Die Studie, die auf eine Überlegenheit von Nilotinib gegenüber Imatinib angelegt war, konnte keinen Vorteil belegen (medianes PFS von 26 versus 30 Monate für Imatinib). Nilotinib war wirkungslos bei Patienten mit primärer KIT Exon 9 Mutation, bei Patienten mit Exon 11 Mutation bestand eine vergleichbare Wirkung zu Imatinib [683]. Das Nebenwirkungsprofil für beide Medikamente war ähnlich günstig. Bei Patienten mit primärer Exon 11 Mutation und seltener Imatinib-Unverträglichkeit stellt Nilotinib eine Behandlungsalternative dar. Die Substanz ist für die Therapie der CML zugelassen (Off-Label Use für GIST).

10.21.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten mit metastasierten GIST ohne eine medikamenten-sensitive Mutation im <i>KIT</i> oder <i>PDGFRA</i> Gen sollen in Kooperation mit einem GIST-erfahrenen Zentrum behandelt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Patienten, bei denen sich keine Mutationen im KIT- oder PDGFRA-Gen nachweisen lassen, bedürfen einer intensiven molekularpathologischen Abklärung, da sich viele therapeutische Implikationen ergeben. Hier sollen Patienten in Kooperation mit GIST-erfahrenen Zentren (Zentren mit hoher Studienaktivität und Molekularpathologie, die eine umfassende Diagnostik vorhält) behandelt werden.

Unterschiedliche Mutationen auch innerhalb des gleichen Exons (z.B. KIT Exon 17 oder PDGFRA Exon 18) können sowohl in einer Resistenz gegenüber Imatinib resultieren als auch Imatinib-empfindlich sein [667, 688]. Für die Therapieentscheidung in diesen Fällen muss daher eine molekular angepasste Einstufung der Mutation, ggf. durch ein molekulares Tumorboard, erfolgen.

Patienten mit SDH-defizienten GIST weisen nicht selten indolente Krankheitsverläufe auf, so dass auch zunächst ein Abwarten bezüglich einer aktiven Therapie bis zum eindeutigen Nachweis einer Progression erwogen werden sollte. Der therapeutische Nutzen von Imatinib ist zudem unklar, da Imatinib ein mäßig potenter Inhibitor von Wildtyp-KIT ist, zum anderen aber die onkogene Abhängigkeit von KIT in dieser molekularen Subgruppe geringer zu sein scheint [65, 691]. Remissionen unter Imatinib werden praktisch nicht beobachtet. Viele Zentren favorisieren daher eine primäre Behandlung mit Sunitinib, wenn eine systemische Behandlungsindikation vorliegt.

In sehr seltenen Fällen finden sich typische BRAF-Mutationen (bislang ausschließlich p.V600E) als wichtigste Treibermutation (KIT und PDGFRA sind nicht mutiert). Diese molekulare Konstellation ist prädiktiv für eine primäre Imatinib-Resistenz, weshalb Imatinib weder adjuvant noch in metastasierter Situation indiziert ist. Aufgrund der Entkopplung der onkogenen Mutation vom KIT-Rezeptor kann man auch keine Rationale für andere spezifische KIT-Inhibitoren ableiten. Ein Therapieansprechen ist für einen einzelnen Patienten unter Regorafenib beschrieben. Dies erklärt sich am ehesten durch das breite inhibitorische Profil von Regorafenib, das auch eine Aktivität gegen BRAF und mutiertes BRAF aufweist. Aufgrund der hohen Entitäten-unabhängigen Wirksamkeit sollte hier jedoch primär eine Therapie mit BRAF-Inhibitoren in Kombination mit einem MEK-Inhibitor erwogen werden [692, 693]. In anderen Entitäten ergibt sich durch die Kombination nicht nur eine bessere Wirksamkeit, sondern auch eine bessere Verträglichkeit.

Kasuistisch ist zudem von Patienten mit GIST berichtet worden, die eine NTRK-Fusion aufweisen. Auch hier findet sich dann keine aktivierende Mutation von KIT oder dem PDGF-Rezeptor. Hier sollten primär entsprechend der Zulassung NTRK-Inhibitoren (Larotrectinib, Entrectinib) zum Einsatz kommen [670, 694].

