



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: fortgeschrittene systemische
Mastozytose, nach mind. 1 Vortherapie)

Vom 16. April 2026

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	15
4.	Verfahrensablauf	16
5.	Beschluss	18
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	23
B.	Bewertungsverfahren.....	24
1.	Bewertungsgrundlagen	24
1.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	24
1.2	Nutzenbewertung	24
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	25
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	26
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	31
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	32
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	32
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	33

5.1	Stellungnahme der Blueprint Medicines (Germany) GmbH	33
5.2	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	53
5.3	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI).....	58
5.4	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	64
5.5	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	70
5.6	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	74
D.	Anlagen	91
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	91
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	98

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

In seiner Sitzung am 15. September 2022 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Avapritinib im Anwendungsgebiet:

„Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie“ 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 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 1. November 2025 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) 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:

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Avapritinib (Ayvakyt) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.04.2026):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Avapritinib als Monotherapie:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Midostaurin,
- Cladribin (nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen) und
- Imatinib (nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für mit Midostaurin vorbehandelte Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFR A Fusionsgen)

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

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

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

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

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

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

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

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

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist außer Avapritinib der Wirkstoff Midostaurin zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet prinzipiell die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation eine Option dar. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird jedoch davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Avapritinib nicht infrage kommt.
- zu 3. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use); Teil A:
 - IV. Dinatriumcromoglycat (DNCG)-haltige Arzneimittel (oral) bei systemischer Mastozytose

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

- 15. Dinatriumcromoglycat (DNCG)-haltige Arzneimittel (oral) nur zur symptomatischen Behandlung der systemischen Mastozytose

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

- Midostaurin: Beschluss vom 02.05.2024
- 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“). Diesbezüglich liegt eine Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (nachfolgend: Fachgesellschaft) vor.

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

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine zytoreduktive Therapie angezeigt ist. In diesem Zusammenhang empfiehlt die Leitlinie des NCCN bevorzugt die Wirkstoffe Midostaurin und Avapritinib. Auch die Fachgesellschaft benennen Avapritinib und für Patientinnen und Patienten, die noch

nicht mit Midostaurin behandelt wurden, Midostaurin als Standard in der Zweitlinientherapie.

In der Nutzenbewertung wurde für Midostaurin in der Neubewertung als Orphan Drug nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Grenze mit Beschluss vom 02.05.2024 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzen ermöglicht hätten.

Avapritinib ist für Patientinnen und Patienten nach zumindest einer systemischen Therapie zugelassen. Demgegenüber umfasst die Zulassung von Midostaurin darüber hinaus auch die initiale Behandlung. Neben Midostaurin und Avapritinib werden von der Leitlinie des NCCN auch die im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassenen Wirkstoffe Cladribin, Peginterferon alpha-2a +/- Prednison und Imatinib empfohlen. Letzteres nur für Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFR α Fusionsgen.

Peginterferon alpha-2a +/- Prednison stellt laut Leitlinie nur für Patientinnen und Patienten mit langsam voranschreitender Erkrankung eine Behandlungsoption dar. Vor diesem Hintergrund wird Peginterferon alpha-2a +/- Prednison im vorliegenden Anwendungsgebiet ein untergeordneter Stellenwert beigemessen.

Für bereits initial mit Midostaurin behandelte Patientinnen und Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) stellt in der Folgetherapie Avapritinib somit den einzig zugelassenen Wirkstoff 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. Diesbezüglich ist in der vorliegenden Therapiesituation (nach zumindest einer systemischen Therapie) zu berücksichtigen, dass eine Anwendung von Midostaurin in relevantem Umfang bereits in der initialen Therapie erfolgt ist. Da Avapritinib somit selbst als zweckmäßige Vergleichstherapie für bereits initial mit Midostaurin behandelte Patientinnen und Patienten nicht in Betracht kommt, es sich vorliegend jedoch um fortgeschrittene Formen der Mastozytose handelt, für welche eine zytoreduktive Behandlung indiziert ist, ist für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Betrachtung von nicht zugelassenen Therapieoptionen notwendig. Die zulassungsüberschreitende Anwendung gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard, wie er sich ohne Avapritinib darstellen würde (§ 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV).

In der Gesamtschau bestimmt der G-BA daher eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Cladribin, Midostaurin und Imatinib als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dabei kommen Cladribin und Imatinib aus den vorgenannten Gründen und unter Berücksichtigung der fehlenden Zulassung nur für bestimmte Teilpopulationen in Frage (Angaben in Klammern).

Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie getroffen.

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 als Monotherapie wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert im Dossier keine Studien für einen direkten Vergleich von Avapritinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Er legt die beiden einarmigen Studien PATHFINDER und EXPLORER vor und gibt an, die Studie PATHFINDER zur Bewertung eines therapeutischen Zusatznutzens heranzuziehen. Einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie leitet der pharmazeutische Unternehmer nicht ab. Ergänzend stellt er Ergebnisse der einarmigen Studie EXPLORER sowie die gepoolten Ergebnisse aus den Studien PATHFINDER und EXPLORER dar.

Studie PATHFINDER

Bei der Studie PATHFINDER handelt es sich um eine offene, multizentrische, einarmige Phase-II-Studie mit Avapritinib zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL gemäß den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Die Population wurde in 2 Kohorten unterteilt: Eine Kohorte mit Patientinnen und Patienten mit ASM oder SM-AHN ohne C-Findings und eine Kohorte mit Patientinnen und Patienten mit ASM oder SM-AHN und ≥ 1 C-Finding bzw. mit MCL unabhängig von C-Findings (jeweils gemäß modifizierten International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment and European Competence Network on Mastocytosis-Kriterien).

Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrate. Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ergebnisse zum finalen Datenschnitt vom 13.03.2025 zu einer Teilpopulation der Patientinnen und Patienten ($n = 67$) vor, die eine systemische Vortherapie sowie eine Avapritinib-Dosierung gemäß Fachinformation erhielten.

Studie EXPLORER

Die Studie EXPLORER ist eine offene, multizentrische, einarmige Phase-I-Studie mit Avapritinib zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose, bestehend aus einer Dosisescalationsphase (Teil 1) sowie einer Erweiterungsphase (Teil 2). Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit ASM, SM-AHN, MCL oder einem rezidierten oder refraktären myeloischen Malignom gemäß den Kriterien der WHO. Alle Patientinnen und Patienten ($N = 86$) erhielten Avapritinib.

Primäre Endpunkte der Studie waren die maximal verträgliche Dosis, die empfohlene Phase-II-Dosis sowie Nebenwirkungen. Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Daten zum finalen Datenschnitt vom 19.01.2023 zu einer Teilpopulation der Patientinnen und Patienten (n = 12) vor, die eine systemische Vortherapie sowie eine Avapritinib-Dosierung gemäß Fachinformation erhielten.

Fazit

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten einarmigen Studien PATHFINDER und EXPLORER erlauben keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zustutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen von Avapritinib zur Behandlung Erwachsener mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie ist somit 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 aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie indiziert.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Midostaurin, Cladribin (nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen) und Imatinib (nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für mit Midostaurin vorbehandelte Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFRα Fusionsgen) bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier die beiden einarmigen Studien PATHFINDER und EXPLORER vor und gibt an, die Studie PATHFINDER zur Bewertung eines therapeutischen Zusatznutzens heranzuziehen. Einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie leitet der pharmazeutische Unternehmer nicht ab. Ergänzend stellt er Ergebnisse der einarmigen Studie EXPLORER sowie die gepoolten Ergebnisse aus den Studien PATHFINDER und EXPLORER dar.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten einarmigen Studien erlauben keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zustutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen von Avapritinib ist somit nicht belegt.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde, die im Vergleich zur Erstbewertung von Avapritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet auf einer aktuelleren Datenbasis beruhen. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Ermittlung der Patientenzahlen ist überwiegend nachvollziehbar. Einzelne Herleitungsschritte sind zwar mit Unsicherheiten behaftet, insgesamt wird jedoch davon ausgegangen, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der angegebenen Spanne zu erwarten ist.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ayvakyt (Wirkstoff: Avapritinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. März 2026):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Avapritinib soll nur durch in der Therapie mit aggressiver systemischer Mastozytose, systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie oder Mastzelleukämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

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

2.4 Therapiekosten

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

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

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.

Für Cladribin und Imatinib liegen für das vorliegende Anwendungsgebiet keine Zulassungen vor. Für die Kostenkalkulation im Rahmen der zulassungsüberschreitenden Anwendung dieser Therapie legt der G-BA die Therapieprotokolle aus den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zugrunde.²

² Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia-Leitlinie zur systemischen Mastozytose [Stand: Januar 2024]. 2024. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mastozytose-systemische/@@guideline/html/index.html> [zuletzt abgerufen am 23.02.2026]

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Avapritinib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Midostaurin	Kontinuierlich, 2 x täglich	730	1	365
Cladribin	An Tag 1 – 5 eines 28-Tage-Zyklus	13	5	65
Imatinib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht Erwachsener: 77,7 kg).³

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	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	365	365 x 200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Midostaurin	100 mg	200 mg	8 x 25 mg	365	2 920 x 25 mg
Cladribin	0,14 mg/kg	10,78 mg	2 x 10 mg	65	130 x 10 mg
Imatinib	400 mg	400 mg	1 x 400 mg	365	365 x 400 mg

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021), www.gbe.bund.de

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:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Avapritinib 200 mg	30 FTA	20 241,35 €	1,77 €	1 155,39 €	19 084,19 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Midostaurin 25 mg	112 WKA	14 424,69 €	1,77 €	820,51 €	13 602,41 €
Cladribin 10 mg	5 ILO	2 006,52 €	1,77 €	254,40 €	1 750,35 €
Imatinib 400 mg ⁴	90 FTA	538,33 €	1,77 €	41,68 €	494,88 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; ILO = Injektionslösung; WKA = Weichkapseln					

Stand Lauer-Steuer: 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.

⁴ Festbetrag

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

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

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

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

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

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

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

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

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher

beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

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

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

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

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

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

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

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

Benennung

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

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von

Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

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

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

Rechtswirkungen der Benennung

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

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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

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 27. Mai 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 3. November 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 28. 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	27. Mai 2025	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. März 2026	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. März 2026	Durchführung der mündlichen Anhörung
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**

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: fortgeschrittene systemische Mastozytose, nach mindestens einer Vortherapie)

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 19. März 2026 (BAnz AT 20.05.2026 B7) 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. September 2022 (BAnz AT 08.11.2022 B1) durch die folgenden Angaben ersetzt:

Avapritinib

Beschluss vom: 16. April 2026

In Kraft getreten am: 16. April 2026

BAnz AT 12.06.2026 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. März 2022):

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

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Midostaurin,
- Cladribin (nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen) und
- Imatinib (nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für mit Midostaurin vorbehandelte Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFR Fusionsgen)

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁵

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

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

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

circa 260 bis 680 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Avapritinib (Wirkstoff: Avapritinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. März 2026):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Avapritinib soll nur durch in der Therapie mit aggressiver systemischer Mastozytose, systemischer Mastozytose mit assoziierter

⁵ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-137), sofern nicht anders indiziert.

hämatologischer Neoplasie oder Mastzelleukämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Avapritinib	232 190,98 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Midostaurin	354 634,26 €
Cladribin	45 509,10 €
Imatinib	2 007,01 €

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

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

- 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 Unternehmen. 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 12.06.2026 B3

<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. Bewertungsentscheidung

1.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

1.2 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



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avapritinib (Neubewertung Orphan > 30 Mio: fortgeschrittene systemische Mastozytose, nach mind. 1 Vortherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Avapritinib
- **Handelsname:** Ayvakyt
- **Therapeutisches Gebiet:** systemische Mastozytose (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Blueprint Medicines (Germany) GmbH
- **Orphan Drug:** ja
- **Vorgangsnummer:** 2025-11-01-D-1262

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 2,02 MB)

Modul 4

(PDF 11,37 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1273/>

02.02.2026 - Seite 1 von 4

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,04 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Avapritinib (Ayvakyt)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Avapritinib als Monotherapie:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Midostaurin,
- Cladribin (nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen) und
- Imatinib (nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für mit Midostaurin vorbehandelte Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFRα Fusionsgen)

Stand der Information: Mai 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 650,60 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 240,00 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 02.03.2026 **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-1262*). 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 beigefügt 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 02.03.2026 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

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 14.30 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	20.02.2026
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	19.02.2026
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	20.02.2026
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	23.02.2026
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.02.2026
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)*	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
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Herr Düttmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Yuk Ting Phung	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
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Frau Adad	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Wagner	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Herden	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)*						
Herr PD Dr. Panse	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Prof. Dr. Reiter	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Frau Prof. Dr. Schwaab	ja	ja	ja	ja	nein	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-Bericht – Nr.: 2178
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 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-1262) (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 aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie indiziert (2).</i></p> <p>Bei der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose (AdvSM) handelt es sich um eine sehr seltene, schwerwiegende und lebensbedrohliche Erkrankung, die bei unzureichender Therapie zu schweren Symptomen und einer starken Einschränkung der Lebensqualität bei den betroffenen Patienten führt, und mit einer hohen Mortalität assoziiert ist. Abhängig von Klinik und Verlauf wird die AdvSM in die drei Subtypen aggressive systemische Mastozytose (ASM), systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) und Mastzelleukämie (MCL) unterteilt (3). Bei mindestens 90 % der betroffenen Patienten liegt eine KIT-D816-Mutation (davon > 95 % KIT-D816V) der Erkrankung zugrunde. Je nach AdvSM-Subtyp, beträgt die mediane Überlebenszeit</p>	<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Patienten, ohne zielgerichtete, wirksame Therapie, 0,2 bis 5,7 Jahre (4, 5).</p> <p>Mehrere Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) wie z. B. Imatinib und Nilotinib wirken gegen den KIT-Wildtyp, nicht aber gegen die KIT-D816V-Mutation, die bei fast allen Patienten mit AdvSM nachweisbar ist (6). Vor Zulassung von Avapritinib standen neben Midostaurin keine weiteren zugelassenen Arzneimittel zur Behandlung der AdvSM nach zumindest einer vorangegangenen, systemischen Therapie zur Verfügung. Anders als Avapritinib wirkt Midostaurin als Multikinase-Inhibitor nicht hoch selektiv gegen die KIT-D816V-Mutante. Zudem erreichen Patienten häufig nur eine partielle und/oder nicht nachhaltige Reaktion auf die Therapie. Daraus ergibt sich ein Bedarf an wirksamen und gut verträglichen KIT-Inhibitoren, die selektiv gegen die KIT-D816V-Mutante gerichtet sind.</p> <p>Mit Avapritinib steht nun erstmals eine solche zielgerichtete, krankheitsmodifizierende und spezifisch wirksame Therapie für Patienten mit AdvSM nach zumindest einer vorherigen systemischen Therapie zur Verfügung.</p> <p>Mit erneuter Einreichung legt Blueprint Medicines zur Bewertung des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzens Ergebnisse der offenen, einarmigen Phase II-Zulassungsstudie PATHFINDER (BLU-285-2202) vor. Supportiv werden die Ergebnisse der zweigeteilten, offenen Phase I-Studie EXPLORER (BLU-285-2101) sowie gepoolte Analysen der PATHFINDER- und EXPLORER-Studien dargestellt (6).</p>	

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der PATHFINDER-Studie konnte unter Behandlung mit Avapritinib ein effektives Ansprechen auf die Therapie, eine Verbesserung der schwerwiegenden Symptomatik und damit einhergehend eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität sowie eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht werden (6). Ein Therapieziel, das in diesem Ausmaß bis dahin im Anwendungsgebiet unerreicht blieb.</p> <p>Die Ergebnisse der PATHFINDER-Studie werden durch die Daten der supportiv dargestellten EXPLORER-Studie und der gepoolten Analyse beider Studien bestätigt. Auch Daten aus indirekten Vergleichen von Avapritinib gegenüber bester verfügbarer Therapie (Best Available Therapy, BAT) (7) bzw. Midostaurin (8) bekräftigen eine Überlegenheit von Avapritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p> <p>Aus Sicht von Blueprint Medicines wird für Patienten mit AdvSM nach zumindest einer systemischen Therapie, basierend auf der Zulassungsstudie PATHFINDER, und unterstützend auf Grundlage der im vorangegangenen Orphan-Drug-Dossier präsentierten, vergleichenden Daten in der Gesamtschau ein beträchtlicher therapeutischer Nutzen durch die Behandlung mit Avapritinib ersichtlich.</p> <p>Im Folgenden bezieht Blueprint Medicines zu spezifischen Aspekten seitens des IQWiG Stellung:</p> <p>1) Die bestmögliche, patientenindividuell optimierte Behandlung (Best supportive Care, BSC) – einschließlich der Behandlung mit Midos-</p>	