10.24.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten mit metastasierter Erkrankung sollen die Therapie mit Imatinib kontinuierlich bis zur Progression oder Entwicklung von Intoleranz erhalten.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die BFR14-Studie hat bei Patienten mit metastasierten GIST unter laufender Imatinib-Therapie (stabile Erkrankung) die Unterbrechung der Therapie nach einem, drei und fünf Jahren randomisiert untersucht [698]. Dabei konnte gezeigt werden, dass unabhängig vom Remissionsstatus und der Dauer der Vortherapie die Unterbrechung der Imatinib-Behandlung mit einem sehr hohen Risiko für eine Progression der Erkrankung assoziiert ist. Insbesondere eine rasche Progression nach Absetzen der Therapie ist mit einem geringen progressionsfreien Überleben nach Wiederaufnahme der Therapie assoziiert. Daher soll die Imatinib-Therapie kontinuierlich bis zur Entwicklung einer Progression oder Intoleranz fortgeführt werden. Therapiepausen sind auf ein Minimum zu reduzieren [699].

10.26.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patienten, die auf eine Therapie mit Imatinib nicht oder nicht mehr ansprechen, sollen eine Therapie mit Sunitinib erhalten.
GRADE	[709, 710]
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben (Median Follow-up: 41,7 Monate)
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben (Median Follow-up: 41,7 Monate)
⊕⊕⊕⊕ moderate	Gesamtüberleben (Median Follow-up: NR)
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben (Follow up: NR)
	Starker Konsens

Hintergrund

Bei Nachweis einer Progression oder dem seltenen Fall einer Imatinib-Unverträglichkeit stellt der Tyrosinkinaseinhibitor Sunitinib die zugelassene Standardtherapie dar. Eine Imatinib-Unverträglichkeit darf nur angenommen werden, wenn ein intensiviertes Nebenwirkungsmanagement erfolgt ist und Dosismodifikationen, ggf. auch unter Hinzunahme von Plasmaspiegelbestimmungen, Therapieversuch mit Nilotinib (s.o.), vorgenommen wurden. Für diese Fälle wird ebenfalls eine Anbindung an Zentren mit spezialisierten GIST-Sprechstunden empfohlen.

Sunitinib weist mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 6,2 Monaten eine fast 5-monatige Verbesserung gegenüber Placebo auf. Im Rahmen einer Phase III-Studie wurde dabei eine Tagesdosierung von 50 mg in einem 6-wöchigen Behandlungszyklus eingesetzt (4 Wochen Therapie gefolgt von 2 Wochen Pause) [711]. Ein Überlebensvorteil ergab sich nicht, allerdings war den Patienten auch ein Crossover in den Behandlungsarm ermöglicht worden.

Insbesondere Schleimhaut-Toxizität und arterielle Hypertonie stellen häufige und für Patienten belastende Nebenwirkungen dar. Obwohl keine formelle Vergleichsstudie durchgeführt wurde, scheint eine kontinuierliche Therapie mit 37,5mg Sunitinib täglich (ohne Pause) eine vergleichbare Wirksamkeit aufzuweisen aber mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil einherzugehen [712]. Dieses Schema kann daher als alternative Option auf individueller Basis eingesetzt werden. Für Sunitinib gilt ein maximales Ausschöpfen supportiver Therapiemaßnahmen und ggf. individualisierten Dosierungen und Einnahmeschemata, um eine bestmögliche Verträglichkeit zu erzielen. Tagesdosierungen unter 25 mg haben jedoch meist keinen therapeutischen Nutzen.

Sunitinib scheint insbesondere gegenüber Resistenzmutationen in Exon 13 und 14 des KIT-Gens aktiv zu sein, während Sekundärmutationen in Exon 17 und 18 kaum gehemmt werden [713-715]. Der klinische Nutzen einer Bestimmung von Resistenzmutationen (durch Tumorbioptie oder Plasmasequenzierung) ist allerdings bislang nicht prospektiv untersucht und sollte außerhalb von klinischen Studien die Reihenfolge der Zweit- oder Drittlinientherapie nicht beeinflussen.

10.27.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patienten, die auf eine Therapie mit Sunitinib nicht oder nicht mehr ansprechen, sollen eine Therapie mit Regorafenib erhalten.
GRADE	[717, 718]
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben (Median Follow-up: NR)
⊕⊕⊕⊕ moderate	Progressionsfreies Überleben (Median Follow-up: NR)
⊕⊕⊕⊕ low	QoL (EQ-5D, während der Behandlung)
	Starker Konsens

Hintergrund

In der Drittlinietherapie ist nach eindeutiger Progression bzw. nicht akzeptabler Toxizität unter Sunitinib Regorafenib die Therapie der Wahl. Die Zulassung von Regorafenib beruht auf den Daten der GRID-Studie, bei der Regorafenib (160 mg täglich, 3 Wochen Therapie, 1 Woche Pause) mit einer Placebothherapie verglichen wurde [717]. Regorafenib wies dabei ein medianes progressionsfreies Überleben von 4,8 Monaten vs. 0,9 Monate für Placebo auf (HR 0,27; $p < 0,0001$). Regorafenib hemmt wie Sunitinib ein breites Spektrum von Tyrosinkinasen; ursprünglich waren beide als potente VEGFR-Inhibitoren entwickelt worden. Im Gegensatz zu spezifischeren KIT-Inhibitoren wie Imatinib und Nilotinib finden sich daher sehr viel häufiger auch höhergradige Nebenwirkungen wie arterielle Hypertonie und auch ein schweres Hand-Fuß-Syndrom sowie eine Mukositis mit gastrointestinalen Beschwerden. Hier muss in Analogie zu Sunitinib insbesondere zum Therapiebeginn eine engmaschige Anbindung von Patienten sowie intensives Nebenwirkungsmanagement betrieben werden.

Die VOYAGER Studie, eine Phase III Studie, evaluierte die Wirksamkeit und Sicherheit von Avapritinib vs. Regorafenib als Drittlinietherapie oder spätere Behandlung bei Patienten mit inoperablem oder metastasiertem GIST. Der primäre Endpunkt wurde nicht erreicht. Es gab keinen signifikanten Unterschied im medianen progressionsfreien Überleben zwischen Avapritinib und Regorafenib bei Patienten mit molekular unselektiertem GIST im Spätstadium [719].

10.28.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2022
Empfehlungsgrad A	Patienten, die auf eine Therapie mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, nicht oder nicht mehr ansprechen, sollen eine Therapie mit Ripretinib in der empfohlenen Tagesdosis von 150mg erhalten.	
GRADE	[716]	
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Progressionsfreies Überleben	
⊕⊕⊕⊕ low	QoL (EQ-5D VAS)	
⊕⊕⊕⊕ low	EORTC QLQ-C30 (Physical Function, Role Function)	
	Starker Konsens	

Für den Fall einer Tumorprogression unter der Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, wurde der Switch-Pocket-Inhibitor Ripretinib durch die EMA für die Viertlinienbehandlung zugelassen. Die INVICTUS-Studie prüfte Ripretinib randomisiert gegenüber Placebo bei Patienten nach Versagen bzw. Unverträglichkeit von Imatinib, Sunitinib und Regorafenib [716]. Im Ripretinib-Arm fand sich hierbei eine hoch-signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (6 Monate vs. 1 Monat; $p < 0,0001$). Das mediane Überleben lag im Behandlungsarm bei 15 Monaten und im Placebo-Arm bei 7 Monaten, was aufgrund des hierarchischen Testaufbaus nicht formell auf statistische Signifikanz hin überprüft werden konnte.