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
taurin – stellt die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im Versorgungsalltag der Patienten im Anwendungsgebiet dar. 2) Die Daten der Studie PATHFINDER 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)
<p>S. I.6; Z. 2 ff. (Tabelle 2)</p> <p>S. I.6; Z. 44 ff.</p>	<p>1) Die bestmögliche, patientenindividuell optimierte Behandlung (Best supportive Care, BSC) – einschließlich der Behandlung mit Midostaurin – stellt die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im Versorgungsalltag der Patienten im Anwendungsgebiet dar.</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> <i>„Zweckmäßige Vergleichstherapie individualisierte Therapie unter Auswahl von</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Midostaurin</i> • <i>Cladribin (nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen) und</i> • <i>Imatinib (nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für mit Midostaurin vorbehandelte Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFRΑ-Fusionsgen) [...]“</i> <p><i>„Der pU weicht von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab und benennt die bestmögliche, patientenindividuell optimierte Behandlung (Best supportive Care) – einschließlich der Behandlung mit Midostaurin – als Vergleichstherapie.</i></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><i>Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. [...]“.</i></p> <p><u>Position Blueprint Medicines:</u></p> <p>Blueprint Medicines stimmt der vom G-BA festgesetzten zVT nicht zu und begründet dies wie folgt:</p> <p>Zur Behandlung von Patienten mit AdvSM nach zumindest einer systemischen Therapie sind in Deutschland, neben Avapritinib und Midostaurin, keine weiteren Arzneimittel zugelassen (3).</p> <p>Cladribin und Imatinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen und kommen nur off-label zum Einsatz. Voraussetzung zur Festsetzung einer Therapie im off-label Gebrauch als zVT ist nach § 6 Abs. 2 AM-NutzenV, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse als Therapiestandard gilt (9). Nach Auffassung von Blueprint Medicines sind die Voraussetzungen bei Cladribin und Imatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht gegeben.</p> <p>Laut Leitlinien soll Cladribin im vorliegenden Anwendungsgebiet nur dann off-label zum Einsatz kommen, wenn ein rasches Debulking bei hoher Tumorlast erforderlich ist (3), indiziert bei smoldering SM (SSM) mit Zeichen einer beginnenden aggressiven SM (ASM) und bei jeder Form der AdvSM ohne rasch-progredienten Verlauf. Eine Anwendung darüber hinaus wird in der Leitlinie nicht</p>	<p>Insgesamt ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet äußerst limitiert. Methodisch hochwertige Übersichtsarbeiten oder Leitlinien konnten im Rahmen der systematischen Recherche nicht identifiziert werden. Infolgedessen wurde die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ergänzend herangezogen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine zytoreduktive Therapie angezeigt ist. In diesem Zusammenhang empfiehlt die Leitlinie des NCCN bevorzugt die Wirkstoffe Midostaurin und Avapritinib. Auch die Fachgesellschaft benennen Avapritinib und für Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit Midostaurin behandelt wurden, Midostaurin als Standard in der Zweitlinientherapie.</p> <p>In der Nutzenbewertung wurde für Midostaurin in der Neubewertung als Orphan Drug nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Grenze mit Beschluss vom 02.05.2024 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzen ermöglicht hätten.</p> <p>Avapritinib ist für Patientinnen und Patienten nach zumindest einer systemischen Therapie zugelassen. Demgegenüber umfasst die Zulassung von Midostaurin darüber hinaus auch die initiale</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>empfohlen (3, 10). Ferner sollte berücksichtigt werden, dass Cladribin nur ein partielles und zeitlich begrenztes Ansprechen zeigt (3) und sich zudem sowohl in den Leitlinien als auch in der Fachinformation ein Hinweis auf das mutagene sowie karzinogene Toxizitätsprofil von Cladribin befindet (3, 10-12). Der untergeordnete Stellenwert von Cladribin in der Therapie der AdvSM wird auch in deutschen Registerdaten aus dem Jahr 2023 ersichtlich (3). Weitere deutsche Registerdaten, die in der Stellungnahme zur Neubewertung von Midostaurin im Anwendungsgebiet nach Überschreitung der Umsatzschwelle von 30 Millionen € gezeigt wurden, bestätigen die geringe Bedeutung von Cladribin in der Therapie der AdvSM (13).</p> <p>Das Arzneimittel Imatinib hat in Europa ebenfalls keine Zulassung zur Behandlung der AdvSM und wird im off-label Gebrauch ausschließlich bei Patienten ohne KIT-D816V-Mutation oder mit unbekanntem Mutationsstatus angewendet. Da der Mutationsstatus, als Nebenkriterium der Diagnose, regulär im Rahmen der Befundung erhoben wird (3, 10), ist nur von einem sehr geringen Anteil an Patienten mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus auszugehen. Zudem weisen über 90 % der Patienten mit SM eine KIT-D816-Mutation auf und kommen für eine Behandlung mit Imatinib demzufolge nicht infrage.</p>	<p>Behandlung. Neben Midostaurin und Avapritinib werden von der Leitlinie des NCCN auch die im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassenen Wirkstoffe Cladribin, Peginterferon alpha-2a +/- Prednison und Imatinib empfohlen. Letzteres nur für Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFR A Fusionsgen.</p> <p>Peginterferon alpha-2a +/- Prednison stellt laut Leitlinie nur für Patientinnen und Patienten mit langsam voranschreitender Erkrankung eine Behandlungsoption dar. Vor diesem Hintergrund wird Peginterferon alpha-2a +/- Prednison im vorliegenden Anwendungsgebiet ein untergeordneter Stellenwert beigemessen.</p> <p>Für bereits initial mit Midostaurin behandelte Patientinnen und Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) stellt in der Folgetherapie Avapritinib somit den einzig zugelassenen Wirkstoff 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. Diesbezüglich ist in der vorliegenden Therapiesituation (nach zumindest einer</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>Blueprint Medicines weist bei der Festlegung der zVT mit Bezug auf die Leitlinie des NCCN darauf hin, dass das in der Leitlinie abgebildete Therapieschema sich auf das von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassene Anwendungsgebiet von Avapritinib („Behandlung von Patienten mit AdvSM. AdvSM schließt Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) und Mastzelleukämie (MCL) ein.“) bezieht, welches sich vom Anwendungsgebiet, das von der EMA genehmigt wurde, unterscheidet und somit in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht von Relevanz sein dürfte. In der Onkopedia Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO, aktueller Stand Januar 2024) sind die Therapieempfehlungen aufgeführt, die maßgeblich für den deutschen Versorgungskontext im vorliegenden Anwendungsgebiet sind (3) und sollten berücksichtigt werden.</p> <p>Im Rahmen der schriftlichen Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Bestimmung der zVT beantwortet die DGHO die Frage zur Vergleichstherapie so, dass Avapritinib und Midostaurin, sofern keine Behandlung mit Midostaurin in der Erstlinientherapie erfolgt sei, den Behandlungsstandard im Anwendungsgebiet darstellen. Cladribin</p>	<p>systemischen Therapie) zu berücksichtigen, dass eine Anwendung von Midostaurin in relevantem Umfang bereits in der initialen Therapie erfolgt ist. Da Avapritinib somit selbst als zweckmäßige Vergleichstherapie für bereits initial mit Midostaurin behandelte Patientinnen und Patienten nicht in Betracht kommt, es sich vorliegend jedoch um fortgeschrittene Formen der Mastozytose handelt, für welche eine zyto-reduktive Behandlung indiziert ist, ist für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Betrachtung von nicht zugelassenen Therapieoptionen notwendig. Die zulassungsüberschreitende Anwendung gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard, wie er sich ohne Avapritinib darstellen würde (§ 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV).</p> <p>In der Gesamtschau bestimmt der G-BA daher eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Cladribin, Midostaurin und Imatinib als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dabei kommen Cladribin und Imatinib aus den vorgenannten Gründen und unter Berücksichtigung der fehlenden Zulassung nur für bestimmte Teilpopulationen in Frage (Angaben in Klammern).</p> <p>Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des KIT- Mutationsstatus und der Vortherapie getroffen.</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>und Imatinib werden als Therapieoptionen der Zweitlinie nicht benannt (14).</p> <p>Fazit:</p> <p>Midostaurin, das für Patienten unabhängig von der Therapielinie zugelassen ist, und Avapritinib, das zur Behandlung nach zumindest einer systemischen Therapie indiziert ist, haben sich als Therapiestandard im deutschen Versorgungsalltag etabliert. Off-Label eingesetzte Arzneimittel wie Cladribin oder Imatinib sind bei der zugrundeliegenden Erkrankung aus den oben genannten Gründen nicht geeignet.</p> <p>Demzufolge stellt die BSC – einschließlich Midostaurin – die alleinige zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.</p>	
S. 15; Z. 7 ff	<p>2) Die Daten der Studie PATHFINDER sind zur Ableitung eines therapeutischen Zusatznutzens geeignet.</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>„In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCT zum direkten Vergleich von Avapritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.</i></p> <p><i>Da der pU keine Studien für einen direkten Vergleich identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen</i></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><i>mit Avapritinib durch. Dadurch identifiziert er die 1-armigen Studien PATHFINDER (BLU-285-2202) und EXPLORER (BLU-285-2101). Der pU gibt an, die Studie PATHFINDER zur Bewertung eines therapeutischen Zusatznutzens heranzuziehen, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie leitet er nicht ab. Ergänzend stellt er Ergebnisse der 1-armigen Studie EXPLORER sowie die gepoolten Ergebnisse aus PATHFINDER und EXPLORER dar.</i></p> <p>Studien PATHFINDER und EXPLORER für die Nutzenbewertung nicht geeignet</p> <p><i>Die vom pU in Modul 4B des Dossiers vorgelegten Daten zu den 1-armigen Studien PATHFINDER und EXPLORER sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da sie keinen Vergleich von Avapritinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Somit liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich von Avapritinib mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</i></p> <p>Ergebnisse zum Zusatznutzen</p> <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>	

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>Aus Sicht von Blueprint Medicines sind die Daten der Studie PATHFINDER zur Ableitung eines therapeutischen Zusatznutzens geeignet, obgleich in dieser Studie nicht mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) verglichen wird. Nachfolgend begründet Blueprint Medicines dieses wie folgt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. In einem Rapid Report des IQWiG zur Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen (IQWiG-Berichte – Nr. 241) heißt es, dass es im Kontext der Bewertung medizinischer Interventionen bei seltenen, insbesondere sehr seltenen Erkrankungen notwendig sein kann, Kompromisse bei der Aussagesicherheit einzugehen (15). 2. 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: „[...] 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 	<p>Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert im Dossier keine Studien für einen direkten Vergleich von Avapritinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Er legt die beiden einarmigen Studien PATHFINDER und EXPLORER vor und gibt an, die Studie PATHFINDER zur Bewertung eines therapeutischen Zusatznutzens heranzuziehen. Einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie leitet der pharmazeutische Unternehmer nicht ab. Ergänzend stellt er Ergebnisse der einarmigen Studie EXPLORER sowie die gepoolten Ergebnisse aus den Studien PATHFINDER und EXPLORER dar.</p> <p>Studie PATHFINDER</p> <p>Bei der Studie PATHFINDER handelt es sich um eine offene, multizentrische, einarmige Phase-II-Studie mit Avapritinib zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL gemäß den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Die Population wurde in 2 Kohorten unterteilt: Eine Kohorte mit Patientinnen und Patienten mit ASM oder SM-AHN ohne C-Findings und eine Kohorte mit Patientinnen und Patienten mit ASM oder SM-AHN und ≥ 1 C-Finding bzw. mit MCL unabhängig von C-Findings (jeweils gemäß modifizierten International Working Group-Myeloproliferative</p>

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><i>wird ein solcher dramatischer Effekt ausreichend für die Ableitung eines Nutzens sein können. [...]“ (16).</i></p> <p>3. 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 (9).</p> <p>Zu 1) <u>Extrem seltene Erkrankung</u></p> <p>Das der Nutzenbewertung zugrundeliegende Anwendungsgebiet von Avapritinib zählt zu den extrem seltenen Erkrankungen. In Deutschland liegt die Inzidenzrate der AdvSM bei 0,04 – 0,09 Fällen pro 100.000 Einwohnern und die Prävalenzrate bei 0,33 – 0,7 Fällen pro 100.000 Einwohnern (17). Reduziert auf das vorliegende Anwendungsgebiet von Avapritinib, d. h. für Patienten mit AdvSM, die zumindest eine systemische Therapie erhalten haben, lässt sich für das Jahr 2021 für Deutschland eine Gesamtzahl an 493 Patienten ermitteln, was einer Rate von 0,59 Patienten pro 100.000 Einwohnern (18) und damit der Definition einer extrem seltenen Erkrankung (1 bis 2 prävalente Fälle pro 100.000 Einwohnern) entspricht (19).</p> <p>Vor diesem Hintergrund der extremen Seltenheit der Erkrankung AdvSM sind zur Nutzenbewertung von Avapritinib im vorliegenden</p>	<p>Neoplasms Research and Treatment and European Competence Network on Mastocytosis-Kriterien).</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrate. Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ergebnisse zum finalen Datenschnitt vom 13.03.2025 zu einer Teilpopulation der Patientinnen und Patienten (n = 67) vor, die eine systemische Vortherapie sowie eine Avapritinib-Dosierung gemäß Fachinformation erhielten.</p> <p>Studie EXPLORER</p> <p>Die Studie EXPLORER ist eine offene, multizentrische, einarmige Phase-I-Studie mit Avapritinib zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose, bestehend aus einer Dosiseskaltationsphase (Teil 1) sowie einer Erweiterungsphase (Teil 2). Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit ASM, SM-AHN, MCL oder einem rezidierten oder refraktären myeloischen Malignom gemäß den Kriterien der WHO. Alle Patientinnen und Patienten (N = 86) erhielten Avapritinib.</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>Anwendungsgebiet auch Studien mit geringerer Evidenzstufe zu berücksichtigen.</p> <p>Zu 2) <u>Umkehr des (quasi)deterministischen Verlaufs</u></p> <p>Die Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet sind sehr begrenzt und ohne eine zielgerichtete Behandlung besteht für die Patienten ein hohes Risiko, innerhalb kurzer Zeit an der Erkrankung zu versterben (4, 5).</p> <p>In der Studie PATHFINDER konnte eindrücklich gezeigt werden, dass unter der Behandlung mit Avapritinib ein langanhaltendes Therapieansprechen bei Patienten mit AdvSM nach zumindest einer systemischen Therapie erzielt und folglich eine beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens und der progressionsfreien Zeit, bei gleichzeitiger Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität und mit einem akzeptablem Sicherheitsprofil, erreicht werden kann. Das ist ein Therapieerfolg, der bis dato in diesem Ausmaß für das vorliegende Anwendungsgebiet einmalig ist. In der Studie PATHFINDER waren bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 51,5 Monaten 61,2 % der Patienten am Leben, das mediane Gesamtüberleben betrug 60,0 Monate und der Anteil an Patienten mit einer geschätzten Überlebenszeit von zwölf Monaten betrug 85,7 %. Dies spiegelt sich ebenfalls in einer hohen Gesamtansprechrate von 66,7 %, einer medianen Ansprechdauer</p>	<p>Primäre Endpunkte der Studie waren die maximal verträgliche Dosis, die empfohlene Phase-II-Dosis sowie Nebenwirkungen. Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p> <p>Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Daten zum finalen Datenschnitt vom 19.01.2023 zu einer Teilpopulation der Patientinnen und Patienten (n = 12) vor, die eine systemische Vortherapie sowie eine Avapritinib-Dosierung gemäß Fachinformation erhielten.</p> <p>Fazit</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten einarmigen Studien PATHFINDER und EXPLORER erlauben keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zustutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen von Avapritinib zur Behandlung Erwachsener mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie ist somit 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>von 58,7 Monaten und einhergehend in einer medianen progressionsfreien Zeit von 48,0 Monaten wider. Die Ergebnisse der PATHFINDER-Studie zeigen außerdem, dass es durch die potente und selektive Hemmung von KIT-D816V durch Avapritinib zu einer raschen und tiefgreifenden Reduktion der krankheitsspezifischen Symptomatik bzw. Morbidität kommt, was sich ebenfalls in einer Verbesserung der mittels des AdvSM-SAF-, des PGIS- und des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhobenen Lebensqualität widerspiegelt. Zudem zeigt Avapritinib ein akzeptables Sicherheitsprofil (6).</p> <p>Im Vergleich dazu lag in einem von Pilkington et al. 2022 durchgeführten MAIC-Behandlungsvergleich das Gesamtansprechen unter Therapie mit Midostaurin bei nur 35,96 %. Des Weiteren war im Vergleich zu einer Behandlung mit Midostaurin unter Behandlung mit Avapritinib für Patienten mit einer vorherigen systemischen Therapie das Risiko an AdvSM zu versterben, um bis zu 61 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,39 [0,19 - 0,80]) (8). Auch die im Rahmen des im Orphan-Drug-Dossier präsentierten Ergebnisse eines PS-adjustierten indirekten Vergleichs von Avapritinib gegenüber BAT zeigen ähnliche Ergebnisse. Das Risiko, unter einer Behandlung mit Avapritinib zu versterben, ist im Vergleich zu einer Behandlung mit BAT signifikant (um 63 %) reduziert (7), womit insgesamt betrachtet der dramatische</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>Effekt durch die Behandlung mit Avapritinib noch einmal deutlicher wird.</p> <p>Die Ergebnisse der Studie PATHFINDER belegen für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet unter Behandlung mit Avapritinib einen dramatischen Effekt in Bezug auf eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und der progressionsfreien Zeit bei einer ansonsten tödlich verlaufenden Erkrankung. In Anlehnung an die Allgemeinen Methoden des IQWiG ist aus Sicht von Blueprint Medicines diese Umkehr eines quasi-deterministischen Verlaufs durch Avapritinib hinreichend für die Ableitung eines Nutzens.</p> <p>Zu 3) <u>Bestverfügbare Evidenz</u></p> <p>Avapritinib besitzt im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung erwachsener Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL (AdvSM) nach zumindest einer systemischen Therapie, eine Sonderstellung, da es das einzige Arzneimittel ist, das ausschließlich nach mindestens einer systemischen Therapie eingesetzt wird. Mit der Studie PATHFINDER wird die bestverfügbare Evidenz in diesem besonderen Therapiesetting vorgelegt.</p> <p>Blueprint Medicines sieht sich hierin auch durch die aktuell gültige Fassung der Allgemeinen Methoden des IQWiG bestätigt, in der es heißt, dass im Fall extrem seltener Erkrankungen oder extrem</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>spezifischer Krankheitskonstellationen die Forderung nach (parallel) vergleichenden Studien unangemessen sein kann (16).</p> <p>Fazit:</p> <p>Folglich ist, vor dem Hintergrund der Schwere und Seltenheit der Erkrankung, der Solistenstellung von Avapritinib in diesem besonderen Therapiesetting und des gezeigten, dramatischen Effekts, aus Sicht von Blueprint Medicines die pivotale Zulassungsstudie PATHFINDER als bestverfügbare Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Bestimmung des therapeutischen Zusatznutzens von Avapritinib heranzuziehen.</p> <p>Auf Basis der Studie PATHFINDER ist somit aufgrund:</p> <ul style="list-style-type: none"> • des erstmaligen, langanhaltenden Ansprechens auf eine Therapie in diesem Anwendungsgebiet und • der damit einhergehenden Verlängerung des Gesamtüberlebens und der progressionsfreien Zeit unter Behandlung mit Avapritinib mit dramatischem Effekt, • bei gleichzeitiger Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität bei einem akzeptablem Sicherheitsprofil <p>im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Hinweis auf einen beträchtlichen therapeutischen Zusatznutzen von Avapritinib für erwachsene Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose</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)
	(ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie abzuleiten.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Avapritinib (fortgeschrittene systemische Mastozytose) - 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/92-975-9309/2026-02-02_Nutzenbewertung-IQWiG_Avapritinib_D-1262.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. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V. Onkopedia-Leitlinie zur systemischen Mastozytose [Stand: Januar 2024]. 2024.
4. Sperr WR, Kundi M, Alvarez-Twose I, van Anrooij B, Oude Elberink JNG, Gorska A, et al. International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2019;6(12):e638-e49.
5. Lim KH, Pardanani A, Butterfield JH, Li CY, Tefferi A. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol.* 2009;84(12):790-4.
6. Blueprint Medicines (Germany) GmbH a Sanofi Company. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV. Avapritinib (AYVAKYT®) Blueprint Medicines (Germany) GmbH, a Sanofi Company **Modul 4B**. 2025 [zuletzt aktualisiert am 30.10.2025; abgerufen am 02.02.2026]; abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9308/2025_10_30_Modul4B_Avapritinib.pdf.
7. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Avapritinib (AYVAKYT®) Blueprint Medicines (Germany) GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Blueprint Medicines (Netherlands) **Modul 4 A**. 2022 [zuletzt aktualisiert am 01.04.2022; abgerufen am 02.02.2026]; abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5638/2022_04_01_Modul4A_Avapritinib.pdf.
8. Pilkington H, Smith S, Roskell N, Iannazzo S. Indirect treatment comparisons of avapritinib versus midostaurin for patients with advanced systemic mastocytosis. *Future oncology* (London, England). 2022. Epub 2022/02/05.
9. 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.
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Systemic Mastocytosis (Version 1.2026) [Stand: Januar 2026]. 2026.