10.29.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit metastasierter Erkrankung, die auf die verfügbaren Medikamente nicht mehr ansprechen und bei denen nur einzelne Metastasen eine Progression zeigen, kann eine lokale Therapie angeboten werden. Die Indikationsstellung soll an GIST-erfahrenen Zentren erfolgen.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die Resektion von Metastasen zum Zeitpunkt einer Progression auf eine medikamentöse Therapie der Erst-, Zweit- oder Drittlinie sind in retrospektiven Serien meist mit einer sehr kurzen progressionsfreien Zeit und häufig auch nur einem kurzen medianen Überleben assoziiert [642, 720]. Dies trifft insbesondere für multifokale Progressionen zu. Demgegenüber kann bei Patienten mit nur vereinzelt progredienten Herden (z.B. „Nodule within a mass“ [721]) durch eine isolierte Resektion oder auch ein lokal-ablatives Verfahren die Fortführung z.B. einer Imatinib-Therapie erreicht werden.

Zu den nicht-chirurgischen Verfahren gehören Thermoablation (Radiofrequenz- oder Mikrowellenablation), aber auch eine selektive interne Strahlentherapie (Radioembolisation mit Y-90 Mikrosphären) [544, 722-727].

In jedem Fall muss hier eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung getroffen werden, bevorzugt in Absprache mit GIST-erfahrenen Zentren.

10.30.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit metastasierter Erkrankung, die auf mehrere Tyrosinkinase-inhibitoren nicht mehr ansprechen, kann erneut eine Therapie mit Imatinib angeboten werden. Die Indikationsstellung soll an GIST-erfahrenen Zentren erfolgen.
GRADE	[728, 729]
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben (Median Follow-up: 5,2 Monate)
⊕⊕⊕⊕ high	Progressionsfreies Überleben (Median Follow-up: 5,2 Monate)
⊕⊕⊕⊕ low	QoL (EORTC QLQ-C30, allgemeiner Gesundheitsstatus, 8 Wochen nach Behandlung)
	Starker Konsens

Hintergrund

Insbesondere die INVICTUS-Studie hat sehr eindrücklich gezeigt, dass das Absetzen einer TKI-Therapie in einer späten Behandlungslinie zu einer raschen Progression führt und mit einer sehr ungünstigen Überlebensprognose einhergeht. Die Resistenz-Entwicklung bei GIST ist in aller Regel klonal [730-732]. D. h., es gibt zum Zeitpunkt einer Progression ein Nebeneinander von Metastasen, die noch auf die Therapie ansprechen und solchen, die durch eine Sekundärmutation resistent sind. Das Absetzen jeglicher Therapie führt daher häufig zu einem globalen Wachstumsschub („Tumor-Flare“), weshalb eine TKI Behandlung über die Progression hinaus immer favorisiert werden sollte. Wenn möglich, sollte eine Therapie im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden.

Alternativ, kann aber auch auf Inhibitoren zurückgegriffen werden, die schon einmal gegeben wurden („Rechallenge“). Im Rahmen der RIGHT-Studie wurde nach Versagen von Imatinib und Sunitinib (nicht aber Regorafenib) ein Rechallenge mit Imatinib vergleichend gegenüber einer Placebo-Therapie untersucht. Dabei zeigte sich ein kleiner, aber signifikanter Vorteil (1,8 Monate vs. 0,9 Monate) von Imatinib gegenüber Placebo [728, 729].

Prospektiv wurde in einer Placebo-kontrollierten Studie an 81 Patienten die Wirksamkeit von Pazopanib gegenüber Placebo verglichen (PAZOGIST, [733]). Einschlusskriterien für die Studie waren eine Progression oder Unverträglichkeit unter Imatinib und Sunitinib. Pazopanib konnte dabei das progressionsfreie Überleben signifikant gegenüber Placebo verbessern (HR 0,59, CI 0,37-0,96) [733]. Eine Verbesserung des

Gesamtüberlebens ergab sich nicht. Eine Zulassung von Pazopanib besteht für die Therapie metastasierter Sarkome in der Zweitlinie, jedoch nicht für die Therapie von GIST.

Eine randomisierte Phase III-Studie, die Nilotinib nach Imatinib- und Sunitinib-Versagen untersucht hatte, zeigte keinen Vorteil gegenüber Best-supportive Care im progressions-freien oder im Gesamtüberleben und kann daher auch nicht empfohlen werden [734].

Referenzen aus Leitlinie

684. Muler, J.H., L. Baker, and M.M. Zalupski, Gastrointestinal stromal tumors: chemotherapy and imatinib. *Curr. Oncol Rep*, 2002. 4(6): p. 499-503.
685. Dematteo, R.P., et al., Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann. Surg*, 2000. 231(1): p. 51-58.
686. Verweij, J., et al., Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet*, 2004. 364(9440): p. 1127-1134.
687. Blanke, C.D., et al., Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J. Clin. Oncol*, 2008. 26(4): p. 626-632.
688. Heinrich, M.C., et al., PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science*, 2003. 299(5607): p. 708-710.
689. Heinrich, M.C., et al., Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21(7): p. 935-946.
690. European Medicines Agency (EMA). Ayvakyt (avapritinib): An overview of Ayvakyt and why it is authorised in the EU. 2020; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/ayvakyt-epar-medicine-overview_en.pdf [abgerufen am 01.10.2020].
691. Janeway, K.A., et al., Pediatric KIT wild-type and platelet-derived growth factor receptor alpha-wild-type gastrointestinal stromal tumors share KIT activation but not mechanisms of genetic progression with adult gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res*, 2007. 67(19): p. 9084-8.
692. Robert, C., et al., Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*, 2015. 372(1): p. 30-9.
693. Falchook, G.S., et al., BRAF mutant gastrointestinal stromal tumor: first report of regression with BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) and whole exomic sequencing for analysis of acquired resistance. *Oncotarget*, 2013. 4(2): p. 310-5.
694. Cocco, E., M. Scaltriti, and A. Drilon, NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018. 15(12): p. 731-747.
699. Patrikidou, A., et al., Influence of imatinib interruption and rechallenge on the residual disease in patients with advanced GIST: results of the BFR14 prospective French Sarcoma Group randomised, phase III trial. *Ann Oncol*, 2013. 24(4): p. 1087-93.
711. Demetri, G.D., et al., Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2006. 368(9544): p. 1329-1338.
712. George, S., et al., Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer*, 2009. 45(11): p. 1959-68.
713. Heinrich, M.C., et al., Mechanisms of sunitinib malate (SU) resistance in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). 2007. 25(18_suppl): p. 10006-10006.
714. Gramza, A.W., C.L. Corless, and M.C. Heinrich, Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in Gastrointestinal Stromal Tumors. *Clin Cancer Res*, 2009. 15(24): p. 7510-7518.
715. Corless, C.L., C.M. Barnett, and M.C. Heinrich, Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. *Nat Rev Cancer*, 2011. 11(12): p. 865-78.
716. Blay, J.Y., et al., Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21(7): p. 923-934.
717. Demetri, G.D., et al., Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2013. 381(9863): p. 295-302.
718. Poole, C.D., et al., Health utility of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after failure of imatinib and sunitinib: findings from GRID, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib versus placebo. *Gastric Cancer*, 2015. 18(3): p. 627-34.
719. Kang, Y.K., et al., Avapritinib Versus Regorafenib in Locally Advanced Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumor: A Randomized, Open-Label Phase III Study. *J Clin Oncol*, 2021: p. JCO2100217.
720. Bauer, S., et al., Long-term follow-up of patients with GIST undergoing metastasectomy in the era of imatinib - Analysis of prognostic factors (EORTC-STBSG collaborative study). *Eur J Surg. Oncol*, 2014.
721. Shankar, S., et al., Gastrointestinal stromal tumor: new nodule-within-a-mass pattern of recurrence after partial response to imatinib mesylate. *Radiology*, 2005. 235(3): p. 892-8.