11. Atrahs Pharma Niederlande B.V. Fachinformation Leustatin 10 mg/10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: März 2025]. 2025.
12. Lipomed GmbH. Fachinformation LITAK 2 mg/ml Injektionslösung [Stand: Dezember 2024]. 2024.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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): Midostaurin (Neubewertung Orphan > 30 Mio: systemische Mastozytose) vom 02. Mai 2024. 2024.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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-079 Avapritinib. 2025.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 241 Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen (Rapid Report). 2014.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 8.0 vom 19.12.2025. 2025.
17. Schwaab J, Cabral do O Hartmann N, Naumann N, Jawhar M, Weiss C, Metzgeroth G, et al. Importance of Adequate Diagnostic Workup for Correct Diagnosis of Advanced Systemic Mastocytosis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(9):3121-7 e1.
18. Blueprint Medicines (Germany) GmbH a Sanofi Company. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV. Avapritinib (AYVAKYT®) Blueprint Medicines (Germany) GmbH, a Sanofi Company **Modul 3B**. 2025 [zuletzt aktualisiert am 30.10.2025; abgerufen am 02.02.2026]; abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9307/2025_10_30_Modul3B_Avapritinib.pdf.
19. 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.

5.2 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	19. Februar 2026
Stellungnahme zu	Avapritinib/Ayvakyt
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 02. Februar 2026 wurde auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung zum Wirkstoff Avapritinib (Ayvakyt®) für das folgende Anwendungsgebiet veröffentlicht.</p> <p><i>Avapritinib ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie indiziert.</i></p> <p>Als pharmazeutischer Hersteller von Arzneimitteln zur Behandlung onkologischer/hämatologischer Erkrankungen nimmt die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens nach §35a SGB V von Avapritinib (Ayvakyt®) wie folgt Stellung.</p> <p>Aus Mangel an direkt vergleichenden Studien konnte der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Nutzendossier zwar keinen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Dennoch wurde anhand der Ergebnisse der offenen, einarmigen Phase 2 Studie PATHFINDER sowie ergänzend mithilfe der Resultate der offenen Phase 1 Studie EXPLORER ein therapeutischer Zusatznutzen bestimmt. Dieser therapeutische Zusatznutzen wurde auf Grundlage der erhobenen Daten insgesamt als beträchtlich eingestuft.</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wie der pU kommt das IQWiG in seiner Bewertung zu dem Schluss, dass keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie existieren, so dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Diese Bewertung beruht auf dem Fehlen direkt vergleichender Studien im Anwendungsgebiet. Anders als der pU zieht das IQWiG die vorgelegte Evidenz aus den einarmigen Studien PATHFINDER und EXPLORER jedoch nicht ersatzweise als bestverfügbare Evidenz zur Nutzenbewertung heran.</p> <p>Zu diesem Vorgehen des IQWiG kommentiert Sanofi wie folgt:</p> <p>Die Generierung hochwertiger, vergleichender Evidenz gestaltet sich im Bereich der seltenen Erkrankungen häufig sehr schwierig und ist in manchen Fällen auch nicht mit vertretbarem Aufwand erzielbar. Diesem Umstand tragen die besonderen Regelungen für die Zulassung und Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung von seltenen Erkrankungen insofern Rechnung, als auch nicht-vergleichende Studien zur arzneimittelrechtlichen Zulassung herangezogen und in der nachgelagerten frühen Nutzenbewertung nach AMNOG ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen zuerkannt wird. Auch im Rahmen der Nutzenbewertung nach Überschreitung der Umsatzschwelle sollte aus Sicht von Sanofi der besonderen Evidenzsituation bei seltenen Erkrankungen Rechnung getragen werden. Die methodischen Herausforderungen bei der Generierung direkt vergleichender Evidenz bleiben unabhängig vom Umsatzvolumen bestehen, während der therapeutische Nutzen, den die Verfügbarkeit des zu bewertenden Arzneimittels für die betroffenen Patienten darstellt, weiterhin unverändert fortbesteht. Vor diesem Hintergrund wäre es wünschenswert, wenn generell im Bereich der seltenen Erkrankungen diejenige Evidenz, die zur arzneimittelrechtlichen Zulassung geführt hat,</p>	<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. Konkrete Auswirkungen auf das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren ergeben sich nicht.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
im Sinne der Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz auch nach Überschreiten der 30 Mio. Umsatzschwelle für die Nutzenbewertung herangezogen würde.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

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

5.3 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)

Datum	20. Februar 2026
Stellungnahme zu	Avapritinib / Ayvakyt (D-1262)
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 Therapiekontext</u></p> <p>Avapritinib (AYVAKYT®) ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie zugelassen.</p> <p>Die fortgeschrittene systemischen Mastozytose (AdvSM) ist eine sehr seltene, schwere und lebensbedrohliche Erkrankung mit hoher Morbidität und Mortalität. Die Mehrheit der Patienten weist eine KIT-D816V-Mutation auf, gegen die viele ältere TKIs nicht wirksam sind.</p> <p>Avapritinib ist der erste selektive KIT-D816V-Inhibitor und bietet eine zielgerichtete, krankheitsmodifizierende Therapie.</p> <p>Die Daten der PATHFINDER-Studie zeigen ein deutliches und langanhaltendes Ansprechen, eine Verbesserung schwerer Symptome sowie eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens. Diese Ergebnisse werden durch Daten der EXPLORER-Studie sowie durch gepoolte Analysen beider Studien bestätigt.</p>	
<p><u>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)</u></p> <p>Der pU weicht von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab und benennt die bestmögliche, patientenindividuell optimierte Behandlung (Best supportive Care) – einschließlich der Behandlung mit Midostaurin – als Vergleichstherapie.</p>	<p>Insgesamt ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet äußerst limitiert. Methodisch hochwertige Übersichtsarbeiten oder Leitlinien konnten im Rahmen der systematischen Recherche nicht identifiziert werden. Infolgedessen</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der G-BA wird vor diesem Hintergrund gebeten, erneut zu prüfen, ob vor dem Hintergrund des Off-label-Einsatzes der von ihm ergänzend vorgesehenen Therapien die Anforderungen an die Benennung als zVT tatsächlich erfüllt sind – insb. hinsichtlich der Frage des allgemein anerkannten medizinischen Standards.</p>	<p>wurde die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ergänzend herangezogen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine zytoreduktive Therapie angezeigt ist. In diesem Zusammenhang empfiehlt die Leitlinie des NCCN bevorzugt die Wirkstoffe Midostaurin und Avapritinib. Auch die Fachgesellschaft benennen Avapritinib und für Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit Midostaurin behandelt wurden, Midostaurin als Standard in der Zweitlinientherapie.</p> <p>In der Nutzenbewertung wurde für Midostaurin in der Neubewertung als Orphan Drug nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Grenze mit Beschluss vom 02.05.2024 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzen ermöglicht hätten.</p> <p>Avapritinib ist für Patientinnen und Patienten nach zumindest einer systemischen Therapie zugelassen. Demgegenüber umfasst die Zulassung von Midostaurin darüber hinaus auch die initiale Behandlung. Neben Midostaurin und Avapritinib werden von der Leitlinie des NCCN auch die im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassenen Wirkstoffe Cladribin, Peginterferon alpha-2a +/- Prednison und Imatinib empfohlen. Letzteres nur für Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFRα Fusionsgen.</p> <p>Peginterferon alpha-2a +/- Prednison stellt laut Leitlinie nur für Patientinnen und Patienten mit langsam voranschreitender Erkrankung eine Behandlungsoption dar. Vor diesem Hintergrund wird</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Peginterferon alpha-2a +/- Prednison im vorliegenden Anwendungsgebiet ein untergeordneter Stellenwert beigemessen.</p> <p>Für bereits initial mit Midostaurin behandelte Patientinnen und Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) stellt in der Folgetherapie Avapritinib somit den einzig zugelassenen Wirkstoff 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. Diesbezüglich ist in der vorliegenden Therapiesituation (nach zumindest einer systemischen Therapie) zu berücksichtigen, dass eine Anwendung von Midostaurin in relevantem Umfang bereits in der initialen Therapie erfolgt ist. Da Avapritinib somit selbst als zweckmäßige Vergleichstherapie für bereits initial mit Midostaurin behandelte Patientinnen und Patienten nicht in Betracht kommt, es sich vorliegend jedoch um fortgeschrittene Formen der Mastozytose handelt, für welche eine zytoreduktive Behandlung indiziert ist, ist für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Betrachtung von nicht zugelassenen Therapieoptionen notwendig. Die zulassungsüberschreitende Anwendung gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard, wie er sich ohne Avapritinib darstellen würde (§ 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV).</p> <p>In der Gesamtschau bestimmt der G-BA daher eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Cladribin, Midostaurin und Imatinib als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dabei kommen Cladribin und Imatinib</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aus den vorgenannten Gründen und unter Berücksichtigung der fehlenden Zulassung nur für bestimmte Teilpopulationen in Frage (Angaben in Klammern).</p> <p>Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des KIT- Mutationsstatus und der Vortherapie getroffen.</p>
<p><u>Geeignetheit der Studie PATHFINDER für die Nutzenbewertung</u></p> <p>Die PATHFINDER-Studie wird trotz ihres einarmigen Designs als geeignete Evidenzquelle für die Nutzenbewertung von Avapritinib angesehen.</p> <p>Sie untersucht genau die Patientengruppe, für die Avapritinib zugelassen ist, nämlich Erwachsene mit AdvSM nach mindestens einer systemischen Therapie.</p> <p>Aufgrund der extremen Seltenheit der Erkrankung sind randomisierte kontrollierte Studien praktisch nicht realisierbar, weshalb laut AM-NutzenV die bestverfügbare Evidenz heranzuziehen ist.</p> <p>PATHFINDER zeigt einen deutlichen und langanhaltenden Therapieeffekt, der zu einer signifikanten Verlängerung von Gesamtüberleben und progressionsfreier Zeit führt. Gleichzeitig werden schwere Symptome messbar reduziert und die Lebensqualität der Patienten verbessert.</p> <p>Die IQWiG-Methoden sehen vor, dass bei Erkrankungen mit quasi-deterministisch tödlichem Verlauf auch nicht-randomisierte Studien zur Ableitung eines Nutzens geeignet sein können. Dies ist hier gegeben.</p>	<p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten einarmigen Studien PATHFINDER und EXPLORER erlauben keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zustutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen von Avapritinib zur Behandlung Erwachsener mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie ist somit nicht belegt.</p>

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

5.4 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	23.02.2026
Stellungnahme zu	Avapritinib/Ayvakyat
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bedeutung der Evidenzsituation im Orphan-Drug-Kontext</p> <p>Die fortgeschrittene systemische Mastozytose (AdvSM) ist eine sehr seltene, klinisch heterogene und prognostisch ungünstige Erkrankung. Die geringe Prävalenz sowie die ausgeprägte Krankheitsheterogenität stellen die Evidenzgenerierung in diesem Indikationsgebiet vor besondere Herausforderungen. Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) sind unter diesen Rahmenbedingungen häufig nur eingeschränkt realisierbar, sodass die verfügbare Evidenzbasis naturgemäß limitiert ist.</p> <p>Das IQWiG stellt fest, dass keine RCT zum direkten Vergleich von Avapritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) identifiziert wurde (siehe ¹IQWiG, 2026, S. I.6, Abs.1). Die zulassungsbegründende 1-armige Studie NAVIGATOR sowie die nicht randomisierte Studie CS3007-101 (chinesische Brückenstudie zur Studie NAVIGATOR) seien für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet, da sie keinen Vergleich mit der zVT erlauben (siehe ¹IQWiG, 2026, S. I.10, Abs. 3).</p> <p>GSK erkennt die methodischen Anforderungen der frühen Nutzenbewertung ausdrücklich an. Gleichzeitig erscheint es aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers sachgerecht, die vorliegende Evidenz im Kontext der besonderen Rahmenbedingungen ultra-seltener, lebensbedrohlicher Erkrankungen einzuordnen. In Indikationen wie der AdvSM stellen 1-armige Studien häufig eine international akzeptierte und regulatorisch etablierte Evidenzgrundlage dar, insbesondere wenn RCT-Studiendesigns aufgrund begrenzter</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert im Dossier keine Studien für einen direkten Vergleich von Avapritinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Er legt die beiden einarmigen Studien PATHFINDER und EXPLORER vor und gibt an, die Studie PATHFINDER zur Bewertung eines therapeutischen Zusatznutzens heranzuziehen. Einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie leitet der pharmazeutische Unternehmer nicht ab. Ergänzend stellt er Ergebnisse der einarmigen Studie EXPLORER sowie die gepoolten Ergebnisse aus den Studien PATHFINDER und EXPLORER dar.</p> <p>Studie PATHFINDER</p> <p>Bei der Studie PATHFINDER handelt es sich um eine offene, multizentrische, einarmige Phase-II-Studie mit Avapritinib zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL gemäß den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Die Population wurde in 2 Kohorten unterteilt: Eine Kohorte mit Patientinnen und Patienten mit ASM oder SM-AHN ohne C-Findings und eine Kohorte mit Patientinnen und Patienten mit ASM oder SM-AHN und ≥ 1 C-Finding bzw. mit MCL unabhängig von C-Findings (jeweils gemäß modifizierten International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment and European Competence Network on Mastocytosis-Kriterien).</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientenzahlen und ethischer Erwägungen nur eingeschränkt umsetzbar sind.</p> <p>Unverändert besteht für erwachsene Patienten mit AdvSM nach mindestens einer systemischen Vortherapie ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf. Die verfügbaren Therapieoptionen im Rahmen der individualisierten Therapie sind begrenzt und führen in der klinischen Praxis häufig nicht zu einem ausreichenden oder dauerhaften Ansprechen.</p> <p>Die beiden 1-armigen Studien zeigen konsistent relevante Gesamtansprechraten sowie klinisch bedeutsame Verbesserungen krankheitsassoziierter Manifestationen unter Avapritinib. Auch wenn aufgrund des Studiendesigns kein formaler Vergleich gegenüber der zVT möglich ist, liefern die vorliegenden Daten aus Sicht von GSK in der Gesamtschau belastbare Hinweise auf einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt.</p> <p>Vor dem Hintergrund der gesetzlichen Zielsetzung, Innovationen für Patienten mit seltenen Erkrankungen angemessen zu berücksichtigen, erscheint eine kontextsensitive Gesamtbetrachtung der verfügbaren Evidenz sinnvoll. Eine ergänzende Einordnung der Studiendaten unter Berücksichtigung der Seltenheit der Erkrankung, des hohen medizinischen Bedarfs sowie der praktischen Limitationen randomisierter Studien könnte dazu beitragen, die klinische Bedeutung von Avapritinib im Versorgungsalltag umfassend abzubilden.</p> <p>Vor diesem Hintergrund sieht GSK Hinweise auf einen zusätzlichen patientenrelevanten Nutzen von Avapritinib gegenüber der derzeitigen Behandlungsrealität einschließlich Best Supportive Care und bittet um entsprechende Berücksichtigung im weiteren Verfahren.</p>	<p>Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechraten. Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ergebnisse zum finalen Datenschnitt vom 13.03.2025 zu einer Teilpopulation der Patientinnen und Patienten (n = 67) vor, die eine systemische Vortherapie sowie eine Avapritinib-Dosierung gemäß Fachinformation erhielten.</p> <p>Studie EXPLORER</p> <p>Die Studie EXPLORER ist eine offene, multizentrische, einarmige Phase-I-Studie mit Avapritinib zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener systemischer Mastrozytose, bestehend aus einer Dosisescalationsphase (Teil 1) sowie einer Erweiterungsphase (Teil 2). Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit ASM, SM-AHN, MCL oder einem rezidierten oder refraktären myeloischen Malignom gemäß den Kriterien der WHO. Alle Patientinnen und Patienten (N = 86) erhielten Avapritinib.</p> <p>Primäre Endpunkte der Studie waren die maximal verträgliche Dosis, die empfohlene Phase-II-Dosis sowie Nebenwirkungen. Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p> <p>Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Daten zum finalen Datenschnitt vom 19.01.2023 zu einer Teilpopulation der Patientinnen und Patienten (n = 12) vor, die eine systemische Vortherapie sowie eine Avapritinib-Dosierung gemäß Fachinformation erhielten.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fazit</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten einarmigen Studien PATHFINDER und EXPLORER erlauben keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zustutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen von Avapritinib zur Behandlung Erwachsener mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie ist somit nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

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. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Avapritinib (fortgeschrittene systemische Mastozytose), Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Projekt: A25-137, IQWiG-Berichte – Nr. 2178) 2026 23.02.2026. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9309/2026-02-02_Nutzenbewertung-IQWiG_Avapritinib_D-1262.pdf.

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

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

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 aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Midostaurin, Cladribin (nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen) und Imatinib (nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für mit Midostaurin vorbehandelte Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFRΑ-Fusionsgen) fest. Bei der Erstbewertung des Anwendungsgebietes im Jahr 2022 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>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<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: „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.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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:

5.6 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Datum	23. Februar 2026
Stellungnahme zu	Avapritinib (Ayvakyt®) bei AdvSM
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Dieses erneute Verfahren zur Nutzenbewertung von Avapritinib (Ayvakyt®) wird nach Überschreiten der gesetzlich festgelegten Umsatzschwelle durchgeführt. Avapritinib ist zugelassen bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit fortgeschrittener systemischer Mastrozytose (engl.: „advanced“, AdvSM) mit den Subtypen aggressive systemische Mastrozytose (ASM), systemische Mastrozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) und Mastzellleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Vortherapie. Avapritinib hat einen Orphan-Drug-Status. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="165 900 1361 1155"> <thead> <tr> <th></th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</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>- Midostaurin - Cladribin - Imatinib</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"> Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht nicht mehr der Versorgung. Inzwischen ist Avapritinib selbst zum Standard in dieser Indikation geworden. Midostaurin ist der Standard in der Erstlinientherapie. Der spezifische KIT-Inhibitor Avapritinib ist in der Zweitlinientherapie nach 		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	- Midostaurin - Cladribin - Imatinib	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG															
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit														
-	- Midostaurin - Cladribin - Imatinib	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-														

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>systemischer Vortherapie, bei den meisten Pat. bei Unverträglichkeit/Unwirksamkeit von Midostaurin, zugelassen. Cladribin ist in dieser Indikation nicht zugelassen, es wird nur selten eingesetzt. Imatinib ist bei der SM in keiner Therapielinie zugelassen und wird nur in sehr seltenen Einzelfällen bei Pat. eingesetzt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basis der frühen Nutzenbewertung von Avapritinib sind die beiden nicht-randomisierten Phase-I- bzw. II-Studien EXPLORER und PATHFINDER mit insgesamt 79 Pat. • Avapritinib führte in der gepoolten Analyse zu Ansprechraten von 67%, einem medianen progressionsfreien Überleben von 51,3 Monaten und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 60 Monaten. • Im intraindividuellen Vergleich verbesserten sich Einzelsymptome und Total Symptom Score (TSS). • Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 83,5% der Pat. in den beiden Studien auf. Im Vordergrund stehen hämatologische Nebenwirkungen wie Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie, sowie periphere und periorbitale Ödeme. Die EXPLORER initial aufgetretenen intrakraniellen, überwiegend subduralen Hämatoome wurden unter der reduzierten Dosis <200 mg/Tag und einem Thrombozytengrenzwert ≥ 50 G/l in PATHFINDER bei 2 Pat. (2,5%) beobachtet. • Der Bericht des IQWiG fokussiert auf den formalen Aspekt des fehlenden Vergleichs mit der ZVT. Der Bericht wurde ohne fachärztliche Expertise erstellt. <p>Avapritinib ist die Standardtherapie bei der AdvSM nach systemischer Vortherapie. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist auf der Basis der vorliegenden Daten nicht möglich.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Die Systemische Mastozytose (SM) ist eine seltene hämatologische Stammzellerkrankung [1]. Die WHO-Klassifikation 2022 unterscheidet die Subtypen indolente systemische Mastozytose (ISM), „Smoldering SM“</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(SSM), die neu definierte ‚Bone Marrow Mastocytosis‘ (BMM), aggressive systemische Mastozytose (ASM), systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) und die Mastzelleukämie (MCL) [2]. In der Literatur werden angesichts von Klinik und Verlauf ISM, BMM und SSM als non-AdvSM zusammengefasst und ASM, SM-AHN und MCL als AdvSM [3].</p> <p>Die SM ist eine heterogene Erkrankung [4-12]. Die genetische Grundlage der SM ist die <i>KIT</i> D816V Mutation, die sich bei >90% der Pat. findet. Pat. mit AdvSM leiden durch die Freisetzung von Mastzellmediatoren unter einer Vielzahl von belastenden Symptomen (z.B. Allergien, Nahrungsmittel- und Medikamentenunverträglichkeiten, Flushs, Hautbefall, Übelkeit, Diarrhö, Osteopenie/Osteoporose), und Organinfiltration/-dysfunktion als direkte Folge der Infiltration von Mastzellen und Zellen anderer, im Krankheitsprozess beteiligter Zellreihen (z.B. Monozyten, Eosinophile). Betroffen sind vor allem Knochenmark, Leber, Milz und Gastrointestinaltrakt. Die Erkrankung ist regelmäßig von einem mitunter ausgeprägten chronischen Müdigkeitssyndrom (Fatigue) begleitet. Durch verbesserte Diagnostik, erhöhte Aufmerksamkeit versorgender Ärzte (z.B. häufigere Tryptase-Bestimmung, Nachweis der <i>KIT</i> D816V Mutation z.B. im Rahmen von NGS-Diagnostik, Awareness bei Hämatopathologen) ist in den letzten Jahren eine zunehmende Zahl an Pat. mit AdvSM in Deutschland diagnostiziert worden.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>In der Erstlinientherapie der AdvSM ist nur der Multikinase-/KIT-Inhibitor Midostaurin zugelassen [13-16]. Midostaurin ist ein Multikinase-Inhibitor mit Aktivität gegen KIT (einschließlich KIT D816V). In einer Phase-II-Studie zeigte Midostaurin bei 89 auswertbaren Patientinnen und Patienten eine Gesamtansprechrates (engl. overall response rate, ORR) von 60 % nach modifizierten Valent-Kriterien (unabhängig von Subtyp, KIT-Mutationsstatus oder Vortherapie), während die ORR nach den strengeren IWG-MRT-ECNM-Kriterien bei 28 % lag. Die mediane Ansprechdauer betrug 24,1 Monate. Das mediane Gesamtüberleben (engl. overall survival, OS) lag insgesamt bei 28,7 Monaten, wobei es subtypspezifische Unterschiede gab (ASM: nicht erreicht; SM-AHN: 20,7 Monate; MCL: 9,4 Monate). Pat. mit Ansprechen hatten ein deutlich längeres OS als Nicht-Responder (44,4 vs. 15,4 Monate). Eine Reduktion der Knochenmarksmastzellinfiltration um ≥ 50 % wurde bei</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>57 %, eine Reduktion der Serumtryptase um ≥ 50 % bei 60 % beobachtet. Eine sekundäre AML trat bei 11 % der Behandelten auf. Die meisten Symptome besserten sich im Therapieverlauf signifikant. Hinsichtlich der Verträglichkeit waren die häufigsten nicht-hämatologischen Nebenwirkungen (alle Grade; Grad ≥ 3) Übelkeit (79 %; 6 %), Erbrechen (66 %; 6 %) und Diarrhö (54 %; 8 %); als insgesamt häufigste nicht-hämatologische Ereignisse wurden Fatigue (9 %) und Diarrhö (8 %) berichtet. Relevante hämatologische Toxizitäten traten insbesondere bei vorbestehenden Zytopenien auf. Neue oder sich verschlechternde Grad-3/4-Zytopenien umfassten Neutropenie (24 %), Anämie (41 %) und Thrombozytopenie (29 %) (13). In einer weiteren Phase-II-Studie (NCT00233454) mit 26 Patientinnen und Patienten wurde eine vergleichbare Wirksamkeit berichtet, mit einer ORR von 69 % nach modifizierten Valent-Kriterien und einem medianen OS von 40 Monaten. Wirkung und Nebenwirkungsprofil konnten in verschiedenen retrospektiven Studienergebnissen an Routinedaten bestätigt werden. Midostaurin stellt aufgrund der Zulassungslage weiterhin die Standardoption in der Erstlinie für AdvSM dar, wobei die Tiefe der Remission nach gängigen Kriterien begrenzt sein kann und vollständige Remissionen in den publizierten Datensätzen selten beschrieben wurden.</p> <p>In Einzelfällen werden/wurden in der Erstlinientherapie auch andere Therapieoptionen eingesetzt. Hierzu zählt das nicht zugelassene Purinanalogon Cladribin [16, 23]. Dazu zählt der Einsatz nach Versagen von Midostaurin und Avapritinib im Hinblick auf die Mastzellkomponente der Erkrankung, sofern keine relevante Progression der AHN vorliegt. Darüber hinaus kann Cladribin bei Patienten mit ausgeprägter Thrombozytopenie unter $50 \times 10^9/L$ (für die eine Behandlung mit einem KIT Inhibitor nicht in Frage kommt) und gleichzeitig hoher Mastzelllast als zytoreduktive Maßnahme („Debulking“) sinnvoll sein. Auch bei KIT D816V-negativen Patienten ohne WDSM-Phänotyp kann Cladribin in Betracht kommen. Schließlich kann Cladribin auch als möglicher Bestandteil intensiver Therapieansätze bei SM-AML eingesetzt werden.</p> <p>Für die Adressierung der AHN-Komponente stehen bei anderen myeloischen Neoplasien häufigere eingesetzte Substanzen zur Verfügung, wie hypomethylierenden Therapien (Azazytidin) oder Hydroxyurea. Die einzige kurative Therapieoption ist nach aktuellem Verständnis die allogene hämatopoetische Zelltransplantation [24, 25]. Imatinib ist bei der SM in keiner Linie zugelassen und wird nur in sehr seltenen Einzelfällen bei Patienten</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
<p>mit KIT D816V negativer SM oder der in der Regel KIT D816V negativen „well-differentiated SM (WDSM)“ eingesetzt.</p> <p>Gelegentlich werden/wurden in der Erstlinientherapie auch andere Therapieoptionen wie das nicht zugelassene Cladribin, sehr viel seltener Interferon-alpha und andere, bei myeloischen Neoplasien häufig eingesetzte Substanzen, z.B. Hydroxyurea eingesetzt. Bei diesen Pat. ist in der Zweitlinientherapie auch eine Therapie mit Midostaurin möglich.</p> <p>Imatinib ist bei der SM in keiner Linie zugelassen und wird nur in sehr seltenen Einzelfällen bei Patienten mit KIT D816V negativer SM oder der in der Regel KIT D816V negativen „well-differentiated SM (WDSM)“ eingesetzt.</p> <p>Avapritinib ist ein niedermolekularer Hemmstoff, der für eine präferentielle Bindung an die aktive Konformation von <i>KIT</i> und <i>PDGFRA</i> entwickelt wurde [17-22]. Ergebnisse der Zulassungsstudien mit Avapritinib bei Pat. mit systemischer Mastozytose sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Avapritinib bei der fortgeschrittenen SM (AdvSM)</p> <table border="1" data-bbox="165 986 1359 1270"> <thead> <tr> <th>Autor / Studie</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ³ (HR)⁴</th> <th>ÜL⁵</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PATHFINDER, Dossier</td> <td>-</td> <td>Avapritinib</td> <td>67</td> <td>66,7⁶</td> <td>48,0⁷</td> <td>60,0</td> </tr> <tr> <td>EXPLORER, Dossier</td> <td>-</td> <td>Avapritinib</td> <td>12</td> <td>66,7</td> <td>52,4</td> <td>52,4</td> </tr> <tr> <td>gepooled, Dossier</td> <td>-</td> <td>Avapritinib</td> <td>79</td> <td>66,7</td> <td>51,3</td> <td>60,0</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N – Anzahl Pat.; ² RR – Remissionsrate, in %; ³ PFÜ – progressionsfreies Überleben, in Monaten; ⁴ HR – Hazard Ratio; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Neue Therapie;</p>	Autor / Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR) ⁴	ÜL ⁵	PATHFINDER, Dossier	-	Avapritinib	67	66,7 ⁶	48,0 ⁷	60,0	EXPLORER, Dossier	-	Avapritinib	12	66,7	52,4	52,4	gepooled, Dossier	-	Avapritinib	79	66,7	51,3	60,0	
Autor / Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR) ⁴	ÜL ⁵																							
PATHFINDER, Dossier	-	Avapritinib	67	66,7 ⁶	48,0 ⁷	60,0																							
EXPLORER, Dossier	-	Avapritinib	12	66,7	52,4	52,4																							
gepooled, Dossier	-	Avapritinib	79	66,7	51,3	60,0																							

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Avapritinib wurde von der FDA im Juni 2021, von der EMA im März 2022 zugelassen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

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>Die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie ergibt einen falschen Eindruck:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Midostaurin ist der Standard in der gezielten Erstlinientherapie. Bei der rezidivierten / refraktären, systemischen Mastozytose (nach Midostaurin) ist Midostaurin nicht indiziert. • Cladribin ist bei der SM nicht zugelassen, wird aber weiterhin in speziellen Krankheitssituationen, z.B. bei hoher Krankheitslast in sequentieller Kombination mit Midostaurin oder Avapritinib, nach Versagen von Midostaurin oder Avapritinib, oder bei sehr fortgeschrittener Erkrankung als Teil einer intensiven Chemotherapie bei SM mit assoziierter akuter myeloischer Leukämie (AML) eingesetzt. • Imatinib ist bei der SM in keiner Linie zugelassen und wird nur in sehr seltenen Einzelfällen bei Patienten mit KIT D816V negativer SM oder der in der Regel KIT D816V negativen „well-differentiated SM (WDSM)“ eingesetzt. <p>Beim aktuellen Standard der Versorgung müsste Avapritinib gegen sich selbst verglichen werden.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

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. 2. Studien</p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung sind die Phase-I-Studie EXPLORER und die Phase-II-Studie PATHFINDER. Die meisten Pat. waren vorbehandelt, 83,5% mit Midostaurin. Die Verteilung der verschiedenen Subtypen der AdvSM innerhalb der Studien auf der Basis des Dossiers gliederte sich wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ASM 19,0 % - SM-AHN 60,8 % - MCL 20,3 % <p>Datenschnitt für PATHFINDER war der 13. 3. 2025, für EXPLORER der 10. 4. 2023.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert im Dossier keine Studien für einen direkten Vergleich von Avapritinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Er legt die beiden einarmigen Studien PATHFINDER und EXPLORER vor und gibt an, die Studie PATHFINDER zur Bewertung eines therapeutischen Zusatznutzens heranzuziehen. Einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie leitet der pharmazeutische Unternehmer nicht ab. Ergänzend stellt er Ergebnisse der einarmigen Studie EXPLORER sowie die gepoolten Ergebnisse aus den Studien PATHFINDER und EXPLORER dar.</p>
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit AdvSM. Sie war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudien. In der gepoolten Analyse lag die mediane Überlebenszeit bei 60 Monaten.</p>	<p>Studie PATHFINDER</p> <p>Bei der Studie PATHFINDER handelt es sich um eine offene, multizentrische, einarmige Phase-II-Studie mit Avapritinib zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten</p>

Stellungnehmer: DGHO

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. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Der Median des progressionsfreien Überlebens lag in der gepoolten Analyse bei 51,7 Monaten.</p>	<p>mit ASM, SM-AHN oder MCL gemäß den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Die Population wurde in 2 Kohorten unterteilt: Eine Kohorte mit Patientinnen und Patienten mit ASM oder SM-AHN ohne C-Findings und eine Kohorte mit Patientinnen und Patienten mit ASM oder SM-AHN und ≥ 1 C-Finding bzw. mit MCL unabhängig von C-Findings (jeweils gemäß modifizierten International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment and European Competence Network on Mastocytosis-Kriterien).</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrates. Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ergebnisse zum finalen Datenschnitt vom 13.03.2025 zu einer Teilpopulation der Patientinnen und Patienten (n = 67) vor, die eine systemische</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Ansprechrates</p> <p>Die Gesamtansprechrates liegen in den beiden Zulassungsstudien bei 66,7%.</p>	
	<p>4. 3. 2. 3. Sicherheit</p> <p>Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 83,5% der Pat. in den beiden Studien auf. Im Vordergrund stehen hämatologische Nebenwirkungen: Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie. Die häufigsten, nicht-hämatologischen Nebenwirkungen aller Schweregrade waren periphere Ödeme, periorbitale Ödeme, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Fatigue. Kognitive Störungen traten in der gepoolten Analyse bei 17,7% der Pat. auf, dazu gehörten Verwirrtheit und Gedächtnisstörungen. Kopfschmerzen traten bei 20,3% der Pat. auf. Ein subdurales Hämatom wurde bei 2 Pat. (2,5%) diagnostiziert.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

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. 4. Lebensqualität</p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden mittels des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des krankheitsspezifischen AdvSM SAF erhoben. Dabei zeigten sich Verbesserungen bei mehreren Symptomskalen einschl. Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Diarrhoe und finanzielle Schwierigkeiten.</p> <p>In der PATHFINDER-Studie berichteten die Pat. anhand des AdvSM SAF für fast alle Einzelsymptome, für die Haut-Domäne, die gastrointestinale Domäne und den Total Symptom Score (TSS) im Mittel eine anhaltende Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik.</p>	<p>Vortherapie sowie eine Avapritinib-Dosierung gemäß Fachinformation erhielten.</p> <p>Studie EXPLORER</p> <p>Die Studie EXPLORER ist eine offene, multizentrische, einarmige Phase-I-Studie mit Avapritinib zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose, bestehend aus einer Dosisescalationsphase (Teil 1) sowie einer Erweiterungsphase (Teil 2). Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit ASM, SM-AHN, MCL oder einem rezidierten oder refraktären myeloischen Malignom gemäß den Kriterien der WHO. Alle Patientinnen und Patienten (N = 86) erhielten Avapritinib.</p> <p>Primäre Endpunkte der Studie waren die maximal verträgliche Dosis, die empfohlene Phase-II-Dosis sowie Nebenwirkungen. Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p>

Stellungnehmer: DGHO

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>Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Daten zum finalen Datenschnitt vom 19.01.2023 zu einer Teilpopulation der Patientinnen und Patienten (n = 12) vor, die eine systemische Vorthherapie sowie eine Avapritinib-Dosierung gemäß Fachinformation erhielten.</p> <p>Fazit</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten einarmigen Studien PATHFINDER und EXPLORER erlauben keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zustutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen von Avapritinib zur Behandlung Erwachsener mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie ist somit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: DGHO

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. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist deskriptiv. Er fokussiert auf das Fehlen eines direkten Vergleichs und kommt zu dem Fazit, dass die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studien PATHFINDER und EXPLORER keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Der Bericht wurde ohne fachärztliche Expertise erstellt.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>5. Kombinationstherapie</p> <p>Avapritinib wird nicht in Kombination mit „neuen“ Arzneimitteln eingesetzt.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>6. Diskussion</p> <p>Die AdvSM ist eine heterogene Erkrankung. Eine der relevanten Pathomechanismen ist die Aktivierung des KIT-Rezeptors. Der hochselektive Tyrosinkinase-Inhibitor Avapritinib besetzt die ATP-Bindungsstelle.</p> <p>In den beiden nicht-randomisierten Zulassungsstudien EXPLORER und PATHFINDER führte Avapritinib bei Pat. mit AdvSM in den verschiedenen klinischen Manifestationen zu Ansprechraten von 60-70%.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

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><u>Studiendesign</u></p> <p>Die Zulassungsstudien sind nicht randomisiert. Das erschwert die Nutzenbewertung im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Vergleiche mit historischen Daten geben Hinweise/Anhaltspunkte für einen Vorteil, ersetzen aber die randomisierte Studie nicht. Eine solche ist allerdings jetzt, >3 Jahre nach Einsatz von Avapritinib in der Versorgung nicht mehr möglich.</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <p>Pat. mit einer AdvSM sind durch Krankheitssymptome durch die Mastzelldegranulation sowie durch die durch die Mastzellinfiltration bestehende Organdysfunktion sehr belastet. Deshalb ist ein entscheidender Endpunkt - neben den Ansprechraten und der potentiellen Verlängerung der progressionsfreien und des Gesamtüberlebenszeit - vor allem die Verbesserung der Lebensqualität. Im intraindividuellen Vergleich der Zulassungsstudien wurde dieser Endpunkt erreicht, und bestätigt die bisherigen, klinischen Erfahrungen.</p> <p><u>Vergleichende Real-World-/Komparativdaten (nicht randomisiert)</u></p> <p>Aufgrund der niedrigen Inzidenz und Prävalenz der AdvSM gibt es bislang und sicher auch zukünftig keine randomisiert kontrollierten Studien. Daher gewinnen komparative Analysen an Bedeutung. In einer vergleichenden Auswertung, die Patientinnen und Patienten aus Avapritinib-Studien (EXPLORER/PATHFINDER) mit einer externen Kohorte unter bester verfügbarer Therapie</p>	

Stellungnehmer: DGHO

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>(engl. best available therapy, BAT; überwiegend Midostaurin) verglichen, zeigten sich – nach Adjustierung mittels Gewichtung nach der inversen Wahrscheinlichkeit der Behandlung (engl. inverse probability of treatment weighting, IPTW) für prognostisch relevante Variablen (z. B. Alter, Geschlecht, Zytopenien, Serumtryptase, Vorbehandlungen) – überlegene Überlebens- und Behandlungsdauern zugunsten von Avapritinib sowohl in der Erstlinien-Analyse als auch in späteren Therapielinien. Diese Ergebnisse sind aufgrund des nicht-randomisierten Designs grundsätzlich mit methodischen Limitationen (Residualkonfounding, Kohortenunterschiede) zu interpretieren, liefern jedoch wichtige Hinweise auf klinische Effektstärken im Versorgungsalltag [21, 22].</p> <p><u>Sicherheit</u></p> <p>Die initial beobachteten intrakraniellen Blutungen waren mit der applizierten Dosis und niedrigen Thrombozytenwerten korreliert, unter $\leq 200\text{mg/Tag}$ und Meidung des Beginns oder der Fortsetzung der Therapie bei Thrombozyten $< 50 \times 10^9$ trat diese Nebenwirkung nur noch sehr selten (2%) auf.</p> <p>Avapritinib ist die Standardtherapie bei der AdvSM nach systemischer Vortherapie.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Akin C, Arock M, Carter MC, George TI, Valent P. Mastocytosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2025;11(1):30.
2. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-19.
3. Radia DH. How I diagnose and treat systemic mastocytosis with an associated hematologic neoplasm. *Blood*. 2025;145(16):1747-57.
4. Hoermann G, Sotlar K, Jawhar M, Kristensen T, Bachelot G, Nedoszytko B, et al. Standards of Genetic Testing in the Diagnosis and Prognostication of Systemic Mastocytosis in 2022: Recommendations of the EU-US Cooperative Group. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022.
5. Navarro-Navarro P, González-Tablas M, Pérez-Pons A, Sánchez-Muñoz L, Henriques A, Álvarez-Twose I, et al. Improved diagnostic screening and classification of clonal mast cell diseases by ultrasensitive KIT p.D816V detection. *Blood*. 2025.
6. Reiter A, George TI, Gotlib J. New developments in diagnosis, prognostication, and treatment of advanced systemic mastocytosis. *Blood*. 2020;135(16):1365-76.
7. Lübke J, Naumann N, Dangelo V, Fabarius A, Metzgeroth G, Horny HP, et al. Leukocytosis, Monocytosis, and Eosinophilia in Systemic Mastocytosis: Analysis of Phenotype, Genetics and Prognosis in 596 Patients From the GREM Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2025.
8. Lübke J, Schwaab J, Christen D, Elberink HO, Span B, Nidoszytko M, et al. Prognostic Impact of Organomegaly in Mastocytosis: An Analysis of the European Competence Network on Mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(2):581-90.e5.
9. Lübke J, Naumann N, Hoffmann O, Horny HP, Sotlar K, Rudelius M, et al. A clinical, morphological and molecular study of 70 patients with gastrointestinal involvement in systemic mastocytosis. *Sci Rep*. 2024;14(1):702.
10. Riffel P, Schwaab J, Lutz C, Naumann N, Metzgeroth G, Fabarius A, et al. An increased bone mineral density is an adverse prognostic factor in patients with systemic mastocytosis. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2020;146(4):945-51.
11. Lübke J, Schmid A, Christen D, Oude Elberink HNG, Span LFR, Nidoszytko M, et al. Serum chemistry profiling and prognostication in systemic mastocytosis: a registry-based study of the ECNM and GREM. *Blood advances*. 2024;8(11):2890-900.
12. Schwaab J, Cabral do OHN, Naumann N, Jawhar M, Weiß C, Metzgeroth G, et al. Importance of adequate diagnostic work-up for correct diagnosis of advanced systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020.
13. Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, Akin C, Sotlar K, Hermine O, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *The New England journal of medicine*. 2016;374(26):2530-41.

14. DeAngelo DJ, George TI, Linder A, Langford C, Perkins C, Ma J, et al. Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial. *Leukemia*. 2018;32(2):470-8.
15. Lübke J, Naumann N, Brand T, Steiner L, Repp R, Metzgeroth G, et al. Midostaurin in daily clinical practice of patients with advanced systemic mastocytosis. *British journal of haematology*. 2025;207(4):1388-96.
16. Lübke J, Schwaab J, Naumann N, Horny HP, Weiß C, Metzgeroth G, et al. Superior Efficacy of Midostaurin Over Cladribine in Advanced Systemic Mastocytosis: A Registry-Based Analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2022;40(16):1783-94.
17. Lübke J, Naumann N, Kluger S, Schwaab J, Metzgeroth G, Evans E, et al. Inhibitory effects of midostaurin and avapritinib on myeloid progenitors derived from patients with KIT D816V positive advanced systemic mastocytosis. *Leukemia*. 2019;33(5):1195-205.
18. DeAngelo DJ, Radia DH, George TI, Robinson WA, Quiery AT, Drummond MW, et al. Safety and efficacy of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: the phase 1 EXPLORER trial. *Nat Med*. 2021;27(12):2183-91.
19. Gotlib J, Reiter A, Radia DH, Álvarez-Twose I, Deininger MW, George TI, et al. Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: 4-year follow-up of the PATHFINDER study. *Blood advances*. 2026.
20. Gotlib J, Reiter A, Radia DH, Deininger MW, George TI, Panse J, et al. Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial. *Nat Med*. 2021;27(12):2192-9.
21. Reiter A, Gotlib J, Álvarez-Twose I, Radia DH, Lübke J, Bobbili PJ, et al. Avapritinib versus midostaurin or cladribine in advanced systemic mastocytosis: A retrospective real-world external control study. *Leukemia research*. 2025;157:107919.
22. Reiter A, Gotlib J, Álvarez-Twose I, Radia DH, Lübke J, Bobbili PJ, et al. Efficacy of avapritinib versus best available therapy in the treatment of advanced systemic mastocytosis. *Leukemia*. 2022;36(8):2108-20.
23. Lübke J, Naumann N, Metzgeroth G, Kreil S, Brand T, Horny HP, et al. Response and resistance to cladribine in patients with advanced systemic mastocytosis: a registry-based analysis. *Ann Hematol*. 2023;102(8):2077-85.
24. Lübke J, Christen D, Schwaab J, Kaiser A, Naumann N, Shoumariyeh K, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Advanced Systemic Mastocytosis: A retrospective analysis of the DRST and GREM registries. *Leukemia*. 2024;38(4):810-21.
25. McLornan DP, Czerw T, Damaj G, Ethell M, Gurnari C, Hernández-Boluda JC, et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for advanced systemic mastocytosis: Best practice recommendations on behalf of the EBMT Practice Harmonisation and Guidelines Committee. *Leukemia*. 2024;38(4):699-711.



D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

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

hier: Avapritinib (D-1262)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 9. März 2026

von 14:32 Uhr bis 14:56 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. Wörmann

Herr PD Dr. Panse

Herr Prof. Dr. Reiter

Frau Prof. Dr. Schwaab

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**:

Frau Phung

Herr Düttmann

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: 14:32 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Erneut herzlich willkommen zur zweiten Anhörung von Avapritinib, jetzt fortgeschrittene Mastozytose. Wir haben hier die Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Grenze.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Januar 2026. Wir haben Stellungnahmen von Blueprint Medicines GmbH, der DGHO, GlaxoSmithKline, Sanofi-Aventis Deutschland, vom BPI und dem vfa erhalten.

Ich muss wieder die Anwesenheit feststellen, da wir auch hier 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. Wörmann und Herr PD Dr. Panse, Herr Professor Dr. Reiter und Frau Professor Dr. Schwaab, für Sanofi-Aventis Deutschland Frau Phung und Herr Düttmann, 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 pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU? – Frau Silies, bitte.

Frau Dr. Silies (Blueprint Medicines): Vielen Dank für die freundliche Begrüßung und die freundlichen Worte, Herr Vorsitzender. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Jetzt geht es, wie Sie gehört haben, um das Orphan Drug Avapritinib, mit Handelsnamen Ayvakyt, in der Behandlung der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie. Es handelt sich hierbei um eine Indikationserweiterung, die von der EMA am 24. März 2022 zugelassen wurde, also circa anderthalb Jahre vor ISM, und vom G-BA mit einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen am 15. September 2022 bewertet wurde.

Bevor ich weitermache, stelle ich mich kurz vor und bitte meine beiden Kolleginnen, wenn Sie erlauben, Herr Professor Hecken, sich ebenfalls vorzustellen. Mein Name ist Hedwig Silies. Ich bin Mitglied der Geschäftsführung bei Blueprint Medicines, seit Juli letzten Jahres ein Unternehmen der Sanofi Gruppe, und leite den Bereich Marktzugang.

Frau Dr. Haeger (Blueprint Medicines): Mein Name ist Michaela Haeger, und ich leite als Medizinische Direktorin die Abteilung Medical Affairs bei Blueprint Medicines in Deutschland.

Frau Dr. Spiessl (Blueprint Medicines): Mein Name ist Susanne Spiessl, ich bin die Geschäftsführerin von Blueprint Medicines Deutschland.

Frau Dr. Silies (Blueprint Medicines): Vielen Dank Euch beiden. – Im Folgenden gehe ich kurz auf die Erkrankung der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose, auf die Diagnose- und Behandlungsoptionen und auf Avapritinib als mittlerweile etablierte Therapieoption ein. Zur fortgeschrittenen systemischen Mastozytose, auch Advanced SM genannt, gehören nach WHO-Klassifizierung folgende drei Subtypen: die aggressive systemische Mastozytose, ASM, die systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie, SM-AHN, und die Mastzelleukämie, MCL.

Die Erkrankung ist selten und lebensbedrohlich. Steht Patienten mit Advanced SM keine wirksame, spezifische Therapie zur Verfügung, kommt es aufgrund der Schwere der Erkrankung und der ausgeprägten Symptome innerhalb kurzer Zeit zum Tod. Je nach Advanced SM-Typ liegt die mediane Überlebenszeit der Patienten zwischen nur wenigen Monaten bis zu etwa vier Jahren. In etwa 95 Prozent der Fälle liegt eine spezifische KIT-D816-Mutation vor.

Generell ist die Advanced SM als eine pathologische Anhäufung von Mastzellen in verschiedenen Organen charakterisiert. Sie wandern in die umliegenden Organe, es kommt zu Organschäden und dann zu Organdysfunktionen. Es führt zum Auftreten schwerwiegender Symptome und damit einhergehend zur deutlichen Einschränkung der Lebensqualität. Zu den Hauptsymptomen der Advanced SM zählen unter anderem Zytopenien, Milz- und Leberschäden, gastrointestinale Beschwerden und Knochenveränderungen wie Osteolysen bis hin zu Knochenbrüchen. Durch die Freisetzung von Mastzellbotenstoffen treten zusätzlich unter anderem Juckreiz, Nesselsucht, Übelkeit und auch lebensbedrohliche anaphylaktische Ereignisse auf.

Die Diagnosestellung der Advanced SM erfolgt aufgrund des sehr diffusen Erscheinungsbildes der Erkrankung oft verzögert. Es kann dauern, bis der Patient weiß, was er hat. Die aktuell vorhandenen Therapieoptionen zur Behandlung von Patienten mit Advanced SM sind stark limitiert. Es gibt derzeit neben Avapritinib nur ein weiteres zugelassenes Medikament, das als Multikinase-Inhibitor auch eine Aktivität gegen die KIT-D816V-Mutation zeigt. Somit war oder ist der therapeutische Bedarf an hochselektiv, auf die KIT-D816V-zielgerichtete Therapieoption vor Einführung von Avapritinib sehr groß, insbesondere bei Nichtansprechen bzw. nicht nachhaltigem Ansprechen oder aus Gründen der Unverträglichkeit.

Mit Avapritinib steht seit April 2022 erstmals eine hochselektive, auf diese spezifische Mutation zielgerichtete, spezifisch wirksame Therapie zur Verfügung, die den hohen therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet decken kann. Die Daten aus der PATHFINDER-Studie, die die Basis der Zulassung von Avapritinib sind, belegen, dass Avapritinib wirkt. Das Gesamtüberleben unter der Therapie von Avapritinib ist deutlich besser. Nach mehr als vier Jahren Beobachtungszeit zum Zeitpunkt des letzten finalen Datenschnitts verbessert sich das Gesamtüberleben bei zwei Drittel der Patienten deutlich. Das heißt, die Patienten, die mit Avapritinib therapiert werden, leben im Durchschnitt deutlich länger. Das mediane OS liegt bei 60 Monaten. Man kann hier von einem dramatischen Effekt sprechen.

Patienten sprechen gut auf die Therapie mit Avapritinib an. Die hohe Gesamtansprechrate von circa zwei Dritteln der Patienten, das schnelle Ansprechen in nur knapp zwei Monaten, das langanhaltende Ansprechen zeigen, dass Avapritinib wirksam ist. Die krankmachenden mutierten Mastzellen werden weniger, die krankheitsbedingten, oft schwerwiegenden Symptome werden mit Avapritinib reduziert. Die Lebensqualität der Patienten wird damit unter Therapie mit Avapritinib verbessert.

Es konnte beispielsweise gezeigt werden, dass bei etwa zwei von drei Patienten eine Verringerung des Milzvolumens eingetreten ist. Das heißt, die damit verbundenen Schmerzen und Einschränkungen waren deutlich verringert. Die Patienten berichteten unter Behandlung mit Avapritinib im Studienverlauf eine Verbesserung des globalen Gesundheitszustands. Das heißt, Avapritinib ist in der Lage, das Leiden dieser Patienten zu lindern. Das Sicherheitsprofil ist unter Berücksichtigung der Gesamtsituation gut handhabbar.

Zusammenfassend bietet Avapritinib mit der Einnahme von einer Filmtablette pro Tag eine zielgerichtete hochwirksame Therapieoption nach vorangegangener systemischer Therapie für Patienten mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose mit deutlicher Verbesserung der Mortalität, deutlicher Verbesserung der Morbidität, deutlicher Verbesserung der Lebensqualität und einem dramatischen Effekt.

Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Damit beende ich meine Ausführungen, bedanke mich für Ihr Zuhören und freue mich auf eine angeregte Diskussion. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Silies, für diese Einführung. – Ich beginne wieder mit den Klinikern. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme kurz und knapp, dass nach dem aktuellen Stand der Versorgung Avapritinib mit sich selber verglichen werden müsste, weil es keinen adäquaten anderen Versorgungsstandard gäbe. Deshalb ist die Frage

ähnlich, aber ein wenig schärfer als eben, weil hier offensichtlich noch weniger Optionen zur Verfügung stehen: Könnten Sie näher erläutern, was Sie tun würden, wenn es Avapritinib nicht gäbe? Was machen wir dann mit den Patienten mit der AdvSM? Wer möchte antworten? – Frau Professor Schwaab, bitte.

Frau Prof. Dr. Schwaab (DGHO): Die Heterogenität bei diesem fortgeschrittenen Krankheitsbild macht die Antwort komplexer und ist praktisch so eindeutig nicht möglich. Die SM-AHN ist die Mastrozytose mit assoziierter weiterer hämatologischer Erkrankung. Für viele dieser Patienten ist es notwendig, in eine allogene Transplantation zu gehen, um in einer Heilung zu resultieren. Gleichzeitig ist die Remission vor der Transplantation bei allen hämatologischen Erkrankungen in der Regel das erklärte Ziel, um einen besseren Erfolg zu bekommen.

Wir haben früher in Ermangelung besserer Alternativen die Patienten in die Transplantation geschickt, auch ohne eine gute Remission. Aber à la longue ist für das Outcome wahrscheinlich, und das geben die ersten Daten schon her, die wir deutschlandweit erhoben haben, die tiefere Remission für ein besseres Outcome nach der Transplantation notwendig. Wenn man nur für das Bild der SM-AHN spricht, so ist, wenn man das nicht zur Verfügung hätte, die Fortführung von Midostaurin und der Gang in die Transplantation ohne die Remission mit Sicherheit weniger häufig realisierbar und mit einer größeren Relapse Rate assoziiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Schwaab. – Gibt es Ergänzungen? – Herr Professor Reiter, bitte.

Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO): Ich möchte für diejenigen, die schon bei der vorherigen Sitzung dabei waren, ergänzen wollen: Bei der indolenten Mastrozytose handelt es sich um eine Mastzellerkrankung, die hochsymptomatisch ist, aber mit der der Patient unter Umständen viele Jahre oder auch Jahrzehnte leben kann.

Die fortgeschrittene Mastrozytose ist eine Leukämie im weitesten Sinne. Diese Leukämie hat im Schnitt im Median eine Lebenserwartung über alle Patienten von drei bis vier Jahren. Es gibt aber Subtypen wie zum Beispiel die Mastzellleukämie, die nur ein medianes Überleben von einem Jahr hat. Wenn diese Patienten früher zu uns gekommen sind, dann gab es letztendlich insbesondere für Mastzellleukämie oder auch für diese SM-AHN verschiedenste Formen der Chemotherapie, bei der Mastzellleukämie durchaus auch Chemotherapie wie bei akuten Leukämien, also wie bei AML oder ALL.

Das Problem ist allerdings, dass das mediane Alter der Patienten mit fortgeschrittener SM jenseits des 70. Lebensjahres liegt. Da gab es aufgrund von Komorbidität viele Patienten, denen wir keine intensive Chemotherapie geben konnten. Die haben zum Beispiel, um das wieder aufzugreifen, durchaus eine Chemotherapie mit Cladribin plus/minus einer anderen Substanz im nicht zugelassenen Bereich erhalten. Das hat sich mit der Zulassung von Midostaurin als Firstlinetherapie geändert, dass wir erstmals nach vielen Jahren der verschiedensten und meist nicht wirklich gut ansprechenden Chemotherapien Midostaurin gegeben haben. Dann ist Avapritinib in den USA in der First- und Secondline-Therapie zugelassen worden, in Europa zumindest Secondline-Therapie, also nach welcher Vorbehandlung auch immer, auch bei der fortgeschrittenen systemischen Mastrozytose.

Um konkret Ihre Frage zu beantworten: ganz früher Chemotherapie, mitunter intensive Chemotherapie, dann Midostaurin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Reiter. – Gibt es Fragen? – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Nachfrage zu dem, was eben auf die Frage von Professor Hecken diskutiert wurde. Herr Reiter, Sie haben gesagt, heute haben wir Midostaurin. Wir haben Midostaurin in der Firstline, und da haben wir auch die Zulassung. Da ist es Standard, so habe ich Sie verstanden. Es wurde auch als zVT-Option bestimmt, weil, wie Sie richtig gesagt

haben, die Zulassung von Avapritinib nach einer systemischen Therapie erfolgt ist, weil nicht gesagt wurde, es wurde nach Midostaurin – – Wenn es dann die Situation gibt, dass wir unter Midostaurin ein Rezidiv haben, oder etwas refraktär ist, ist Midostaurin, soweit ich Sie verstanden habe, keine Option mehr, wenn man Avapritinib nicht hätte. Man würde nicht erneut – – Man würde keine Retherapie machen. Das ist doch richtig?

Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO): Entschuldigung, ich weiß nicht hundertprozentig, ob ich Ihre Frage verstanden habe. Haben Sie mich gefragt, was wir früher gemacht hätten, wenn Patienten Midostaurin-refraktär oder resistent sind und wir kein Avapritinib hätten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ja, genau, das wollte ich wissen. Wir haben hier die Situation, dass wir die Zulassung nach einer systemischen Therapie haben, und das dürfte heutzutage in der Regel Midostaurin gewesen sein.

Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO): Midostaurin nach Midostaurin – es tut mir leid, ich verstehe es nicht. Wenn wir früher zuerst Cladribin versucht haben, und wir hatten noch kein Avapritinib, dann hätten wir tatsächlich auch Midostaurin gegeben. Midostaurin wurde auch in der Zweitlinientherapie eingesetzt. Wenn Patienten unter Midostaurin entweder nicht angesprochen haben, ein Rezidiv hatten oder das nicht vertragen hätten, dann hätten wir, bevor es das Midostaurin gegeben hat, letztendlich auf konventionelle Chemotherapie zurückgreifen müssen.

Ich möchte aber noch einmal daran erinnern, was ich vorhin sagte, dass wir es mit älteren Patienten zu tun haben. Da sind einfache Dinge wie intensive Chemotherapie und Transplantation einfach gesagt. Im Endeffekt können nur etwa 10 Prozent der Patienten, wenn überhaupt, wahrscheinlich nur 5 Prozent der Patienten, transplantiert werden. Patienten müssen, wie Frau Schwaab sagte, vor Transplantation gut drauf sein, die müssen jung genug sein, die brauchen Spender, die brauchen eine Remission. Die Transplantation ist eine schöne, tolle Option, aber leider nur bei wenigen Patienten möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Reiter. – Ich habe dazu Frau Schwaab und Herrn Panse. Frau Schwaab, bitte.

Frau Prof. Dr. Schwaab (DGHO): Ich habe das Beispiel der SM-AHN gebracht, um zu verdeutlichen, wenn es nichts anderes gibt als Midostaurin, dann macht man damit in Ermangelung von etwas anderem weiter und kommt damit aber nicht an das erklärte Ziel. Was manchmal bei den Patienten, die trotzdem ein Fortschreiten der Erkrankung haben, noch gegeben ist, muss man fairerweise sagen, ist, dass Symptome noch einigermaßen unter Midostaurin kontrolliert sind, die Erkrankung aber trotzdem fortschreitet, weshalb es bisweilen eine Option war, trotzdem weiterzumachen, weil die Patienten klinisch davon profitiert haben. Aber das ist auch nur eine Zeit lang so möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schwaab. – Herr Panse, bitte.

Herr PD Dr. Panse (DGHO): Um die Frage ganz klar zu beantworten, die Sie gerade gestellt hatten, Frau Müller: Wir haben auch einen signifikanten Anteil an Patienten verloren, weil wir in der Tat nichts mehr hatten, was wir den Patientinnen und Patienten geben konnten. Das ist eine ganz andere Patientengruppe als die vorhin diskutierte indolente systemische Mastozytose-Patientengruppe. Das sind alte, fragile Patienten, bei denen wir uns zum Teil gewagt haben, sie mit Cladribin zu behandeln. Wenn wir das geschafft haben, hat das oft nicht lange angehalten. Dann haben sie Midostaurin bekommen. Wenn es da zum Versagen gekommen ist, dann haben wir uns in unserem Köcher umgeschaut und überlegt, was wir noch machen können. Aber wir haben einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten verloren. Die Transplantation, die man aus Verzweiflung gemacht hat, ist in der Regel schiefgegangen. Es gab keine Alternative.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Panse. – Frau Müller, die Frage ist, glaube ich, beantwortet?

Frau Dr. Müller: Ja, das wollte ich wissen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Gibt es weitere Fragen? Ich sehe keine mehr. Dann ging es jetzt schneller. Ich weiß nicht, ob es viel zusammenzufassen gibt, aber ich frage trotzdem in Richtung des pharmazeutischen Unternehmers: Wollen Sie etwas sagen? – Frau Dr. Spiessl, bitte.

Frau Dr. Spiessl (Blueprint Medicines): Gerne möchte ich kurz zusammenfassen. Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Sehr geehrte Damen und Herren! Wir haben gehört, dass die fortgeschrittene systemische Mastozytose sehr selten vorkommt. In Deutschland gehen wir von aktuell nur sehr wenigen Patienten aus, die an der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose leiden. Sie ist lebensbedrohlich und führt unbehandelt innerhalb kurzer Zeit zum Tod. Aktuell sind die Therapieoptionen stark limitiert. Der medizinische Bedarf ist daher sehr hoch.

Mit Avapritinib gibt es nach systemischer Therapie eine mittlerweile etablierte Therapieoption zur Behandlung dieser Patienten, die eine hohe Gesamtansprechrates aufweist und die die Patienten im Durchschnitt länger leben lässt, sodass wir hier von einem dramatischen Effekt sprechen können. Unter Avapritinib-Behandlung zeigt sich eine deutliche Verbesserung der krankheitsbedingten Symptomatik, des allgemeinen Gesundheitszustands und damit einhergehend der Lebensqualität der Patienten. Das Sicherheitsprofil ist unter Berücksichtigung der Gesamtsituation gut handhabbar.

Zusammenfassend bietet Avapritinib mit der Einnahme von nur einer Filmtablette pro Tag eine zielgerichtete, hochwirksame Therapieoption, auch nach vorangegangener systematischer Therapie für Patienten mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose mit deutlicher Verbesserung der Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. – Ich danke Ihnen für die gute Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an Herrn Panse, Herrn Reiter und Frau Schwaab, die uns jetzt verlassen. Bei der nächsten Anhörung sind meines Wissens nur Herr Professor Wörmann und Herr Professor Bauer dabei. Da geht es um die gastrointestinalen Stromatumoren. Wir beginnen mit dieser Anhörung in fünf Minuten. Der pU bleibt in alter Besetzung. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung und denjenigen, die uns jetzt verlassen, schönen Tag. Ganz herzlichen Dank.

Schluss der Anhörung: 14:56 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-079 Avapritinib

Stand: Mai 2025

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

Avapritinib

[zur Behandlung der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose]

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

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

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

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

- 15. Dinatriumcromoglycat (DNCG)-haltige Arzneimittel (oral) nur zur symptomatischen Behandlung der systemischen Mastozytose

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

- Midostaurin: Beschluss vom 02.05.2024

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	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> AYVAKYT ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie indiziert.
Midostaurin L01EX10 Rydapt	Rydapt wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL).

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorgang: 2025-B-079 Avapritinib

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 22. April 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.....	12
Referenzen	14

Abkürzungsverzeichnis

AdvSM-	Advanced Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form
SAF	
ASM	Aggressive systemic mastocytosis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECNM	European Competence Network on Mastocytosis
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HCT	Hematopoietic stem cell transplantation
HR	Hazard Ratio
ICB	intracranial bleeding
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISM	Indolent systemic mastocytosis
ISM	indolente SM
IWG-MRT	International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MCL	Mast cell leukemia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SM	Systemic mastocytosis
SM-AHN	Systemic mastocytosis with an associated hematologic neoplasm
SSM	Smoldering systemic mastocytosis
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung erwachsener Personen mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL).

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 Mastozytose 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 02.04.2025 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 89 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. 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, wurde insgesamt 1 Referenz eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenz.

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

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2025 [1].

Systemic Mastocytosis, Version 1.2025

Zielsetzung/Fragestellung

The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Systemic Mastocytosis provide recommendations for the diagnosis and comprehensive care of patients with SM. Management of CM is not included in these guidelines.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz zu Empfehlungen für die indolente systemische Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft teilweise zu (vgl. *Recherche/Suchzeitraum*)
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft teilweise zu (Referenzen nicht immer eindeutig den Empfehlungen bzw. nur über Hintergrundtext zuzuordnen);
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft nicht zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- an electronic search of the PubMed database was performed to obtain key literature in Systemic Mastocytosis published since the previous Guidelines update using the following search term: systemic mastocytosis. The PubMed database was chosen as it remains the most widely used resource for medical literature and indexes peer-reviewed biomedical literature.
- Suchzeitraum und kritische Bewertung: Keine Informationen

LoE/GoR:

- NCCN Categories of Evidence and Consensus: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence (≥ 1 randomized phase 3 trials or high-quality, robust meta-analyses), there is uniform NCCN consensus ($\geq 85\%$ support of the Panel) that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus ($\geq 85\%$ support of the Panel) that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus ($\geq 50\%$, but $< 85\%$ support of the Panel) that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

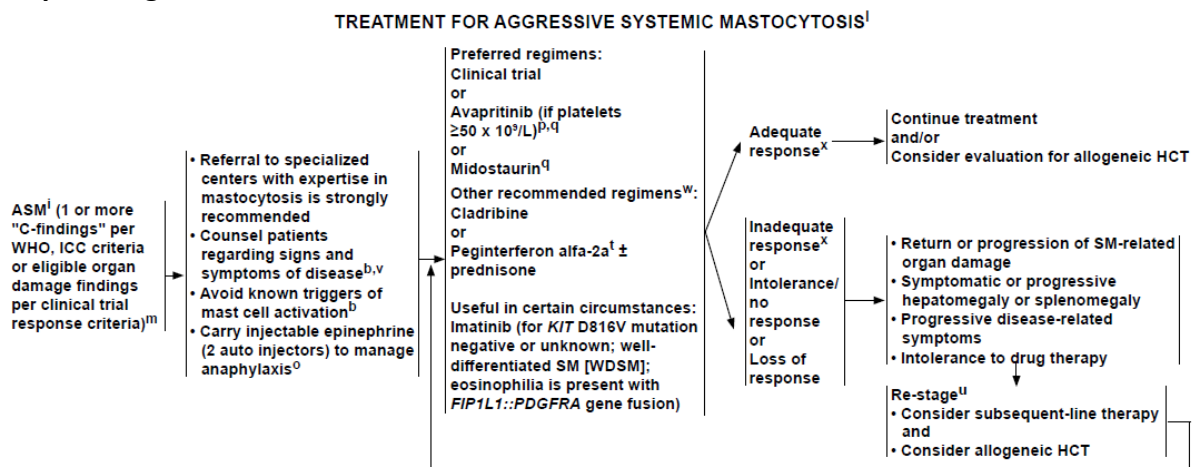
NCCN Categories of Preference	
Preferred intervention	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
Other recommended intervention	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
Useful in certain circumstances	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

All recommendations are considered appropriate.

Sonstige methodische Hinweise

- Der Diskussionsteil der NCCN-Leitlinie befindet sich in einem Aktualisierungsprozess. Die letzte Diskussions-Version ist vom 24.04.2024.

Empfehlungen



^p Avapritinib is not recommended for the treatment of patients with platelet counts of less than $50 \times 10^9/L$.

^q Refer to the package insert for the full prescribing information, dose modifications, and monitoring for adverse reactions: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.

^r In the event that peginterferon alfa-2a is unavailable, the use of other available pegylated interferons (eg, ropinterferon alfa-2b-njft) is appropriate.

^u Bone marrow aspirate and biopsy, serum tryptase level, and additional staging studies should be performed as clinically indicated (if supported by increased symptoms and signs of progression). See [Discussion](#).

^v Taylor F, et al. Leuk Res 2021;108:106606.

^w For patients with advanced SM, cladribine may be useful when rapid debulking of disease is required whereas peginterferon alfa-2a, which has a cytostatic mechanism of action, may be more suitable for patients with slowly progressive disease without the need for rapid cytoreduction.

^x See organ damage assessment and response criteria ([SM-G](#)). Clinical benefit may not reach the threshold of the clinical trial response criteria.

^b Patients should be counseled about the signs/symptoms and potential triggers of mast cell activation ([SM-J](#)). Multidisciplinary collaboration with subspecialists (eg, anesthesia for procedures/surgery; high-risk obstetrics for pregnancy) is recommended ([SM-L](#)).

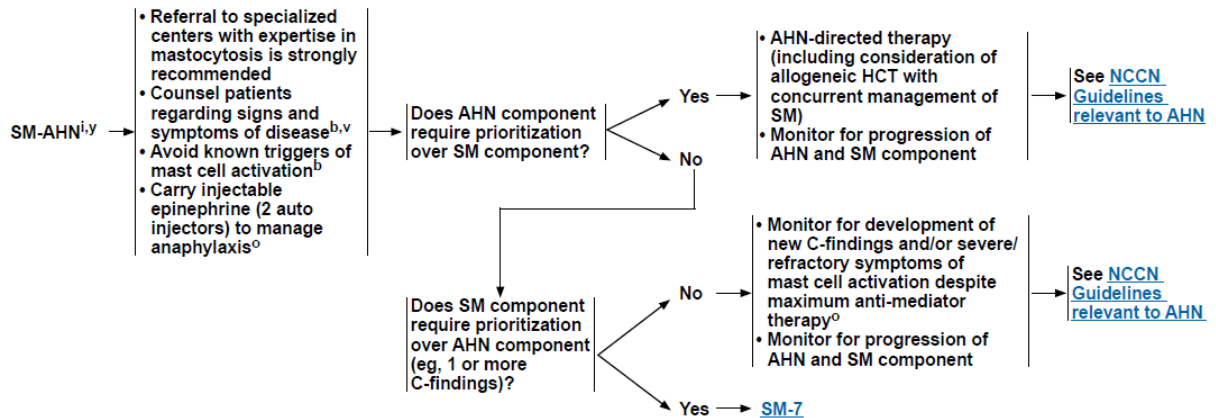
¹ [Diagnostic Criteria for the Variants of Systemic Mastocytosis \(SM-D\)](#).

² [Adverse Prognostic Variables and Risk Stratification in Systemic Mastocytosis \(SM-I\)](#).

^m IWG-MRT-ECNM and modified IWG-MRT-ECNM criteria are used to establish eligible organ damage findings for clinical trial enrollment and to adjudicate response to therapy. The proposed ECNM-AIM response criteria use the same organ damage to assess response ([SM-G](#)). B- and C-findings are used for the diagnosis of the WHO subtype of SM ([SM-D](#), [SM-E](#), [SM-F](#)).

^o See [SM-K](#) for anti-mediator drug therapy approaches for mast cell activation symptoms.

TREATMENT FOR SYSTEMIC MASTOCYTOSIS WITH AN ASSOCIATED HEMATOLOGIC NEOPLASM¹



^b Patients should be counseled about the signs/symptoms and potential triggers of mast cell activation (SM-J). Multidisciplinary collaboration with subspecialists (eg, anesthesia for procedures/surgery; high-risk obstetrics for pregnancy) is recommended (SM-L).

ⁱ Diagnostic Criteria for the Variants of Systemic Mastocytosis (SM-D).

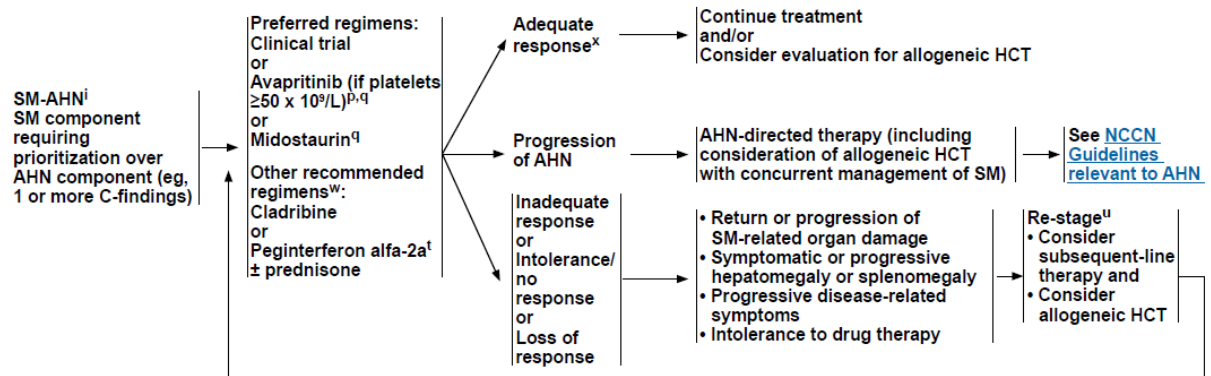
^j Adverse Prognostic Variables and Risk Stratification in Systemic Mastocytosis (SM-I).

^o See SM-K for anti-mediator drug therapy approaches for mast cell activation symptoms.

^v Taylor F, et al. Leuk Res 2021;108:106606.

^y These algorithms refer to SM-AHN with myeloid neoplasms, which comprise the majority of cases.

TREATMENT FOR SYSTEMIC MASTOCYTOSIS WITH AN ASSOCIATED HEMATOLOGIC NEOPLASM¹



ⁱ Diagnostic Criteria for the Variants of Systemic Mastocytosis (SM-D).

^j Adverse Prognostic Variables and Risk Stratification in Systemic Mastocytosis (SM-I).

^p Avapritinib is not recommended for the treatment of patients with platelet counts of less than 50 X 10⁹/L.

^q Refer to the package insert for the full prescribing information, dose modifications, and monitoring for adverse reactions: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.

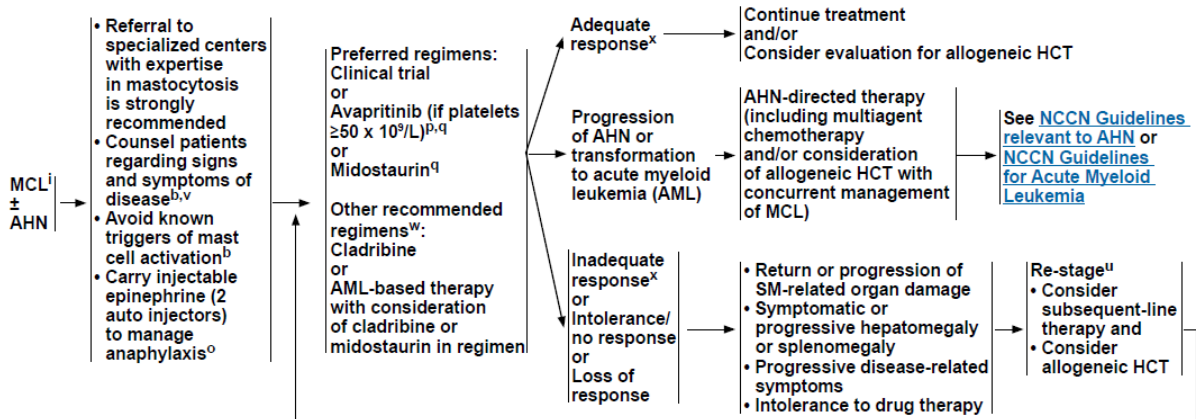
^t In the event that peginterferon alfa-2a is unavailable, the use of other available pegylated interferons (eg, ropeginterferon alfa-2b-njft) is appropriate.

^u Bone marrow aspirate and biopsy, serum tryptase level, and additional staging studies should be performed as clinically indicated (if supported by increased symptoms and signs of progression). See Discussion.

^w For patients with advanced SM, cladribine may be useful when rapid debulking of disease is required whereas peginterferon alfa-2a, which has a cytostatic mechanism of action, may be more suitable for patients with slowly progressive disease without the need for rapid cytoreduction.

^x See organ damage assessment and response criteria (SM-G). Clinical benefit may not reach the threshold of the clinical trial response criteria.

TREATMENT FOR MAST CELL LEUKEMIA ± ASSOCIATED HEMATOLOGIC NEOPLASM^{1,2}



^b Patients should be counseled about the signs/symptoms and potential triggers of mast cell activation (SM-J). Multidisciplinary collaboration with subspecialists (eg, anesthesia for procedures/surgery; high-risk obstetrics for pregnancy) is recommended (SM-L).

ⁱ Diagnostic Criteria for the Variants of Systemic Mastocytosis (SM-D).

^j Adverse Prognostic Variables and Risk Stratification in Systemic Mastocytosis (SM-I).

^o See SM-K for anti-mediator drug therapy approaches for mast cell activation symptoms.

^p Avapritinib is not recommended for the treatment of patients with platelet counts of less than 50 X 10⁹/L.

^q Refer to the package insert for the full prescribing information, dose modifications, and monitoring for adverse reactions: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.

^u Bone marrow aspirate and biopsy, serum tryptase level, and additional staging studies should be performed as clinically indicated (if supported by increased symptoms and signs of progression). See Discussion.

^v Taylor F, et al. Leuk Res 2021;108:106606.

^x See organ damage assessment and response criteria (SM-G). Clinical benefit may not reach the threshold of the clinical trial response criteria.

^z Patients with chronic MCL have no organ damage. However, treatment should be considered given the poor prognosis of MCL.

Treatment Recommendations

Potential cytoreductive options for advanced SM include avapritinib, midostaurin, cladribine, or peginterferon alfa-2a. Peginterferon alfa-2a is an option for ASM and SM-AHN (when the SM component requires prioritization over the AHN component) but is not recommended for MCL with or without an AHN. In patients with SM-AHN, an initial assessment is undertaken to determine whether the SM component or the AHN component requires prioritization.

Cytoreductive Therapy

Enrollment in a clinical trial, avapritinib (if platelet counts are $\geq 50 \times 10^9/L$),^{39,40} and midostaurin^{38,176,177} are preferred regimens and cladribine¹⁶⁹⁻¹⁷¹ and peginterferon alfa-2a (\pm prednisone)¹⁷²⁻¹⁷⁵ are other recommended regimens for patients with ASM, SM-AHN (when the SM component requires prioritization over the AHN component), and MCL (with or without an AHN) (except for peginterferon alfa-2a \pm prednisone). Imatinib is included as a useful in certain circumstances treatment option for the rare patients with ASM (for KIT D816V mutation negative after testing with a high-sensitivity assay or unknown, WDSM, or if eosinophilia is present with FIP1L1::PDGFRA gene fusion, which operationally redefines the patients as having a myeloid/lymphoid neoplasm with eosinophilia and tyrosine kinase gene fusions as defined by the WHO and ICC).^{21,178-184}

• Avapritinib

Avapritinib, a potent and selective inhibitor of KIT D816V, has demonstrated activity in patients with ISM and advanced SM^{40,168} and is FDA-approved for the treatment of adult patients with ISM and advanced SM, including ASM, SM-AHN, and MCL.

Advanced SM

Data from the phase I EXPLORER trial, which consisted of 53 evaluable patients with advanced SM (ASM, n = 3; SM-AHN, n = 37; MCL, n = 13) treated with a dose of 30 to 400 mg once daily (dose escalation and expansion stages), revealed an overall response rate (ORR) of 75% (95% CI, 62%–86%) (100% [95% CI, 29%–100%] for ASM, 76% [95% CI, 59%–88%] for SM-AHN, and 69% [95% CI, 39%–91%] for MCL), per the miWGMR- ECNM response criteria.³⁹ Ninety-two percent, 80%, and 99% of patients reported a 50% or greater decrease from baseline in bone marrow mast cells, KIT D816V variant allele fraction, and serum tryptase, respectively. A decrease of 35% or greater in spleen volume from baseline was obtained in 82% of patients. Across all patients (n = 86), the most common grade 3 and above non-hematologic adverse events were fatigue (9%) and vomiting (5%) while the most common grade 3 and above nonhematologic adverse events were thrombocytopenia (34%), anemia (30%), and neutropenia (15%). There were nine cases of intracranial bleeding (ICB) in patients with advanced SM (13% of 69 patients in the advanced SM safety population), seven of which were associated with antecedent severe thrombocytopenia.

A pre-specified interim analysis of the phase II PATHFINDER trial, which comprised 32 evaluable patients with advanced SM (ASM, n = 2; SMAHN, n = 26; MCL, n = 4) treated with avapritinib at a starting dose of 200 mg once daily, reported an ORR of 75% (95% CI, 57%–89%), as assessed by the miWG-MRT-ECNM response criteria.⁴⁰ The ORR was 100% (95% CI, 16%–100%), 81% (95% CI, 61%–93%), and 25% (1%–81%) in patients with ASM, SM-AHN, and MCL, respectively. The safety population (n = 62) was used to assess secondary endpoints. Patients experienced reductions in objective measures of mast cell disease burden. The percentages of patients who achieved a 50% or greater decrease from baseline in bone marrow mast cells, KIT D816V variant allele fraction, and serum tryptase were 88%, 60%, and 93%, respectively. A decrease of 35% or greater in spleen volume from baseline was obtained in 66% of patients. An amelioration in patient-reported symptoms, as assessed by the AdvSM-SAF total symptom score, was also reported (P < .001). The most common grade 3 or above hematologic adverse events were neutropenia, thrombocytopenia, and anemia, and occurred in 24%, 16%, and 16% of patients, respectively. The most common grade 3 or above nonhematologic adverse events were increased blood ALP (5%), peripheral edema (3%), periorbital edema (3%), and fatigue (3%). The study reported one instance (1.6%) of ICB in a patient with severe thrombocytopenia at baseline. As patients with severe thrombocytopenia at baseline had an increased risk of ICB, the study protocols for both the EXPLORER and PATHFINDER trials were amended to exclude patients with platelet counts <50 x 10⁹/L as part of the mitigation strategies to reduce ICB.^{39,40}

Comparison between avapritinib and best available therapy was performed in one retrospective study that pooled data from a multi-center study whereby patients with advanced SM were treated with best available therapy and data from the EXPLORER and PATHFINDER trials.¹⁸⁵ Median OS was significantly improved in patients treated with avapritinib (49.0 months [95% CI, 46.9 months–not estimable] vs. 26.8 months [95% CI, 18.2–39.7 months]; adjusted hazard ratio [HR], 0.48; 95% CI, 0.29–0.79; P = .004). Data further demonstrated that avapritinib treatment was associated with improved OS compared to midostaurin (HR, 0.59; 95% CI, 0.36–0.97; P < .001) and cladribine (HR, 0.32; 95% CI, 0.15–0.67; P = .003).¹⁸⁶ OS was also improved in patients with SM-AHN treated with avapritinib compared to best available therapy.¹⁸⁷ The duration of treatment (HR, 0.36; 95% CI, 0.26–0.51; P < .001) and the maximum decrease in serum tryptase level (mean difference of -60.3%; 95% CI, -72.8% to -47.9%; P < .001) were significantly higher in patients with advanced SM treated with avapritinib.¹⁸⁵ The efficacy of avapritinib in patients with advanced SM was established irrespective of prior therapies or S/A/R mutation status.¹⁸⁸

- Midostaurin

Midostaurin, an oral multikinase inhibitor with activity against D816V-mutated KIT, has demonstrated activity for the treatment of advanced SM^{38,176,177} and is FDA-approved only for patients with a diagnosis of ASM, SM-AHN, or MCL, although it has also been shown to be effective for patients with ISM and severe symptoms related to mast cell mediator release or skin infiltration in a small phase II clinical trial.¹⁸⁹

In an open-label study of 116 patients with advanced SM, 89 patients had evaluable mastocytosis-related organ damage: 16 patients with ASM, 57 patients with SM-AHN, and 16 patients with MCL. Using modified Valent and Cheson response criteria, treatment with midostaurin (100 mg twice daily) resulted in an ORR of 60% (45% of the patients had a major response, defined as complete resolution of at least one type of mastocytosis-related organ damage).³⁸ Response rates were similar across all subtypes of advanced SM, KIT mutation status (63% for patients who were KIT D816V mutation-positive and 44% for those who were KIT D816V mutation-negative or had unknown mutation status), or exposure to previous therapy. The median OS and PFS were 29 months and 14 months, respectively. The median OS and PFS were longer for patients with ASM (not reached and 29 months, respectively) than for patients with SM-AHN (21 months and 11 months, respectively) and MCL (9 months and 11 months, respectively). In a multivariate analysis, a subtype of advanced SM other than MCL and greater than or equal to 50% reduction of bone marrow mast cell burden were identified as independent predictors of longer OS. Low-grade nausea, vomiting, and diarrhea were the most frequent adverse events. New or worsening grade 3 or 4 neutropenia, anemia, and thrombocytopenia occurred in 24%, 41%, and 29% of patients, respectively, and were more common in patients with pre-existing cytopenias.

A study that evaluated the impact of KIT D816V mutation and other molecular markers on the clinical outcome of 38 patients with advanced SM treated with midostaurin found that the ORR, median duration of midostaurin treatment, and OS were significantly higher in patients with an S/A/Rneg (vs. S/A/Rpos) mutation profile and in patients with a greater than or equal to 25% (vs. <25%) reduction in the RNA expressed allele burden.¹⁹⁰ The acquisition of additional mutations in KRAS, NRAS, RUNX1, IDH2, or NPM1 genes was identified in patients with disease progression. Another study reported an amelioration in the mast cell mediator-related symptoms in patients with advanced SM who were treated with midostaurin.¹⁹¹

- Cladribine

Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) is not approved by the FDA for SM, but is used on an off-label basis because of its activity across all subtypes of SM, including MCL refractory to prior cytoreductive therapy.¹⁶⁹⁻

171 Cladribine may be particularly useful for patients with advanced SM when rapid debulking of disease is required.

In an analysis, treatment with cladribine resulted in an ORR of 56%, 50%, and 55%, in patients with ISM, ASM, and SM-AHN, respectively.¹⁷⁰ The presence of circulating immature myeloid cells was a predictor of inferior response. In a study that reported the long-term safety and efficacy of cladribine in 68 patients with SM, the ORR was 72%, split between 92% for patients with ISM (major/partial 56%/36%) and 50% for those with advanced SM (major/partial 38%/13%).¹⁷¹ The median duration of response was 4 years and 3 years for ISM and ASM, respectively. In a multivariate analysis, only mastocytosis subtypes (SM-AHN vs. ISM; $P = .02$ and ASM vs. ISM; $P = .006$) and age >50 years at diagnosis were independently associated with mortality. Lymphopenia (82%), neutropenia (47%), and opportunistic infections (13%) were the most frequent grade 3 or 4 toxicities.

- Peginterferon alfa-2a with or without prednisone

Interferon alfa (with or without prednisone) carries the potential to induce a marked reduction in serum and urine metabolites of mast cell activation, reduce symptoms related to mast cell mediator release, resolve cutaneous lesions, improve skeletal disease, and improve both bone marrow mast cell burden and C-findings, across all subtypes of SM.¹⁷²⁻¹⁷⁵ However, because of their cytostatic mechanism of action, responses may take longer to emerge, and the use of interferons may be more suitable for patients with slowly progressive disease (PD) without the need for rapid cytoreduction. In the current era of KIT inhibitors, the therapeutic value of interferon therapy is less clear.

- Imatinib

Imatinib is FDA-approved for the treatment of adult patients with ASM without the KIT D816V mutation or with unknown KIT mutational status and is very effective in the treatment of patients with eosinophilia-associated myeloid neoplasms characterized by the FIP1L1::PDGFRA gene fusion.^{93,94} It has also shown activity against the KIT F522C transmembrane mutation, V560G juxtamembrane mutation, germline K509I mutation, deletion of codon 419 in exon 8, and p.A502_Y503dup mutation in exon 9.^{21,178-184} In a study that evaluated the efficacy of imatinib in 10 patients with SM lacking the KIT D816V mutation and meeting criteria for WDSM (including 3 patients with ISM and 3 patients with MCL), imatinib resulted in an ORR of 50%, including early and sustained complete response (CR) in four patients and partial response (PR) in one patient with wild-type KIT.²¹

21. Alvarez-Twose I, Matito A, Morgado JM, et al. Imatinib in systemic mastocytosis: a phase IV clinical trial in patients lacking exon 17 KIT mutations and review of the literature. *Oncotarget* 2017;8:68950-68963.

38. Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, et al. Efficacy and safety of midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 2016;374:2530-2541.

39. DeAngelo DJ, Radia DH, George TI, et al. Safety and efficacy of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: The phase 1 EXPLORER trial. *Nat Med* 2021;27:2183-2191.

40. Gotlib J, Reiter A, Radia DH, et al. Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: Interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial. *Nat Med* 2021;27:2192-2199.

93. Pardanani A, Ketterling RP, Brockman SR, et al. CHIC2 deletion, a surrogate for FIP1L1-PDGFRA fusion, occurs in systemic mastocytosis associated with eosinophilia and predicts response to imatinib mesylate therapy. *Blood* 2003;102:3093-3096.

94. Pardanani A, Brockman SR, Paternoster SF, et al. FIP1L1-PDGFRA fusion: prevalence and clinicopathologic correlates in 89 consecutive patients with moderate to severe eosinophilia. *Blood* 2004;104:3038-3045.

169. Kluin-Nelemans HC, Oldhoff JM, Van Doormaal JJ, et al. Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *Blood* 2003;102:4270-4276.

170. Lim KH, Pardanani A, Butterfield JH, et al. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol* 2009;84:790-794.

171. Barete S, Lortholary O, Damaj G, et al. Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. *Blood* 2015;126:1009-1016.

172. Delaporte E, Pierard E, Wolthers BG, et al. Interferon-alpha in combination with corticosteroids improves systemic mast cell disease. *Br J Dermatol* 1995;132:479-482.

173. Casassus P, Caillat-Vigneron N, Martin A, et al. Treatment of adult systemic mastocytosis with interferon-alpha: results of a multicentre phase II trial on 20 patients. *Br J Haematol* 2002;119:1090-1097.

174. Hauswirth AW, Simonitsch-Klupp I, Uffmann M, et al. Response to therapy with interferon alpha-2b and prednisolone in aggressive systemic mastocytosis: report of five cases and review of the literature. *Leuk Res* 2004;28:249-257.

175. Simon J, Lortholary O, Caillat-Vigneron N, et al. Interest of interferon alpha in systemic mastocytosis. The French experience and review of the literature. *Pathol Biol (Paris)* 2004;52:294-299.

176. Chandesris MO, Damaj G, Canioni D, et al. Midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 2016;374:2605-2607.

177. DeAngelo DJ, George TI, Linder A, et al. Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial. *Leukemia* 2018;32:470-478.

178. Frost MJ, Ferrao PT, Hughes TP, Ashman LK. Juxtamembrane mutant V560GKit is more sensitive to Imatinib (STI571) compared with wild-type c-kit whereas the kinase domain mutant D816VKit is resistant. *Mol Cancer Ther* 2002;1:1115-1124.

179. Akin C, Brockow K, D'Ambrosio C, et al. Effects of tyrosine kinase inhibitor STI571 on human mast cells bearing wild-type or mutated c-kit. *Exp Hematol* 2003;31:686-692.
180. Akin C, Fumo G, Yavuz AS, et al. A novel form of mastocytosis associated with a transmembrane c-kit mutation and response to imatinib. *Blood* 2004;103:3222-3225.
181. Zhang LY, Smith ML, Schultheis B, et al. A novel K509I mutation of KIT identified in familial mastocytosis-in vitro and in vivo responsiveness to imatinib therapy. *Leuk Res* 2006;30:373-378.
182. Heinrich MC, Joensuu H, Demetri GD, et al. Phase II, open-label study evaluating the activity of imatinib in treating life-threatening malignancies known to be associated with imatinib-sensitive tyrosine kinases. *Clin Cancer Res* 2008;14:2717-2725.
183. Vega-Ruiz A, Cortes JE, Sever M, et al. Phase II study of imatinib mesylate as therapy for patients with systemic mastocytosis. *Leuk Res* 2009;33:1481-1484.
184. Mital A, Piskorz A, Lewandowski K, et al. A case of mast cell leukaemia with exon 9 KIT mutation and good response to imatinib. *Eur J Haematol* 2011;86:531-535.
185. Reiter A, Gotlib J, Alvarez-Twose I, et al. Efficacy of avapritinib versus best available therapy in the treatment of advanced systemic mastocytosis. *Leukemia* 2022;36:2108-2120.
186. Reiter A, Gotlib J, Alvarez Twose I, et al. Overall survival in patients with advanced systemic mastocytosis receiving avapritinib versus midostaurin or cladribine [abstract]. *Hemasphere* 2022:Abstract P1014.
187. Reiter A, Gotlib J, Alvarez Twose I, et al. Overall survival in patients with systemic mastocytosis with associated hematologic neoplasm treated with avapritinib versus best available therapy [abstract]. *Hemasphere* 2022:Abstract P1013.
188. Reiter A, Schwaab J, DeAngelo DJ, et al. Efficacy and safety of avapritinib in previously treated patients with advanced systemic mastocytosis. *Blood Adv* 2022;6:5750-5762.
189. van Anrooij B, Oude Elberink JNG, Span LFR, et al. Midostaurin in patients with indolent systemic mastocytosis: An open-label phase 2 trial. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1006-1008.e1007.
190. Jawhar M, Schwaab J, Naumann N, et al. Response and progression on midostaurin in advanced systemic mastocytosis: KIT D816V and other molecular markers. *Blood* 2017;130:137-145.
191. Hartmann K, Gotlib J, Akin C, et al. Midostaurin improves quality of life and mediator-related symptoms in advanced systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:356-366.e4.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 04 of 12, April 2025)
am 01.04.2025

#	Suchschritt
1	[mh "Mast Cell Activation Disorders"]
2	(mastocytos* OR (("mast cell activation") NEXT (syndrome* OR disease* OR disorder*)) OR ("mast cell" NEXT (syndrome* OR disease* OR disorder*)):ti,ab,kw
3	(mastocytoma* OR (("mast cell" OR mastcell) NEXT (leukemia* OR leukaemia* OR leucemia* OR leucaemia* OR tumour* OR tumor* OR neoplas* OR sarcoma*)):ti,ab,kw
4	#1 OR #2 OR #3
5	#4 with Cochrane Library publication date from Apr 2020 to present, in Cochrane Reviews

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 01.04.2025

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	Mast Cell Activation Disorders[mh]
2	mastocytos*[tiab] OR ("mast cell activation"[tiab] AND (syndrome*[tiab] OR disease*[tiab] OR disorder*[tiab])) OR "mast cell syndrome*" [tiab] OR "mast cell disease*" [tiab] OR "mast cell disorder*" [tiab]
3	mastocytoma*[tiab] OR (("mast cell"[tiab] OR mastcell[tiab]) AND (leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab] OR tumour*[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab]))
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(#5) AND ("2020/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
8	(#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

#	Suchschritt
	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])
9	(#8) AND ("2020/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
12	(#11) NOT (#7)

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 02.04.2025

- 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)
- 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. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Systemic mastocytosis, version 1.2025 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2025. [Zugriff: 02.04.2025]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mastocytosis.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>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2025-B-079

Verfasser	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Sachverständige	
Datum	23. Mai 2025

Indikation
Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung
<p>Die Systemische Mastozytose (SM) ist eine seltene hämatologische Stammzellerkrankung. In der Erstlinientherapie der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten (Pat.) mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie. AdvSM ist nur der Multikinase-/KIT-Inhibitor Midostaurin zugelassen. Standard in der Zweitlinientherapie ist</p> <ul style="list-style-type: none">- Avapritinib- Midostaurin bei Pat., die in der Erstlinientherapie nicht mit Midostaurin behandelt wurden.
Stand des Wissens
<p>Die Systemische Mastozytose (SM) ist eine seltene hämatologische Stammzellerkrankung [1]. Die WHO-Klassifikation 2022 unterscheidet die Subtypen indolente systemische Mastozytose (ISM), ‚Smoldering SM‘ (SSM), die neu definierte ‚Bone Marrow Mastocytosis‘ (BMM), aggressive systemische Mastozytose (ASM), systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) und die Mastzelleukämie (MCL) [2]. In der Literatur werden angesichts von Klinik und Verlauf ISM, BMM und SSM als non-AdvSM zusammengefasst und ASM, SM-AHN und MCL als AdvSM [3].</p> <p>Ihre genetische Grundlage ist die <i>KIT</i> D816V Mutation, die sich bei >90% der Pat. findet. Pat. mit AdvSM leiden unter einer Vielzahl von belastenden Symptomen, überwiegend verursacht durch Organdysfunktion als direkte Folge der Infiltration von Mastzellen und Zellen anderer, im Krankheitsprozess beteiligter Zellreihen (z.B. Monozyten, Eosinophile). Betroffen sind vor allem Knochenmark, Leber, Milz und Gastrointestinaltrakt. Des Weiteren kommt es durch die Freisetzung von Mastzellmediatoren u. a. zu allergischen Reaktionen, Flushs. Unverträglichkeiten und/oder</p>

Diarrhöen. Die Erkrankung ist regelmäßig von einem mitunter ausgeprägten chronischen Müdigkeitssyndrom (Fatigue) begleitet. Durch verbesserte Diagnostik, durch erhöhte Aufmerksamkeit versorgender Ärzte (z.B. häufigere Tryptase-Bestimmung, Nachweis der *KIT* D816V Mutation z.B. im Rahmen von NGS-Diagnostik) ist in den letzten Jahren eine zunehmende Zahl an Pat. mit AdvSM in Deutschland diagnostiziert worden.

In der Erstlinientherapie der AdvSM ist nur der Multikinase-/KIT-Inhibitor Midostaurin zugelassen [4].

Seit März 2022 ist Avapritinib für Pat. nach mindestens einer systemischen Vortherapie zugelassen. Bei Avapritinib handelt es sich um einen spezifischen KIT-Inhibitor, die Zulassung erfolgte auf Basis zweier nicht-randomisierter Studien EXPLORER (Phase I) und PATHFINDER (Phase II) [5-8]. Die empfohlene Startdosis beträgt 1 x 200mg/Tag. Avapritinib führte in beiden Studien zu Gesamtansprechraten von 75%, zu einer signifikanten Reduktion einer Vielzahl krankheitsassoziierter Befunde (z.B. Reduktion von Knochenmarkinfiltration, Serum-Tryptase, Splenomegalie, *KIT* D816V Mutationslast) und zu einer signifikanten Verbesserung der krankheitsassozierten Symptome und der Lebensqualität. Insgesamt erreichten 36% (EXPLORER) und 19% (PATHFINDER) der Pat. eine komplette Remission bzw. eine komplette Remission mit inkompletter Normalisierung des Blutbildes. Des Weiteren zeigte sich in beiden Studien, eine signifikante (>50%ige) Reduktion der Mastzellinfiltration im Knochenmark und der Mastzelltryptase im Serum sowie der *KIT* D816V Mutationslast. Die Verbesserung der Krankheitsaktivitätsparameter übersetzte sich ferner in ein verbessertes Symptombild gemessen mittels standardisierter Fragebogenanalysen (AdvSM-SAF).

Gelegentlich werden/wurden in der Erstlinientherapie auch andere Therapieoptionen wie das nicht zugelassene Cladribin, sehr viel seltener Interferon-alpha und andere, bei myeloischen Neoplasien häufig eingesetzte Substanzen, z.B. Hydroxyurea eingesetzt. Bei diesen Pat. ist in der Zweitlinientherapie auch eine Therapie mit Midostaurin möglich [].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Standard nach Vortherapie mit Midostaurin ist die Gabe von Avapritinib. Ausnahmen sind selten.

Referenzliste:

1. Schwaab J et al.: Systemische Mastozytose, ONKOPEDIA, Januar 2024. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mastozytose-systemische/@@guideline/html/index.html>
2. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-19. DOI:10.1038/s41375-022-01613-1
3. Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. *Hemasphere* 2021;5(11):e646. DOI:10.1097/HS9.0000000000000646
4. Gotlib J, Kluijn-Nelemans HC, George TI, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2530-41.
5. DeAngelo DJ, Radia D, George TI et al.: Safety and efficacy of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: the phase 1 EXPLORER trial. *Nat Med* 27:2183-2191, 2021. DOI: [10.1038/s41591-021-01538-9](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01538-9)

6. Gotlib J, Reiter A, Radia DH et al.: Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial. *Nat Med* 27:2192-2199, 2021. DOI: [10.1038/s41591-021-01539-8](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01539-8)
7. Reiter A, Gotlib J, Álvarez-Twose I et al.: Efficacy of avapritinib versus best available therapy in the treatment of advanced systemic mastocytosis. *Leukemia* 36:2108-2120, 2022. DOI: [10.1038/s41375-022-01615-z](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01615-z)
8. Reiter A, Schwaab J, DeAngelo DJ et al.: Efficacy and Safety of Avapritinib in Previously Treated Patients with Advanced Systemic Mastocytosis. *Blood Adv* 6:5750-5762, 2022. DOI: [10.1182/bloodadvances.2022007539](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007539)