722. Yamanaka, T., et al., Radiofrequency ablation for liver metastasis from gastrointestinal stromal tumor. *J Vasc Interv Radiol*, 2013. 24(3): p. 341-6.
723. Hakime, A., et al., A role for adjuvant RFA in managing hepatic metastases from gastrointestinal stromal tumors (GIST) after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2014. 37(1): p. 132-9.
724. Jung, J.H., et al., Safety and Efficacy of Radiofrequency Ablation for Hepatic Metastases from Gastrointestinal Stromal Tumor. *J Vasc Interv Radiol*, 2015. 26(12): p. 1797-1802.
725. Ronellenfitch, U., et al., [Advanced gastrointestinal stromal tumors : What role does surgery currently play in multimodal concepts?]. *Chirurg*, 2016. 87(5): p. 389-97.
726. Yoon, I.S., et al., Ultrasound-Guided Intraoperative Radiofrequency Ablation and Surgical Resection for Liver Metastasis from Malignant Gastrointestinal Stromal Tumors. *Korean J Radiol*, 2018. 19(1): p. 54-62.
727. Pierce, D.B., et al., Safety and Efficacy Outcomes of Embolization in Hepatic Sarcomas. *AJR Am J Roentgenol*, 2018. 210(1): p. 175-182.
728. Kang, Y.K., et al., Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14(12): p. 1175-82.
729. Yoo, C., et al., Impact of imatinib rechallenge on health-related quality of life in patients with TKI-refractory gastrointestinal stromal tumours: Sub-analysis of the placebo-controlled, randomised phase III trial (RIGHT). *Eur J Cancer*, 2016. 52: p. 201-8.
730. Desai, J., et al., Clonal evolution of resistance to imatinib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Clin. Cancer Res*, 2007. 13(18 Pt 1): p. 5398-5405.
731. Garner, A.P., et al., Ponatinib inhibits polyclonal drug-resistant KIT oncoproteins and shows therapeutic potential in heavily pretreated gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients. *Clin Cancer Res*, 2014. 20(22): p. 5745-5755.
732. Wardelmann, E., et al., Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumours caused by multiple KIT mutations. *Lancet Oncol*, 2005. 6(4): p. 249-51.
733. Mir, O., et al., Pazopanib plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to imatinib and sunitinib (PAZOGIST): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2016. 17(5): p. 632-41.
734. Reichardt, P., et al., Phase III study of nilotinib versus best supportive care with or without a TKI in patients with gastrointestinal stromal tumors resistant to or intolerant of imatinib and sunitinib. *Ann Oncol*, 2012. 23(7): p. 1680-7.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 06 of 12, June 2025)
am 10.06.2025

#	Suchschritt
1	[mh "Gastrointestinal stromal tumors"]
2	((gastrointestinal OR gastro-intestinal) AND stromal) OR mesenchymal):ti,ab,kw
3	#2 AND (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	GIST*:ti,ab,kw
5	#1 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Jun 2020 to present, in Cochrane Reviews
7	#5 with Cochrane Library publication date from Jun 2023 to present, in Cochrane Reviews
8	#6 NOT #7

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 10.06.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	"Gastrointestinal stromal tumors"[mh]
2	((gastrointestinal[tiab] OR gastro-intestinal[tiab]) AND stromal[tiab]) OR mesenchymal[tiab]
3	(#2) AND (tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab])
4	GIST*[tiab]
5	soft tissue sarcoma*[ti] OR soft tissue tumor*[ti] OR soft tissue tumour*[ti] OR soft tissue neoplas*[ti]
6	#1 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	((((#7) AND ("2020/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database

#	Suchschritt
	of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp])) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
9	(#1 OR #3 OR #4) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
10	((#9) AND ("2020/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
11	(#10) NOT (#8)
12	(#11) AND ("2023/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	#11 NOT #12

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 10.06.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Adulte Weichgewebesarkome; S3-Leitlinie, Langversion 1.1 [online]. AWMF-Registernummer: 032/044-O. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 11.09.2025]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Adulte Weichgewebesarkome/LL Weichgewebesarkome Langversion 1.1.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Adulte_Weichgewebesarkome/LL_Weichgewebesarkome_Langversion_1.1.pdf).
 2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Adulte Weichgewebesarkome; S3-Leitlinie, Leitlinienreport, Langversion 1.1 [online]. AWMF-Registernummer: 032/044-O. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 11.09.2025]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Adulte Weichgewebesarkome/LL Weichgewebesarkome Leitlinienreport 1.1.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Adulte_Weichgewebesarkome/LL_Weichgewebesarkome_Leitlinienreport_1.1.pdf).
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo