

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 (Indolente systemische Mastozytose (ISM))

Vom 7. Mai 2026

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
B.	Bewertungsverfahren	4
1.	Bewertungsgrundlagen	4
2.	Bewertungsentscheidung	4
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.2	Nutzenbewertung	4
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	5
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	6
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	10
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	11
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	11
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	13
5.1	Stellungnahme der Blueprint Medicines (Germany) GmbH, a Sanofi Company	13
5.2	Stellungnahme von PD Dr. med. Frank Siebenhaar, IFA, Charité	40
5.3	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	51
5.4	Stellungnahme des BPI	56
5.5	Stellungnahme des vfa	62
5.6	Stellungnahme der DDG	66
5.7	Stellungnahme der DGHO	71
D.	Anlagen	89

1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	89
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	105

A. Tragende Gründe und Beschluss

Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe zum Beschluss sind gesondert dokumentiert und auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses veröffentlicht.

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1275/#beschluesse>

Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 15.06.2026 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. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 10. April 2026 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung (sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avapritinib (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Indolente systemische Mastozytose (ISM)) - G



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avapritinib (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Indolente systemische Mastozytose (ISM))

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Avapritinib
- **Handelsname:** Ayvakyt
- **Therapeutisches Gebiet:** Indolente systemische Mastozytose (ISM) (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Blueprint Medicines (Germany) GmbH
- **Orphan Drug:** ja
- **Vorgangsnummer:** 2025-11-01-D-1261

Fristen

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

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 849,91 kB)

Modul 2

(PDF 865,63 kB)

Modul 3

(PDF 1,52 MB)

Modul 4

(PDF 10,27 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 133,40 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1275/>

02.02.2026 - Seite 1 von 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 919,57 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Avapritinib (Ayvakyt)

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

Patientenpopulationen der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Avapritinib:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von:

- Cladribin
- Peginterferon alpha-2a +/- Prednison
- Midostaurin
- Best Supportive Care

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

Stand der Information: 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 707,81 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 210,79 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

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

Stellungnahme abgeben

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

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

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

(WORD 37,34 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.02.2026** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Avapritinib - 2025-11-01-D-1261*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

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

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

Beschlüsse

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 13:29 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Blueprint Medicines (Germany) GmbH, a Sanofi Company	20.02.2026
PD Dr. med. Frank Siebenhaar; Institut für Allergieforschung (IFA), Charité-Universitätsmedizin Berlin	16.02.2026
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	19.02.2026
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	20.02.2026
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.02.2026
Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG)*	24.02.2026
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)*	24.02.2026

*verfristet

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, a Sanofi Company						
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
PD Dr. med. Frank Siebenhaar; Institut für Allergieforschung (IFA), Charité-Universitätsmedizin Berlin						
Herr PD Dr. Siebenhaar	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Frau Zietze	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Kuhlmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)						
Herr Dr. Wilken	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Dittrich	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Herden	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG)						
Herr Prof. Dr. Reiter	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

Frau Prof. Dr. Schwaab	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Herr Prof 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, a Sanofi Company

Datum	20.02.2026
Stellungnahme zu	Avapritinib/AYVAKYT® IQWiG-Bericht – Nr.: 2180
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)
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-1261) (1). Es handelt sich um eine erneute Nutzenbewertung nach Überschreitung der Umsatzschwelle von 30 Mio. €. <i>Avapritinib (AYVAKYT®) ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen indiziert, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann (2).</i> Die ISM ist eine seltene, chronisch verlaufende, hämatologische Erkrankung, die zu schweren, heterogenen Symptomen bis hin zu lebensbedrohlichen Zuständen wie einem anaphylaktischen Schock führt. Damit verbunden kommt es zu einer starken Einschränkung der Lebensqualität betroffener Patienten (3-7). Bei mindestens 90 % der SM-Patienten liegt zudem eine KIT-D816-Mutation (davon > 95 % KIT-D816V) der Erkrankung zugrunde (3). Den Patienten mit ISM stehen zur Behandlung der beeinträchtigenden Symptomatik nur begrenzte Therapiemöglichkeiten zur Verfügung (3).	<u>Kurzfassung der Bewertung</u> Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Arzneimittels Ayvakyt mit dem Wirkstoff Avapritinib aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze. Ayvakyt wurde als Orphan Drug zugelassen. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „AYVAKYT ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen indiziert, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann.“ Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best Supportive Care (BSC) bestimmt. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie PIONEER vor. Im abgeschlossenen, doppelblinden, randomisierten zweiten Teil der Studie wurde Avapritinib gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit BSC, über 24 Wochen verglichen. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens trat in keinem der Studienarme ein Todesfall auf. Aus den vorliegenden Daten ergibt sich somit kein relevanter Unterschied. In der Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zur patientenberichteten Symptomatik (ISM-SAF, PGIS) und zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, PGIC) vor.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Eine Inhibierung der krankheits- und symptomauslösenden KIT-D816V-Mutante wird mit den symptomorientierten Therapiemöglichkeiten nicht erreicht, zudem wird in vielen Fällen nur eine unzureichende Kontrolle der mediatorbedingten Symptome erzielt. Daraus ergibt sich ein Bedarf an wirksamen und gut verträglichen, selektiv gegen die KIT-D816V-Mutante gerichteten KIT-Inhibitoren, mit denen sich eine Verringerung der Symptomlast und Reduktion der Krankheitsschwere erzielen lässt. Mit Avapritinib kann diese Therapielücke nun geschlossen werden (3, 8). - Mit erneuter Einreichung legt Blueprint Medicines zur Bewertung des Zusatznutzens Ergebnisse der dreigeteilten, randomisierten, doppelblinden, Phase II-Zulassungsstudie PIONEER (BLU-285-2203) vor. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Avapritinib in Kombination mit Best Supportive Care (BSC) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit BSC bei Patienten mit ISM, deren Symptome durch BSC nicht ausreichend kontrolliert werden konnten, untersucht (9). - Unter Behandlung mit Avapritinib konnte in der Studie PIONEER eine eindruckliche Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik, eine Verringerung der Krankheitsschwere und damit einhergehend eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität bei einer gleichzeitig guten allgemeinen Verträglichkeit erreicht werden (9). Ein Therapieziel, das in diesem Ausmaß bis dahin im Anwendungsgebiet unerreicht blieb. - Aus Sicht von Blueprint Medicines wird, basierend auf den Ergebnissen	In der Haut-Domäne des ISM-SAF, der individuellen Leitdomäne mittels ISM-SAF, im PGIS und EQ-5D VAS zeigen sich für Avapritinib statistisch signifikante Vorteile. In der Endpunktkategorie Lebensqualität liegen Ergebnisse des MC-QoL und des SF-12 vor. In dem Gesamtscore sowie in den Domänen zu Symptomen, Emotionen und soziales Leben / Funktionsfähigkeit des MC-QoL und der PCS des SF-12 zeigen sich für Avapritinib statistisch signifikante Vorteile. Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen die Ergebnisse keine bewertungsrelevanten Unterschiede. In der Gesamtschau zeigt sich für die Behandlung mit Avapritinib im Vergleich zu BSC in der Symptomatik eine relevante Verbesserung in Bezug auf die Hautsymptomatik, jedoch nicht für weitere bedeutsame Symptome. Relevante Verbesserungen zeigen sich zudem in der Endpunktkategorie Lebensqualität. Diese Ergebnisse werden insgesamt als eine relevante Verbesserung bewertet, die in der Gesamtbewertung einen geringen, jedoch keinen beträchtlichen Zusatznutzen begründen. Der G-BA stuft daher das Ausmaß des Zusatznutzens von Avapritinib als gering ein. Die Aussagesicherheit wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft. Dem liegt eine Unsicherheit hinsichtlich der Umsetzung der BSC in der Studie PIONEER zugrunde, die aus einer Einschränkung der Glucocorticoidtherapie im Studienverlauf resultiert.

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der Zulassungsstudie PIONEER für Patienten mit ISM, mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen durch die Behandlung mit Avapritinib ersichtlich (9). Im Folgenden bezieht Blueprint Medicines zu folgenden spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung des IQWiG Stellung: 1. Vor dem Hintergrund des deutschen Versorgungskontexts stellt BSC die alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für die Patienten im Anwendungsgebiet von Avapritinib dar. 2. In der Studie PIONEER erfolgte eine adäquate Umsetzung von BSC. Die Ergebnisse der Studie PIONEER sind folgerichtig geeignet, um einen beträchtlichen Zusatznutzen von Avapritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet abzuleiten.	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.6; Z. 47 ff S. I.7; Z. 20 ff	1. Vor dem Hintergrund des deutschen Versorgungskontexts stellt BSC die alleinige zVT für Patienten im Anwendungsgebiet von Avapritinib dar. <u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> <i>„Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA nicht. Er benennt stattdessen Best supportive Care (BSC) als alleinige Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie.“</i> <i>„Die Argumentation des pU ist nicht sachgerecht. Das zu bewertende Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann. Folglich liegen bei diesen Patientinnen und Patienten therapierefraktäre Symptome vor. Laut der NCCN Leitlinie von 2025 ist ein Einsatz von Cladribin, Peginterferon alpha-2a ± Prednison oder Midostaurin bei Patientinnen und Patienten mit ISM, bei denen durch eine symptomatische Therapie (beispielsweise mit H1- und H2-Antihistaminika) keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, indiziert. Demnach können beispielsweise Cladribin und Peginterferon alpha-2a bei Patientinnen und Patienten mit</i>	Insgesamt ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet äußerst limitiert. Methodisch hochwertige Übersichtsarbeiten oder Leitlinien konnten im Rahmen der systematischen Recherche nicht identifiziert werden. Infolgedessen wurde die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ergänzend herangezogen. Gemäß der Leitlinie des NCCN und den klinischen Sachverständigen wird zur Behandlung der symptomatischen ISM zunächst eine symptomorientierte Behandlung im Sinne einer Best Supportive Care (BSC) empfohlen. Für das vorliegende Anwendungsgebiet werden für eine BSC folgende Wirkstoffe als geeignet erachtet: H1 und H2 Rezeptorantagonisten, Leukotrienantagonisten, Cromoglicinsäure (vgl. Anlage I und VI der AM-RL), Glucocorticoide, Protonenpumpenhemmer, Omalizumab, Epinephrin, Bisphosphonate und andere Wirkstoffe. Die voranstehend genannten Wirkstoffe sind für die Behandlung der ISM nicht zugelassen, sondern nur für die Behandlung der mediatorbedingten Symptome bzw. in diesem Zusammenhang verordnungsfähig (Cromoglicinsäure).

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)
	<i>refraktären Symptomen oder Knochenerkrankungen eingesetzt werden. Gemäß der Leitlinie der NCCN kommen bei Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet somit zytoreduktive Therapieoptionen auf individueller Ebene zur Behandlung der ISM in Frage.“ (1)</i> <u>Position Blueprint Medicines:</u> Die Behandlungsoptionen von ISM sind auch heute weiterhin stark limitiert. BSC ist der heutige Therapiestandard bei ISM in Deutschland und die Studie PIONEER folgerichtig zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet und heranzuziehen. Es ist darauf hinzuweisen, i. dass sich der Versorgungskontext in den USA von dem in Deutschland aufgrund unterschiedlicher Anwendungsgebiete von Avapritinib in den USA (FDA-Label) im Vergleich zu Deutschland (EMA-Label) unterscheidet, ii. dass BSC den Therapiestandard in der Versorgung der ISM-Patienten in Deutschland darstellt. Zu i.) Die Leitlinie des NCCN ist nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.	Bei unzureichendem Ansprechen bzw. persistierender Symptomatik wird in der Leitlinie des NCCN und den klinischen Sachverständigen der Wirkstoff Avapritinib empfohlen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist jedoch auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne Avapritinib darstellen würde, abzustellen. Diesbezüglich werden neben einer symptomorientierten Therapie außer Avapritinib in der Leitlinie des NCCN Cladribin, Peginterferon alpha-2a +/- Prednison und Midostaurin benannt. Cladribin, Peginterferon alpha-2a +/- Prednison und Midostaurin sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Entsprechend der Stellungnahmen der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren kommt die Therapie mit Cladribin, Peginterferon alpha-2a +/- Prednison oder Midostaurin nur in einzelnen Fällen für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in Betracht. In der Gesamtschau wird daher eine BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte,

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)
	Zum Zeitpunkt der Ersteinreichung des Dossiers von Avapritinib beim G-BA, stellte BSC den Therapiestandard in Deutschland dar. Dies wurde auch vom G-BA in der Bewertung mit einem quantifizierbaren Zusatznutzen von Avapritinib in der zugrundeliegenden Indikation bestätigt (10). Seit der Ersteinreichung wurde die amerikanische Leitlinie des NCCN aktualisiert und Behandlungsoptionen wie Cladribin, Peginterferon alpha-2a +/- Prednison und Midostaurin (im off-label Gebrauch) in der letzten Therapielinie für spezielle Einzelfälle aufgenommen (8, 11). Während Avapritinib in den USA gemäß FDA-Zulassung bei allen ISM-Patienten angewendet werden kann („Behandlung von Patienten mit ISM“) (12), ist die Anwendung gemäß EMA-Zulassung in Deutschland für einen kleineren Teil an Patienten indiziert („AYVAKYT ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen indiziert, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann“) (2). Auf Basis der FDA-Zulassung ist eine Anwendung von Avapritinib bei Patienten mit ISM in der Erstlinie möglich. Erst wenn unter einer <u>zielgerichteten Therapie</u> keine ausreichende Symptomkontrolle erreicht wird, kann nachfolgend,	unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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)
	neben dem bevorzugten Einschluss der Patienten in eine klinische Studie, unter bestimmten Umständen die off-label Anwendung von Cladribin, Peginterferon alpha-2a +/- Prednison oder Midostaurin für nützlich erachtet werden (siehe Abbildung 1) (8).	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> TREATMENT FOR INDOLENT SYSTEMIC MASTOCYTOSIS AND SMOLDERING SYSTEMIC MASTOCYTOSIS¹ ¹ Patients should be counseled about the signs/symptoms and potential triggers of mast cell activation (SM-1). Multidisciplinary collaboration with subspecialists (eg, anesthesia for procedures/surgery; high-risk obstetrics for pregnancy) is recommended (SM-1). ² Diagnostic Criteria for the Variants of Systemic Mastocytosis (SM-D). ³ Adverse Prognostic Variables and Risk Stratification in Systemic Mastocytosis (SM-1). ⁴ van Anrooij D, et al. Allergy 2016;71:1585-1593. MSAF and MQLQ have been validated only in patients with ISM, not in patients with more advanced forms of mast cell disease. To access the questionnaires for MSAF and MQLQ, select "Supporting Information" and "See Appendix S1 and Appendix S2." ⁵ See (SM-1) for anti-mediator drug therapy approaches for mast cell activation symptoms. ⁶ Avapritinib is not recommended for the treatment of patients with platelet counts of <50 X 10⁹/L. ⁷ Refer to the package insert for the full prescribing information, dose modifications, and monitoring for adverse reactions: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/da/index.cfm. ⁸ Gotlib J, et al. NEJM Evid 2023;2:EVID02200339. ⁹ Response assessment should be based on improvement of disease-related symptoms and/or improvement of B-findings in ISM or SSM. ¹⁰ In the event that peginterferon alfa-2a is unavailable, the use of other available pegylated interferons (eg, ropeginterferon alfa-2b-nft) is appropriate. ¹¹ 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. Abbildung 1: Therapieempfehlungen bei symptomatischer ISM gemäß der Leitlinie des NCCN Version 1.2026 (8) Diese Therapien stellen aber sicherlich auch im amerikanischen Kontext nicht die Standardtherapie für ISM-Patienten dar, da sie nur für ausgewählte Patienten geeignet sind (8). Somit können die als zVT benannten Arzneimittel Behandlungsoptionen unter speziellen Umständen in der letzten	

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)
	Therapielinie sein, werden aber nicht parallel mit Avapritinib in zweiter Linie empfohlen. Aufgrund der von FDA und EMA unterschiedlichen zugelassenen Anwendungsgebiete von Avapritinib, sind die Empfehlungen aus der NCCN Leitlinie nicht uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Bestimmung der zVT sollte daher maßgeblich auf Basis der für den deutschen Versorgungskontext richtungsweisenden Onkopedia Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) erfolgen. In der Leitlinie der DGHO wird die symptomorientierte Anti-Mediator-Therapie (i.e. BSC) als Therapiestandard benannt. Zytoreduktive Therapien hingegen werden nur vereinzelt für Patienten in sehr spezifischen Behandlungssituationen empfohlen (3). So ist der off-label Einsatz von Cladribin als Monotherapie nur zum raschen Debulking bei hoher Tumorlast, bei smoldering SM (SSM) mit Zeichen einer beginnenden aggressiven SM (ASM) und bei jeder Form der AdvSM ohne rasch-progredienten Verlauf, indiziert (vgl. Onkopedia Leitlinie (3)). Ferner wird sowohl in den Leitlinien (siehe Onkopedia Leitlinie S. 18, Z. 29ff (3) und NCCN Leitlinie (8)) als auch	

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)
	in den Fachinformationen auf das Toxizitätsprofil von Cladribin verwiesen (13, 14). Ähnliches gilt für den Einsatz von Peginterferon alpha. Die Anwendung von Interferon alpha ist bei Patienten mit ISM und SSM begrenzt auf jene Patienten mit „therapierefraktärer Osteoporose mit/ohne Frakturen bzw. mit konventionell unkontrollierten Knochenschmerzen“ (3), sowie, unter Umständen, zur Linderung therapierefraktärer gastrointestinaler Symptomatik (3). Außerdem kann eine Behandlung mit Interferon alpha ebenfalls mit erheblichen Nebenwirkungen einhergehen. Diese können insbesondere bei älteren und psychisch labilen Patienten, wie es bei der SM oft der Fall ist, zu weiteren Problemen führen (z. B. Autoimmunerkrankungen, Impotenz, schwere Depressionen, bei denen ggf. ein Psychiater zur Beurteilung des Suizidrisikos eingebunden werden sollte) (3, 15). Eine sorgfältige, patientenindividuelle Nutzen-Risiko-Abwägung ist daher vor dem Einsatz der genannten Arzneimittel durchzuführen (16). Auch für den Wirkstoff Midostaurin liegt im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Zulassung vor. Die NCCN empfiehlt in ihrer Leitlinie eine Therapie mit Midostaurin im off-label use, wenn bei	

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)
	symptomatischen Patienten mit einer ISM im Anschluss an eine primäre Anti-Mediator-Therapie mit Avapritinib oder einer klinischen Studie kein ausreichendes Ansprechen erreicht werden kann (8). Diese Empfehlung basiert auf der Studie von van Anrooij et al. aus dem Jahr 2018 (8, 17). Dabei handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte, monozentrische Phase II-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Midostaurin bei 20 Patienten mit ISM und schweren Mastzellaktivierungssymptomen, die auf eine Behandlung mit Antihistaminika nicht ansprechen, untersucht wird. Aus Sicht von Blueprint Medicines ist kritisch zu hinterfragen, ob sich die o. g. Evidenz auf die deutsche Versorgungsrealität übertragen lässt. Wie vorangehend dargestellt, wird eine Behandlung mit Cladribin, Peginterferon alpha und Midostaurin in den aktuellen Leitlinien von NCCN und DGHO nur in seltenen Fällen und unter ganz bestimmten Voraussetzungen empfohlen. Entsprechend sind nicht alle Patienten für die genannten Therapieoptionen geeignet und diese nicht als Standardtherapie anzusehen. In Bezug auf das zugrundeliegende Anwendungsgebiet von Avapritinib und die Empfehlungen der DGHO, die als maßgeblich für den deutschen Versorgungskontext	

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)
	anzusehen sind, stellt aus Sicht von Blueprint Medicines BSC die zVT dar. Zu ii.) BSC ist im deutschen Versorgungskontext als Therapiestandard anzusehen Daten einer deutschen Krankenkassenanalyse aus dem Jahr 2021 bestätigen, dass der Einsatz von Midostaurin, Interferon alpha und Cladribin im vorliegenden Anwendungsgebiet sehr limitiert ist (18). Patienten mit ISM werden in Deutschland gemäß dieser Analyse nahezu ausschließlich mit Wirkstoffen behandelt, die entsprechend der deutschen Leitlinie der DGHO (3) und nach Auffassung des G-BA (1) zum Spektrum einer BSC gehören (siehe Abbildung 2) (18).	

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)																																																
	Figure 2. ISM medication use in 2021 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Medication</th> <th>n</th> <th>Percentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>H2 antihistamines</td> <td>76</td> <td>50.3%</td> </tr> <tr> <td>H1 antihistamines</td> <td>70</td> <td>46.4%</td> </tr> <tr> <td>Corticosteroids</td> <td>66</td> <td>43.7%</td> </tr> <tr> <td>Self-injectable epinephrine / adrenaline auto-injector</td> <td>33</td> <td>21.9%</td> </tr> <tr> <td>Omeprazole</td> <td>16</td> <td>10.6%</td> </tr> <tr> <td>Bisphosphonates</td> <td><13</td> <td><8.6%</td> </tr> <tr> <td>Cromolyn</td> <td>9</td> <td>6.0%</td> </tr> <tr> <td>Montelukast</td> <td>8</td> <td>5.3%</td> </tr> <tr> <td>Omalizumab</td> <td><5</td> <td><3.3%</td> </tr> <tr> <td>Hydroxyurea</td> <td><5</td> <td><3.3%</td> </tr> <tr> <td>Lansoprazole</td> <td><5</td> <td><3.3%</td> </tr> <tr> <td>Midostaurin</td> <td><5</td> <td><3.3%</td> </tr> <tr> <td>Imatinib</td> <td><5</td> <td><3.3%</td> </tr> <tr> <td>Cladribine</td> <td>0</td> <td>0.0%</td> </tr> <tr> <td>Interferon alpha</td> <td>0</td> <td>0.0%</td> </tr> </tbody> </table> Due to data protection regulations, results for n<5 cannot be presented (striped bars). No matches were found for the following medications: azacitidine, brentuximab vedotin, cannabidiol, cyclosporine, cytarabine, dasatinib, nilotinib, peginterferon alfa-2a, tacrolimus, and zafirlukast. Abbildung 2: Einsatz von Therapien im Rahmen der ISM aus dem Jahr 2021 – Daten einer deutschen Krankenkassenanalyse (18) Die zytoreduktiven Wirkstoffe Cladribin und Interferon alpha wurden, wie in Abbildung 2 ersichtlich, im off-label Gebrauch gar nicht, der Tyrosinkinase-Inhibitor Midostaurin in einer zu vernachlässigenden Größenordnung eingesetzt (18). Mit Blick auf die Krankenkassendatenanalyse wird somit deutlich, dass	Medication	n	Percentage	H2 antihistamines	76	50.3%	H1 antihistamines	70	46.4%	Corticosteroids	66	43.7%	Self-injectable epinephrine / adrenaline auto-injector	33	21.9%	Omeprazole	16	10.6%	Bisphosphonates	<13	<8.6%	Cromolyn	9	6.0%	Montelukast	8	5.3%	Omalizumab	<5	<3.3%	Hydroxyurea	<5	<3.3%	Lansoprazole	<5	<3.3%	Midostaurin	<5	<3.3%	Imatinib	<5	<3.3%	Cladribine	0	0.0%	Interferon alpha	0	0.0%	
Medication	n	Percentage																																																
H2 antihistamines	76	50.3%																																																
H1 antihistamines	70	46.4%																																																
Corticosteroids	66	43.7%																																																
Self-injectable epinephrine / adrenaline auto-injector	33	21.9%																																																
Omeprazole	16	10.6%																																																
Bisphosphonates	<13	<8.6%																																																
Cromolyn	9	6.0%																																																
Montelukast	8	5.3%																																																
Omalizumab	<5	<3.3%																																																
Hydroxyurea	<5	<3.3%																																																
Lansoprazole	<5	<3.3%																																																
Midostaurin	<5	<3.3%																																																
Imatinib	<5	<3.3%																																																
Cladribine	0	0.0%																																																
Interferon alpha	0	0.0%																																																

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)
	insbesondere Cladribin und Peginterferon alpha bei Patienten mit ISM nicht als Therapiestandard in Deutschland eingesetzt werden. Da die Voraussetzungen gemäß § 6 Abs. 2 AM-NutzenV zur Festsetzung einer Therapie im off-label Gebrauch als zVT, wenn diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse als Therapiestandard gilt (19), für Cladribin, Peginterferon alpha und Midostaurin nicht erfüllt sind, wie auch aus der Krankenkassenanalyse ersichtlich wird, stellt BSC auch zum Zeitpunkt der Wiedereinreichung den Therapiestandard im deutschen Versorgungskontext dar. Für den off-label Gebrauch von Cladribin, Peginterferon alpha-2a und Midostaurin lag zum Zeitpunkt des Beginns der Studie PIONEER in den Leitlinien keine Empfehlung im vorliegenden Anwendungsgebiet vor (20). Ebenso fehlt aufgrund der nicht vorhandenen Zulassung eine entsprechende Evidenz, die die Anwendung dieser Arzneimittel im Rahmen einer klinischen Studie begründet. Angesichts dessen hält Blueprint Medicines die Durchführung einer Multi-Komparator-Studie unter Auswahl der genannten Arzneimittel im off-label Gebrauch für nicht adäquat.	

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)
	Vor diesem Hintergrund und mit Blick auf die Versorgungsrealität, entspricht die Umsetzung in der Studie PIONEER mit BSC als zVT der bestmöglichen Annäherung an den deutschen Versorgungskontext. Sofern der G-BA an der zVT festhalten sollte, welche das IQWiG seiner Bewertung zugrunde gelegt hat, weist Blueprint Medicines auf Folgendes hin: Aus den obigen Ausführungen ergibt sich, dass BSC die regelhafte Standardtherapie zur Behandlung der ISM in Deutschland ist. Jedenfalls für die Patienten, für die BSC im Rahmen einer individualisierten Therapie die geeignete Therapie ist, wäre daher auf Grundlage der PIONEER-Studie ein Zusatznutzen abzuleiten. Es wäre aus Sicht von Blueprint Medicines nicht sachgerecht und angemessen, die Ergebnisse der PIONEER-Studie unberücksichtigt zu lassen, weil in wenigen Ausnahmefällen andere Therapieoptionen als BSC im Rahmen einer individualisierten Therapie für Patienten in Betracht kommen. BSC ist für nahezu alle für die Behandlung mit Avapritinib in Frage kommenden Patienten die geeignete Standardtherapie. Für diese Patienten hat der G-BA in der Erstbewertung einen quantifizierten Zusatznutzen anerkannt.	

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)
S. I.9 Z. 21 ff	2) In der Studie PIONEER erfolgte eine adäquate Umsetzung von BSC. <u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> <i>„Fragliche Umsetzung von BSC in der Studie PIONEER</i> <i>Unabhängig davon, dass die Studie PIONEER keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ermöglicht (siehe vorheriger Textabschnitt), ist fraglich, ob die im Rahmen der Studie verabreichte BSC eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität darstellt.</i> <i>Trotz hoher Symptomlast wurden die vom G-BA genannten Wirkstoffe im Rahmen der BSC bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten nicht umfassend eingesetzt. Zudem erfolgte im Verlauf der Studie bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten keine weitere Therapieoptimierung. Es bleibt daher unklar, ob in der Studie PIONEER eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität durchgeführt wurde.“ (1)</i>	Die in beiden Armen vorgesehene BSC umfasste u. a. H1- und H2-Antihistaminika, Protonenpumpeninhibitoren, Osteoklastenhemmer, Leukotrienhemmer, Glucocorticoide (≤ 20 mg Prednison oder einem Äquivalent), Mastzellenstabilisatoren (z. B. Cromoglicinsäure) und Anti-Immunglobulin-E-Antikörper (Omalizumab). Die in der Studie PIONEER von BSC umfassten Wirkstoffe werden für die Umsetzung einer BSC in einer klinischen Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet als geeignet erachtet. Mit dem Amendment 7 vom 01.11.2021 zum Studienprotokoll wurde festgelegt, dass bei Patientinnen und Patienten, die zu Beginn der Studie keine Glucocorticoide erhielten, keine Glucocorticoidtherapie begonnen werden sollte. Bei Patientinnen und Patienten, die bereits zu Beginn der Studie eine Glucocorticoidtherapie erhielten, sollte keine Dosiserhöhung erfolgen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens gibt der pharmazeutische Unternehmer an, dass nach Inkrafttreten des Amendment 7 nur noch eine vernachlässigbare Anzahl an Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurde, genaue Zahlen jedoch nicht vorlägen.

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)
	<u>Position Blueprint Medicines:</u> Zur Frage des IQWiG, ob die im Rahmen der Studie verabreichte BSC eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität darstellt, heben wir zur Klärung hervor: i. weitere Informationen aus der Studie PIONEER und ii. der Position des G-BA in der vorangegangenen Nutzenbewertung. Zu i.) weitere Informationen aus der Studie PIONEER Als BSC standen den Patienten in der Studie PIONEER, gemäß den gültigen Leitlinien, zur Behandlung der mediatorbedingten Symptome H1- und H2-Blocker, Protonenpumpen-Inhibitoren, Leukotrienhemmer, Kortikosteroide (in einer Dosis von höchstens 20 mg Prednison oder einem Äquivalent), Cromolyn-Natrium und andere Mastzellenstabilisatoren sowie der Antiimmunglobulin-E-Antikörper Omalizumab und Osteoklasten-Inhibitoren zur Verfügung (21).	Im Rahmen der mündlichen Anhörung betonten die klinischen Experten, dass die Glucocorticoidtherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zwar eine wirksame Behandlungsoption darstellt, ein langfristiger Einsatz jedoch aufgrund der unter Dauertherapie auftretenden Nebenwirkungen, wie Osteoporose, zu vermeiden ist. Allerdings wird die kategorische Einschränkung einer Behandlung mit Glucocorticoiden durch Amendment 7 vom G-BA in der Gesamtschau kritisch gesehen und als Unsicherheit hinsichtlich der Umsetzung der BSC erachtet. Trotz dieser Einschränkung wird insgesamt von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen und die Ergebnisse der Studie PIONEER für die Nutzenbewertung herangezogen. Es verbleiben jedoch Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der BSC in der Studie PIONEER.

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)
	Zu Beginn der Screening-Phase durchliefen die Patienten einen maximal vier Wochen dauernden Zeitraum zur Optimierung und Stabilisierung der Dosierung und des Einnahmeschemas der zur Behandlung der Symptome eingesetzten Medikation, falls dies erforderlich war. Im Verlauf der Studie konnten Anzahl, Häufigkeit und Dosierung der BSC-Medikation nach Ermessen des behandelnden Arztes individuell an die Erfordernisse des Patienten angepasst werden (21). Während der Behandlung mit dem Studienmedikament konnte, auf Basis der vom Prüfarzt beurteilten Patientensymptome, die Dosis und das Einnahmeschema der einzelnen BSC-Medikamente schrittweise reduziert werden. Für jeden Wirkstoff, der zur BSC zur Baseline verabreicht worden war, erfolgte post-Baseline zu jeder Visite eine wiederkehrende Beurteilung im Hinblick auf eine Anpassung der Dosierung oder des Einnahmeschemas (22, 23). Zwischen initialer Diagnose der ISM und Beginn der Studienmedikation (Baseline) lag bei Patienten des Avapritinib-Arms und bei Patienten des Placebo-Arms im Mittel ein Zeitraum von 84,05 bzw. 90,69 Monaten (d. h. ca. 7 bis 7,5 Jahre). Die Behandlungsdauer der letzten, direkt vorangegangenen Therapie betrug im Mittel 83,02 bzw. 76,31 Wochen (23). Aufgrund des	

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)
	langen Krankheitsverlaufs und der Dauer der einzelnen, vorangegangenen Therapien ist davon auszugehen, dass die Patienten durch ihre Ärzte für einen langen Zeitraum begleitet und optimal mit einer symptomatischen Therapie behandelt wurden. Zu Beginn der Studie nahmen 99,3 % der Patienten im Avapritinib-Arm und 100,0 % der Patienten im Placebo-Arm eine begleitende BSC-Medikation ein (siehe Abbildung 3). Die am häufigsten verwendeten BSC-Medikamente waren systemisch angewendete Antihistaminika (97,2 % vs. 100,0 %) sowie Medikamente gegen Magengeschwüre und Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) (73,8 % vs. 78,9 %). Bis zu C7D1 wurde bei 21,3 % vs. 12,7 % der Patienten die Dosis und/oder Häufigkeit der BSC-Medikamente reduziert. Bei 2,8 % der Patienten im Avapritinib-Arm wurden die BSC-Medikamente vollständig abgesetzt. Hingegen war dies bei keinem Patienten des Placebo-Arms der Fall. Bei 7,8 % vs. 11,3 % der Patienten bestand eine Notwendigkeit, die Dosis und/oder Häufigkeit der BSC-Medikamente zu erhöhen (siehe Abbildung 3) (23).	

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)																																																
	Blueprint Medicines Protocol: BLU-285-2203 CSR Analysis (Data cutoff 23 JUN 2022) Page 1 of 1 Table 14.1.4.4a Baseline and Change in Concomitant BSC Medication Usage Safety Population, Part 2 (Part 2 Baseline) <table> <tr> <th></th><th>Placebo (N=71) n (%)</th><th>Avapritinib 25 mg (N=141) n (%)</th></tr> <tr> <td>BSC use at Baseline</td><td>71 (100.0)</td><td>140 (99.3)</td></tr> <tr> <td>Baseline BSC use by Class</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td> Anti-IgE antibody</td><td>7 (9.9)</td><td>14 (9.9)</td></tr> <tr> <td> Corticosteroids</td><td>7 (9.9)</td><td>17 (12.1)</td></tr> <tr> <td> Cromolyn sodium</td><td>25 (35.2)</td><td>43 (30.5)</td></tr> <tr> <td> H1 Antihistamines</td><td>71 (100.0)</td><td>137 (97.2)</td></tr> <tr> <td> H2 Antihistamines</td><td>47 (66.2)</td><td>93 (66.0)</td></tr> <tr> <td> Leukotriene inhibitors</td><td>25 (35.2)</td><td>49 (34.8)</td></tr> <tr> <td> Other</td><td>19 (26.8)</td><td>33 (23.4)</td></tr> <tr> <td> Proton Pump Inhibitors</td><td>20 (28.2)</td><td>22 (15.6)</td></tr> <tr> <td>C7D1</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td> No Change</td><td>52 (73.2)</td><td>91 (64.5)</td></tr> <tr> <td> Decrease</td><td>9 (12.7)</td><td>30 (21.3)</td></tr> <tr> <td> Increase</td><td>8 (11.3)</td><td>11 (7.8)</td></tr> <tr> <td> Completely Discontinued</td><td>0</td><td>4 (2.8)</td></tr> </table> Abbreviations: BSC = Best Supportive Care. Note1: Concomitant medications are coded using WHO Drug Global B3 March 2022. Note2: Concomitant medications are all medications used to manage symptoms of SM and taken at any time from first dose date of Part 2 to a day prior to Part 3 first dose date if patient rollover to part 3; through 30 days after the last dose if patient do not rollover to part 3. If the last dose date of study drug is not available, then cutoff date is used in place of the last dose date. References: Listing 16.2.4.5 Program: ../BLU-285/2203_Blinded/CSR/Final/Programs/prod/tables/t-cm-bsc-use-a.sas Date: 10/41/15AUG2022		Placebo (N=71) n (%)	Avapritinib 25 mg (N=141) n (%)	BSC use at Baseline	71 (100.0)	140 (99.3)	Baseline BSC use by Class			Anti-IgE antibody	7 (9.9)	14 (9.9)	Corticosteroids	7 (9.9)	17 (12.1)	Cromolyn sodium	25 (35.2)	43 (30.5)	H1 Antihistamines	71 (100.0)	137 (97.2)	H2 Antihistamines	47 (66.2)	93 (66.0)	Leukotriene inhibitors	25 (35.2)	49 (34.8)	Other	19 (26.8)	33 (23.4)	Proton Pump Inhibitors	20 (28.2)	22 (15.6)	C7D1			No Change	52 (73.2)	91 (64.5)	Decrease	9 (12.7)	30 (21.3)	Increase	8 (11.3)	11 (7.8)	Completely Discontinued	0	4 (2.8)	
	Placebo (N=71) n (%)	Avapritinib 25 mg (N=141) n (%)																																																
BSC use at Baseline	71 (100.0)	140 (99.3)																																																
Baseline BSC use by Class																																																		
Anti-IgE antibody	7 (9.9)	14 (9.9)																																																
Corticosteroids	7 (9.9)	17 (12.1)																																																
Cromolyn sodium	25 (35.2)	43 (30.5)																																																
H1 Antihistamines	71 (100.0)	137 (97.2)																																																
H2 Antihistamines	47 (66.2)	93 (66.0)																																																
Leukotriene inhibitors	25 (35.2)	49 (34.8)																																																
Other	19 (26.8)	33 (23.4)																																																
Proton Pump Inhibitors	20 (28.2)	22 (15.6)																																																
C7D1																																																		
No Change	52 (73.2)	91 (64.5)																																																
Decrease	9 (12.7)	30 (21.3)																																																
Increase	8 (11.3)	11 (7.8)																																																
Completely Discontinued	0	4 (2.8)																																																

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)
	<i>Abbildung 3: Baselinewert und Veränderung in der begleitenden BSC-Medikamenteneinnahme während Part 2 der PIONEER-Studie (23)</i> Des Weiteren wurden mit Amendment 7 vom 07.11.2021 Unsicherheiten in Bezug auf die Verwendung von Kortikosteroiden während der Studie adressiert. Zwar wurde für Patienten, die zu Beginn der Studie keine Kortikosteroide erhielten, der Einsatz von Kortikosteroiden während der Studie nicht bzw. für Patienten, die zu Studienbeginn Kortikosteroide erhielten, keine Dosiserhöhung während der Studie empfohlen, die Verwendung von Kortikosteroiden während der Studie war jedoch nicht grundsätzlich untersagt (21). Die Begründung für diese Einschränkung basierte zum einem auf der Auswertung der Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten aus Teil 1 der Studie sowie auf Rückmeldungen der Zulassungsbehörden. Kortikosteroide werden aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils und des Risikos unerwünschter Ereignisse nicht für die Langzeitbehandlung der ISM empfohlen. Ihre Anwendung ist in der Regel auf die kurzfristige Behandlung schwerer Symptome oder akuter Exazerbationen beschränkt und nicht für die chronische Symptomkontrolle bei ISM vorgesehen (24). Die Einschränkung in der Studie PIONEER steht im Einklang mit der klinischen Praxis und	

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)
	internationalen Leitlinien, die eine Begrenzung der Kortikosteroidanwendung empfehlen, um unnötige Exposition und potenzielle Schäden zu vermeiden. Zum anderen sollten mittels der Einschränkung hinsichtlich der Einleitung einer Kortikosteroidtherapie und der Dosiserhöhung verzerrende Effekte durch ein starkes, entzündungshemmendes Mittel auf die Wirksamkeitseindpunkte minimiert und ein stabiler Hintergrund für die unterstützende Behandlung gewährleistet werden, sodass eine klare Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Avapritinib oder Placebo, und damit die interne Validität der Studie, garantiert ist. Zu ii.) BSC in der Studie PIONEER bereits durch den G-BA anerkannt Im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer: 2024-01-01-D-1011) hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) Avapritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet auf Grundlage der PIONEER-Studie einen quantifizierten Zusatznutzen gegenüber einer Behandlung mit Best Supportive Care (BSC) ausgesprochen (10). Hierbei wurden die Ergebnisse der Studie PIONEER und die damit verbundene Umsetzung der BSC seitens des G-BA als geeignet erachtet. Zum Zeitpunkt der Bewertung wurde weder der Einsatz der	

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)
	BSC als bestmögliche, patientenindividuell optimierte Therapie noch die Umsetzung der zVT seitens des G-BA kritisiert. Anhand der Informationen zur Studie PIONEER, die eine leitlinienkonforme Umsetzung von BSC belegen, und der medizinisch-wissenschaftlich begründeten Einschränkungen hinsichtlich der Kortikosteroidgabe, ist die Umsetzung von BSC in der Studie PIONEER als adäquat zu bewerten. Dies wurde bereits im Rahmen der vorangegangenen Nutzenbewertung durch den G-BA bestätigt. Schlussfolgerung zu den Punkten 1 und 2 Mit Blick auf die Versorgungsrealität und die Empfehlungen der maßgebenden Leitlinie ist aus Sicht von Blueprint Medicines BSC als Standardtherapie die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Umsetzung von BSC in der Studie PIONEER ist, wie initial durch den G-BA bereits bewertet, als adäquat anzusehen. Eine Multi-Komparator-Studie unter Auswahl von in dieser Indikation nicht zugelassenem Cladribin, Peginterferon alpha-2a +/- Prednison, Midostaurin sowie BSC durchzuführen, hält Blueprint Medicines für nicht geeignet (siehe Punkt 1), um bestmögliche Evidenz zu generieren. Stattdessen ist die Umsetzung der zVT in der Studie	

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)
	PIONEER die bestmögliche Annäherung an das Therapiegeschehen im deutschen Versorgungskontext. Fazit Schlussfolgernd ist aus Sicht von Blueprint Medicines aus den obig genannten Gründen die zVT korrekt umgesetzt und die Studie PIONEER weiterhin zur Ableitung eines Zusatznutzen von Avapritinib gegenüber BSC heranzuziehen.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Avapritinib (indolente 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/92-975-9268/2026-02-02_Nutzenbewertung-IQWiG_Avapritinib_D-1261.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. Mesa RA, Sullivan EM, Dubinski D, Carroll B, Slee VM, Jennings SV, et al. Patient-reported outcomes among patients with systemic mastocytosis in routine clinical practice: Results of the TouchStone SM Patient Survey. *Cancer*. 2022;128(20):3691-9.
5. Jennings SV, Slee VM, Zack RM, Verstovsek S, George TI, Shi H, et al. Patient Perceptions in Mast Cell Disorders. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2018;38(3):505-25.
6. Jensen B, Broesby-Olsen S, Bindslev-Jensen C, Nielsen DS. Everyday life and mastocytosis from a patient perspective-a qualitative study. *J Clin Nurs*. 2018;28(7-8):1114-24.
7. Pulfer S, Ziehfrend S, Gebhard J, Hindelang B, Biedermann T, Brockow K, et al. Health-Related Quality of Life and Influencing Factors in Adults with Nonadvanced Mastocytosis-A Cross-Sectional Study and Qualitative Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(8):3166-75 e2.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Systemic Mastocytosis (Version 1.2026) [Stand: Januar 2026]. 2026.
9. Blueprint Medicines (Germany) GmbH a Sanofi Company. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV. Avapritinib (AYVAKYT®) Blueprint Medicines (Germany) GmbH, a Sanofi Company **Modul 4A**. 2025 [zuletzt aktualisiert am 30.10.2025; abgerufen am 02.02.2026]; abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9266/2025_10_30_Modul4A_Avapritinib.pdf.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Avapritinib (Neues Anwendungsgebiet: indolente systemische Mastozytose (ISM)) vom 20. Juni 2024. 2024 [zuletzt aktualisiert am 31.07.2024; abgerufen am 02.02.2026]; abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6661/2024-06-20-AM-RL-XII_Avapritinib_D-1011_BAnz.pdf.
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Systemic Mastocytosis, Version 4.2023 [Stand: August 2023]. 2023.
12. Blueprint Medicines Corporation. Prescribing Information AYVAKYT® (avapritinib) tablets, for oral use. 2024.

13. Lipomed GmbH. Fachinformation LITAK 2 mg/ml Injektionslösung [Stand: Dezember 2024]. 2024.
14. Atnahs Pharma Niederlande B.V. Fachinformation Leustatin 10 mg/10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: März 2025]. 2025.
15. Casassus P, Caillat-Vigneron N, Martin A, Simon J, Gallais V, Beaudry P, 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(4):1090-7. Epub 2002/12/11.
16. Gülen T, Hägglund H, Dahlén B, Nilsson G. Mastocytosis: the puzzling clinical spectrum and challenging diagnostic aspects of an enigmatic disease. *Journal of internal medicine.* 2016;279(3):211-28. Epub 2015/09/09.
17. van Anrooij B, Oude Elberink JNG, Span LFR, de Monchy JGR, Rosati S, Mulder AB, et al. Midostaurin in patients with indolent systemic mastocytosis: An open-label phase 2 trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(3):1006-8 e7.
18. Herold M, Silies H, Schnaidt S, Jacob C. Medication Use in Indolent Systemic Mastocytosis (ISM) in Germany Prior to Avapritinib EMA Approval. 2025.
19. 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.
20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Systemic Mastocytosis (Version 2.2019). Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2018.
21. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV. Avapritinib (AYVAKYT®) Blueprint Medicines (Germany) GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Blueprint Medicines (Netherlands) **Modul 4 A.** 2024 [zuletzt aktualisiert am 20.12.2023; abgerufen am 02.02.2026]; abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7363/2023_12_20_Modul4A_Avapritinib.pdf.
22. Blueprint Medicines Corporation. Studienprotokoll PIONEER: A 3-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Avapritinib (BLU-285), a Selective KIT Mutation-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, in Indolent and Smoldering Systemic Mastocytosis with Symptoms Inadequately Controlled with Standard Therapy [Stand: 13. Juni 2022]. 2022.
23. Blueprint Medicines Corporation. Studienbericht PIONEER. A 3-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Avapritinib (BLU-285), a Selective KIT Mutation-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, in Indolent and Smoldering Systemic Mastocytosis with Symptoms Inadequately Controlled with Standard Therapy [Stand: 20. Oktober 2022]. 2022.
24. Siebenhaar F, Brehler R, Christen D, Hartmann K, Altrichter S, Joest M, et al. Mastocytosis in the age of precision medicine. *Allergo Journal International.* 2025;34(3):57-68.

5.2 Stellungnahme von PD Dr. med. Frank Siebenhaar, IFA, Charité

Datum	16. Februar 2026
Stellungnahme zu	Avapritinib
Stellungnahme von	Institut für Allergieforschung (IFA), Charité-Universitätsmedizin Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. med. Frank Siebenhaar, IFA, Charité

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die vorliegende Dossierbewertung kommt zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Avapritinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, die durch eine symptomatische Therapie nicht ausreichend kontrolliert werden können, „nicht belegt“ sei, da kein Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliege.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen und weiter unten im Detail kommentiert.
Diese Schlussfolgerung basiert wesentlich auf der Annahme, dass die in der NCCN-Leitlinie genannten zytoreduktiven Therapien (Cladribin, Peginterferon alpha-2a ± Prednison, Midostaurin) im vorliegenden Anwendungsgebiet als regelhafte, etablierte Vergleichstherapien anzusehen seien.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen und weiter unten im Detail kommentiert.
Aus unserer Sicht beruht diese Bewertung auf einer Fehlinterpretation der NCCN-Leitlinie. Die genannten Substanzen werden dort nicht als Standardtherapie für ISM mit mediatorvermittelter Symptomatik empfohlen, sondern ausschließlich als Ultima-Ratio-Optionen in hochselektierten Einzelfällen mit therapierefraktären, spezifischen Organmanifestationen. Für keine dieser Substanzen liegt eine ausreichende, randomisierte Evidenz zur Wirksamkeit bei ISM mit mediatorgetriebener Symptomatik vor. Zudem sind diese Therapien mit einem ausgeprägten Nebenwirkungsprofil verbunden und wurden historisch lediglich mangels zugelassener, zielgerichteter Therapieoptionen eingesetzt.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen und weiter unten im Detail kommentiert.
Die Ableitung einer „individualisierten Therapie“ unter Einschluss dieser Substanzen als regelhafte Vergleichstherapie im vorliegenden	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen und weiter unten im Detail kommentiert.

Stellungnehmer: PD Dr. med. Frank Siebenhaar, IFA, Charité

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anwendungsgebiet ist daher aus klinischer und evidenzbasierter Sicht nicht sachgerecht.	
Darüber hinaus steht der patientenrelevante Zusatznutzen von Avapritinib bei Patientinnen und Patienten mit mittelschweren bis schweren, unter Best Supportive Care (BSC) unzureichend kontrollierten Symptomen außer Frage. Dies wird durch die signifikanten Verbesserungen der Symptomlast (ISM-SAF TSS), der Lebensqualität und krankheitsrelevanter Biomarker in der randomisierten, placebokontrollierten PIONEER-Studie belegt.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen und weiter unten im Detail kommentiert.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. med. Frank Siebenhaar, IFA, Charité

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)
Seite I.6-I.7/ I.14- I.15	(Darstellung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Bezug auf NCCN-Leitlinie) Anmerkung: A. In der Nutzenbewertung wird argumentiert, dass laut NCCN-Leitlinie ein Einsatz von Cladribin, Peginterferon alpha-2a ± Prednison oder Midostaurin bei Patientinnen und Patienten mit ISM mit unzureichender Symptomkontrolle „indiziert“ sei. B. Diese Interpretation greift zu kurz und vermischt unterschiedliche klinische Situationen: 1. Die NCCN-Empfehlungen beziehen sich auf hochselektierte Einzelfälle mit spezifischen Organmanifestationen (z. B. refraktäre Knochenschmerzen, progrediente Osteoporose, therapierefraktäre GI-Infiltration), nicht jedoch auf die breite Population von ISM-Patientinnen und -Patienten mit mediatorvermittelter Symptomatik. 2. Es handelt sich um Off-Label-Anwendungen ohne robuste randomisierte Evidenz bei ISM. 3. Die genannten Substanzen sind mit erheblichen Toxizitäten assoziiert (Myelosuppression, Infektionsrisiko,	Insgesamt ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet äußerst limitiert. Methodisch hochwertige Übersichtsarbeiten oder Leitlinien konnten im Rahmen der systematischen Recherche nicht identifiziert werden. Infolgedessen wurde die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ergänzend herangezogen. Gemäß der Leitlinie des NCCN und den klinischen Sachverständigen wird zur Behandlung der symptomatischen ISM zunächst eine symptomorientierte Behandlung im Sinne einer Best Supportive Care (BSC) empfohlen. Für das vorliegende Anwendungsgebiet werden für eine BSC folgende Wirkstoffe als geeignet erachtet: H1 und H2 Rezeptorantagonisten, Leukotrienantagonisten, Cromoglicinsäure (vgl. Anlage I und VI der AM-RL), Glucocorticoide, Protonenpumpenhemmer, Omalizumab, Epinephrin, Bisphosphonate und andere Wirkstoffe. Die voranstehend genannten Wirkstoffe sind für die Behandlung der ISM nicht zugelassen, sondern nur für die Behandlung der mediatorbedingten Symptome bzw. in diesem Zusammenhang verordnungsfähig (Cromoglicinsäure). Bei unzureichendem Ansprechen bzw. persistierender Symptomatik wird in der Leitlinie des NCCN und den klinischen Sachverständigen

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)
	neuropsychiatrische Nebenwirkungen, Zytopenien) und werden klinisch nur als absolute Ultima Ratio eingesetzt. 4. Midostaurin ist primär für fortgeschrittene systemische Mastozytose entwickelt worden und nicht als Standardtherapie bei ISM mit mediatorvermittelter Symptomatik etabliert. C. Die NCCN-Leitlinie beschreibt diese Optionen nicht als regelhafte Vergleichstherapien, sondern als eskalative Einzelfallmaßnahmen bei Versagen sämtlicher symptomatischer Therapien. Die neuste Fassung der NCCN-Leitlinie bezieht hier Avapritinib als zugelassene zielgerichtete Therapie mit ein. D. Die Gleichsetzung dieser Ultima-Ratio-Optionen mit einer etablierten, zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne eines Therapiestandards verzerrt die klinische Realität der Versorgung von ISM-Patientinnen und -Patienten. Vorgeschlagene Änderung: Klarstellung, dass Cladribin, Peginterferon alpha-2a ± Prednison und Midostaurin gemäß NCCN keine etablierten Standardtherapien für ISM mit mediatorvermittelter Symptomatik darstellen, sondern als Ultima-Ratio-Optionen in hochselektierten Fällen genannt werden.	der Wirkstoff Avapritinib empfohlen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist jedoch auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne Avapritinib darstellen würde, abzustellen. Diesbezüglich werden neben einer symptomorientierten Therapie außer Avapritinib in der Leitlinie des NCCN Cladribin, Peginterferon alpha-2a +/- Prednison und Midostaurin benannt. Cladribin, Peginterferon alpha-2a +/- Prednison und Midostaurin sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Entsprechend der Stellungnahmen der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren kommt die Therapie mit Cladribin, Peginterferon alpha-2a +/- Prednison oder Midostaurin nur in einzelnen Fällen für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in Betracht. In der Gesamtschau wird daher eine BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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)
	Eine regelhafte Vergleichbarkeit mit Avapritinib ist daher weder klinisch noch evidenzbasiert gerechtfertigt.	
Seite I.17- I.19	(Bewertung der PIONEER-Studie und fehlender Multi-Komparator-Arm) Anmerkung: A. Die Nutzenbewertung lehnt die Studie PIONEER als nicht geeignet ab, da keine Multi-Komparator-Studie mit Cladribin, Peginterferon oder Midostaurin durchgeführt wurde. B- Diese Forderung setzt jedoch voraus, dass die genannten Substanzen als realistische und regelhaft einsetzbare Vergleichstherapien gelten. Wie oben dargestellt, ist dies nicht der Fall. C. Die PIONEER-Studie vergleicht Avapritinib + BSC mit Placebo + BSC bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Symptomatik (ISM-SAF TSS $\geq$ 28), bei denen trotz optimierter symptomatischer Therapie keine ausreichende Kontrolle erreicht wurde.	In der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde eine individualisierte Therapie, die neben Best Supportive Care auch Cladribin, Peginterferon alpha-2a +/- Prednison und Midostaurin als Behandlungsoptionen umfasst, als eine geeignete Vergleichstherapie angesehen. Dies entspricht laut den Stellungnahmen der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren jedoch nicht der regelhaften Versorgungssituation. Die Kliniker führen dazu aus, dass Cladribin, Peginterferon alpha-2a +/- Prednison und Midostaurin nur in Einzelfällen im vorliegenden Anwendungsgebiet in Betracht kommen und daher nicht als ein Therapiestandard anzusehen sind. Unter Berücksichtigung der weiteren, obenstehenden Aspekte zu diesen Behandlungsoptionen erachtet es der G-BA als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss entsprechend zu ändern und allein eine Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

Stellungnehmer: PD Dr. med. Frank Siebenhaar, IFA, Charité

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)
	D. Genau in dieser klinischen Situation existierte bislang keine zugelassene, zielgerichtete Therapieoption. Zytoreduktive Off-Label-Therapien wurden aufgrund fehlender Alternativen und erheblicher Toxizität nur ausnahmsweise eingesetzt. E. Vor diesem Hintergrund stellt BSC den tatsächlichen Versorgungsstandard dar, gegen den Avapritinib in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie geprüft wurde. Die Studie erfüllt damit die methodischen Anforderungen an den Nachweis eines patientenrelevanten Zusatznutzens. Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung der PIONEER-Studie als relevante Evidenzbasis für die Bewertung des Zusatznutzens von Avapritinib gegenüber dem tatsächlichen Versorgungsstandard (BSC). Verzicht auf die Forderung einer Multi-Komparator-Studie mit Ultima-Ratio-Therapien ohne robuste Evidenzbasis bei ISM.	Infolge der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich für die vorliegende Bewertung eine andere Ausgangslage für die Beurteilung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie PIONEER, die der Nutzenbewertung zugrunde liegt.

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)
Seite I.20- I.21	(Schlussfolgerung: „Zusatznutzen nicht belegt“) Anmerkung: A. Die Schlussfolgerung, ein Zusatznutzen sei „nicht belegt“, basiert ausschließlich auf der formalen Nichtübereinstimmung mit der definierten Vergleichstherapie, nicht jedoch auf einer inhaltlichen Bewertung der patientenrelevanten Effekte von Avapritinib. B. Die PIONEER-Studie zeigt: 1. signifikante Reduktion der Symptomlast (ISM-SAF TSS), 2. Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, 3. Reduktion krankheitsrelevanter Biomarker (z. B. Serumtryptase), 4. konsistentes Sicherheitsprofil bei niedriger Dosierung. C. Für die betroffene Patientengruppe mit hoher Symptomlast und fehlender Krankheitskontrolle unter BSC stellt Avapritinib die erste zugelassene, pathophysiologisch zielgerichtete Therapie dar. D. Der Zusatznutzen ist aus klinischer Sicht evident und patientenrelevant. Vorgeschlagene Änderung:	<u>Kurzfassung der Bewertung</u> Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Arzneimittels Ayvakyt mit dem Wirkstoff Avapritinib aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze. Ayvakyt wurde als Orphan Drug zugelassen. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „AYVAKYT ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen indiziert, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann.“ Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best Supportive Care (BSC) bestimmt. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie PIONEER vor. Im abgeschlossenen, doppelblinden, randomisierten zweiten Teil der Studie wurde Avapritinib gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit BSC, über 24 Wochen verglichen. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens trat in keinem der Studienarme ein Todesfall auf. Aus den vorliegenden Daten ergibt sich somit kein relevanter Unterschied.

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)
	Revision der Gesamteinschätzung und Anerkennung eines Zusatznutzens von Avapritinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, die unter Best Supportive Care nicht ausreichend kontrolliert werden können.	In der Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zur patientenberichteten Symptomatik (ISM-SAF, PGIS) und zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, PGIC) vor. In der Haut-Domäne des ISM-SAF, der individuellen Leitdomäne mittels ISM-SAF, im PGIS und EQ-5D VAS zeigen sich für Avapritinib statistisch signifikante Vorteile. In der Endpunktkategorie Lebensqualität liegen Ergebnisse des MC-QoL und des SF-12 vor. In dem Gesamtscore sowie in den Domänen zu Symptomen, Emotionen und soziales Leben / Funktionsfähigkeit des MC-QoL und der PCS des SF-12 zeigen sich für Avapritinib statistisch signifikante Vorteile. Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen die Ergebnisse keine bewertungsrelevanten Unterschiede. In der Gesamtschau zeigt sich für die Behandlung mit Avapritinib im Vergleich zu BSC in der Symptomatik eine relevante Verbesserung in Bezug auf die Hautsymptomatik, jedoch nicht für weitere bedeutsame Symptome. Relevante Verbesserungen zeigen sich zudem in der Endpunktkategorie Lebensqualität. Diese Ergebnisse werden insgesamt als eine relevante Verbesserung bewertet, die in der Gesamtbewertung einen geringen, jedoch keinen beträchtlichen Zusatznutzen begründen.

Stellungnehmer: PD Dr. med. Frank Siebenhaar, IFA, Charité

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)
		Der G-BA stuft daher das Ausmaß des Zusatznutzens von Avapritinib als gering ein. Die Aussagesicherheit wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft. Dem liegt eine Unsicherheit hinsichtlich der Umsetzung der BSC in der Studie PIONEER zugrunde, die aus einer Einschränkung der Glucocorticoidtherapie im Studienverlauf resultiert.

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. Avapritinib (indolente systemische Mastozytose); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung A25-136, Version 1.0 vom 29.01.2026.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Systemic Mastocytosis. Version 2025.
3. DGHO. Leitlinie Systemische Mastozytosen.
4. Studie PIONEER (BLU-285-2203).

5.3 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)
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. <i>Avapritinib ist zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose mit mittelschweren bis schweren Symptomen indiziert, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann.</i> 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. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) leitet in seinem Nutzendossier anhand der Ergebnisse von Teil 2 der dreiteiligen, randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-II Studie PIONEER einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Demgegenüber kommt das IQWiG in seiner Bewertung jedoch zu dem Schluss, dass der pU keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt hat und ein solcher somit nicht belegt ist. Diese Bewertung beruht, wie das IQWiG ausführt, auf der Tatsache, dass die vom pU vorgelegte Studie PIONEER keinen Vergleich von Avapritinib gegenüber	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlaubt, da im Vergleichsarm keine individualisierte Therapie gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt wurde. Diese Einschätzung des IQWiG kommentiert Sanofi wie folgt: Kernpunkt der Argumentation des IQWiG ist der Vorwurf, dass die alleinige Verwendung von BSC als zweckmäßiger Vergleichstherapie (zVT) in der PIONEER Studie der diesbezüglichen Festlegung des G-BA nach einer individualisierten Auswahl von Cladribin, Peginterferon alpha-2a ± Prednison, Midostaurin und BSC nicht genüge. Hierzu ist anzumerken, dass diese zVT-Festlegung sich erst aus einem neuerlichen Beratungsgespräch beim G-BA im Mai 2025 ergab, welches im Zuge der hier in Rede stehenden Neubewertung nach Überschreitung der 30 Mio. € Umsatzschwelle stattfand. In der initialen G-BA Beratung, die anlässlich des erstmaligen Inverkehrbringens von Avapritinib im Juni 2020 durchgeführt wurde, wurde vom G-BA ausschließlich BSC als zVT benannt, wie dem Modul 3A des Nutzendossiers entnommen werden kann. Dementsprechend erfüllte die PIONEER-Studie zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens die G-BA-Anforderungen an die zVT. Tatsächlich hat der G-BA in seinem Beschluss vom 20. Juni 2024 die PIONEER-Studie als Grundlage für die Nutzenbewertung herangezogen und auf dieser Basis einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Daher sollte aus Sicht von Sanofi, insbesondere bei einer Neubewertung von Orphan Drugs nach Überschreiten der 30 Mio. Umsatzschwelle, die initial vorgelegte und bereits vom G-BA akzeptierte Evidenz weiterhin für die Nutzenbewertung herangezogen werden und	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
darf nicht wie im vorliegenden Fall pauschal abgelehnt und damit komplett entwertet werden.	

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

5.4 Stellungnahme des BPI

Datum	19.02.2026
Stellungnahme zu	Avapritinib/AYVAKYT® (D-1261)
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einordnung in den Therapiekontext</u> Avapritinib ist als Arzneimittel gegen Seltene Leiden (Orphan Drug) zur Behandlung von Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) zugelassen. ISM ist eine seltene und stark symptomatische Krankheit, die durch eine klonale Expansion und Ansammlung von neoplastischen, atypischen Mastzellen im Knochenmark, der Haut und verschiedenen Organen gekennzeichnet ist. Die Symptome der ISM sind vielfältig und können Hautprobleme, neurokognitive Beschwerden und gastrointestinale Beschwerden umfassen. In einigen Fällen kann es auch zu lebensbedrohlichen Zustände wie einen anaphylaktischen Schock kommen. Der Verlauf der Erkrankung ist schwer vorhersehbar und beeinträchtigt die Lebensqualität nachhaltig. Die Diagnose von ISM ist oft schwierig aufgrund des breiten Spektrums an schwer einzuordnenden Symptomen. Bisherige Behandlungsmöglichkeiten reichen von präventiven Maßnahmen über symptomatische Behandlungen bis hin zu unterstützenden Therapien. Eine gezielte Therapie war bisher nicht verfügbar, was einen hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf bedeutet. Mit der Zulassung von Avapritinib ist der erste selektive Wirkstoff verfügbar, der zu einer signifikanten Verbesserung der Symptome bei betroffenen Patienten führt.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Ergebnisse der PIONEER-Studie, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurden, zeigen für den Wirkstoff eine deutliche Verbesserung der Symptomatik/Morbidität sowie eine Verbesserung der Lebensqualität bei allgemein guter Verträglichkeit.	
<u>Korrekte zVT im deutschen Versorgungskontext</u> Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im deutschen Versorgungskontext ist Best Supportive Care (BSC), da sie gemäß der Onkopedia-Leitlinie der DGHO den Therapiestandard für die Behandlung der indolenten systemischen Mastozytose darstellt und zytoreduktive Therapien nur in seltenen, spezifischen Einzelfällen empfohlen werden. Zytoreduktive Optionen wie Cladribin, Peginterferon-alpha oder Midostaurin werden in Deutschland kaum eingesetzt, was ihre Bedeutung als Standardtherapie ausschließt. Hinzu kommt, dass diese Medikamente im vorliegenden Anwendungsgebiet entweder off-label sind oder nur bei ganz bestimmten Konstellationen in Betracht kommen und zudem relevante Toxizitäten aufweisen, was ihre Eignung als zVT weiter einschränkt. Die Empfehlungen der amerikanischen NCCN-Leitlinie sind aufgrund unterschiedlicher Zulassungssituationen nicht ohne Weiteres auf Deutschland übertragbar, sodass die deutsche Leitlinie maßgeblich bleibt.	Insgesamt ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet äußerst limitiert. Methodisch hochwertige Übersichtsarbeiten oder Leitlinien konnten im Rahmen der systematischen Recherche nicht identifiziert werden. Infolgedessen wurde die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ergänzend herangezogen. Gemäß der Leitlinie des NCCN und den klinischen Sachverständigen wird zur Behandlung der symptomatischen ISM zunächst eine symptomorientierte Behandlung im Sinne einer Best Supportive Care (BSC) empfohlen. Für das vorliegende Anwendungsgebiet werden für eine BSC folgende Wirkstoffe als geeignet erachtet: H1 und H2 Rezeptorantagonisten, Leukotrienantagonisten, Cromoglicinsäure (vgl. Anlage I und VI der AM-RL), Glucocorticoide, Protonenpumpenhemmer, Omalizumab, Epinephrin, Bisphosphonate und andere Wirkstoffe. Die voranstehend genannten Wirkstoffe sind für die Behandlung der ISM nicht zugelassen, sondern nur für die Behandlung der mediatorbedingten Symptome bzw. in diesem Zusammenhang verordnungsfähig (Cromoglicinsäure). Bei unzureichendem Ansprechen bzw. persistierender Symptomatik wird in der Leitlinie des NCCN und den klinischen Sachverständigen der Wirkstoff Avapritinib empfohlen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vergleichstherapie ist jedoch auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne Avapritinib darstellen würde, abzustellen. Diesbezüglich werden neben einer symptomorientierten Therapie außer Avapritinib in der Leitlinie des NCCN Cladribin, Peginterferon alpha-2a +/- Prednison und Midostaurin benannt. Cladribin, Peginterferon alpha-2a +/- Prednison und Midostaurin sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Entsprechend der Stellungnahmen der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren kommt die Therapie mit Cladribin, Peginterferon alpha-2a +/- Prednison oder Midostaurin nur in einzelnen Fällen für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in Betracht. In der Gesamtschau wird daher eine BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
<u>Adäquate Umsetzung der zVT (BSC) in der PIONEER-Studie</u> In der PIONEER-Studie wurde die zVT BSC vollständig und leitlinienkonform umgesetzt, da alle relevanten anti-mediatorischen Behandlungen wie Antihistaminika, Protonenpumpenhemmer, Leukotrienhemmer, Cromoglycinsäure, Omalizumab und andere Mastzellstabilisatoren verfügbar waren und individuell angepasst werden konnten.	Die in beiden Armen vorgesehene BSC umfasste u. a. H1- und H2-Antihistaminika, Protonenpumpeninhibitoren, Osteoklastenhemmer, Leukotrienhemmer, Glucocorticoide (≤ 20 mg Prednison oder einem Äquivalent), Mastzellenstabilisatoren (z. B. Cromoglycinsäure) und Anti-Immunglobulin-E-Antikörper (Omalizumab). Die in der Studie PIONEER von BSC umfassten Wirkstoffe werden für die Umsetzung einer BSC in einer klinischen Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet als geeignet erachtet.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bereits vor Randomisierung fand eine Optimierungsphase statt, die sicherstellte, dass alle Patienten eine bestmögliche symptomatische Therapie erhielten, bevor das Studienmedikament hinzugefügt wurde. Während der Studie zeigte sich zudem, dass nahezu alle Patienten zum Start bereits umfassend mit BSC behandelt wurden, was auf eine langjährige optimierte Versorgung hindeutet. Die Einschränkungen beim Einsatz von Kortikosteroiden entsprechen den Leitlinienempfehlungen sowie Sicherheitsaspekten und dienen dazu, Verzerrungen in den Wirksamkeitsendpunkten zu vermeiden, ohne eine notwendige Anwendung grundsätzlich auszuschließen. Der G-BA hat die Umsetzung der BSC in der PIONEER-Studie bereits im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren als angemessen anerkannt, was die Validität der Umsetzung zusätzlich untermauert. Daher stellt BSC die korrekte zVT dar, und die PIONEER-Studie bildet diese Therapieform realitätsnah und adäquat ab.	Mit dem Amendment 7 vom 01.11.2021 zum Studienprotokoll wurde festgelegt, dass bei Patientinnen und Patienten, die zu Beginn der Studie keine Glucocorticoide erhielten, keine Glucocorticoidtherapie begonnen werden sollte. Bei Patientinnen und Patienten, die bereits zu Beginn der Studie eine Glucocorticoidtherapie erhielten, sollte keine Dosiserhöhung erfolgen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens gibt der pharmazeutische Unternehmer an, dass nach Inkrafttreten des Amendment 7 nur noch eine vernachlässigbare Anzahl an Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurde, genaue Zahlen jedoch nicht vorlägen. Im Rahmen der mündlichen Anhörung betonten die klinischen Experten, dass die Glucocorticoidtherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zwar eine wirksame Behandlungsoption darstellt, ein langfristiger Einsatz jedoch aufgrund der unter Dauertherapie auftretenden Nebenwirkungen, wie Osteoporose, zu vermeiden ist. Allerdings wird die kategorische Einschränkung einer Behandlung mit Glucocorticoiden durch Amendment 7 vom G-BA in der Gesamtschau kritisch gesehen und als Unsicherheit hinsichtlich der Umsetzung der BSC erachtet. Trotz dieser Einschränkung wird insgesamt von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen und die Ergebnisse der Studie PIONEER für die Nutzenbewertung herangezogen. Es verbleiben jedoch Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der BSC in der Studie PIONEER.

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

5.5 Stellungnahme des vfa

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)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Februar 2026 eine Nutzenbewertung zu Avapritinib (Ayvakyt) von Blueprint Medicines (Germany) GmbH veröffentlicht. Avapritinib ist unter anderem indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Cladribin, Peginterferon alpha-2a ± Prednison, Midostaurin, und Best Supportive Care fest. Bei der Erstbewertung des Anwendungsgebietes im Jahr 2024 sah der G-BA einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. In der vorliegenden Bewertung wird die vorgelegte randomisierte Phase-II-Studie vom IQWiG nicht berücksichtigt, da die zVT nicht korrekt umgesetzt worden sei. Der Hersteller dagegen beansprucht einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten,	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen 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.	

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 DDG

Datum	24.02.2026
Stellungnahme zu	Avapritinib ISM
Stellungnahme von	Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG) nimmt Bezug auf die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Avapritinib im Anwendungsgebiet der indolenten systemischen Mastozytose im Rahmen des Verfahrens gemäß § 35a SGB V. Dabei stützen wir uns ausdrücklich auch auf die Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), deren fachliche Einschätzung wir inhaltlich teilen und unterstützen. Aus dermatologischer Sicht bestehen zahlreiche inhaltliche Überschneidungen, insbesondere hinsichtlich der klinischen Relevanz der Symptomlast, der therapeutischen Zielsetzung sowie der Bewertung der verfügbaren Studiendaten. Die indolente systemische Mastozytose stellt für viele Patientinnen und Patienten eine chronisch belastende Erkrankung dar, die häufig mit ausgeprägten kutanen Symptomen, Juckreiz, Flush-Symptomatik sowie weiteren mastzellmediatorbedingten Beschwerden einhergeht. Diese können die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen und zu deutlichen Einschränkungen im Alltag führen. Vor diesem Hintergrund sehen wir – in Übereinstimmung mit der DGHO – in Avapritinib eine relevante zusätzliche Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit persistierender Symptomatik trotz optimierter symptomatischer Behandlung. Die vorliegenden Studiendaten zeigen nachvollziehbare Verbesserungen der Symptomatik sowie Hinweise auf krankheitsmodulierende Effekte.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ebenso teilen wir die Einschätzung, dass die im Nutzenbewertungsverfahren festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in allen Punkten den klinischen Versorgungsrealitäten entspricht, da mehrere der genannten Therapieoptionen für die indolente systemische Mastozytose nicht regelhaft eingesetzt bzw. nicht zugelassen sind. In der Gesamtabwägung unterstützt die DDG daher die Bewertung, dass Avapritinib eine sinnvolle Erweiterung des therapeutischen Spektrums für Patientinnen und Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose darstellt, insbesondere bei unzureichender Symptomkontrolle unter bisheriger Therapie.	
Die vorliegende Regelung bzw. Bewertung wird grundsätzlich begrüßt. Aus dermatologischer Sicht besteht jedoch Klärungsbedarf hinsichtlich der praktischen Umsetzung sowie der inhaltlichen Präzisierung einzelner Aspekte. Insbesondere sollten die klinische Relevanz, die Versorgungsrealität sowie bestehende wissenschaftliche Evidenz angemessen berücksichtigt werden. Eine differenzierte Darstellung der Indikationsstellung und der praktischen Anwendung erscheint sinnvoll, um Fehlinterpretationen und Versorgungsunsicherheiten zu vermeiden.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) e. V.

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)
	Anmerkung: Die derzeitige Formulierung erscheint aus fachlicher Sicht zu unpräzise bzw. nicht vollständig evidenzbasiert. Eine klarere Beschreibung der Indikation, des diagnostischen bzw. therapeutischen Vorgehens sowie der klinischen Einordnung wäre hilfreich. Vorgeschlagene Änderung: Präzisierung der Formulierung unter Berücksichtigung aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse und der dermatologischen Versorgungspraxis; ggf. Ergänzung einer klareren Indikationsbeschreibung.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	Anmerkung: Gegebenenfalls sollten zusätzliche Aspekte der praktischen Umsetzung bzw. Versorgung berücksichtigt werden, um eine konsistente Anwendung in der klinischen Praxis zu gewährleisten. Vorgeschlagene Änderung: Ergänzung entsprechender Hinweise zur praktischen Umsetzung bzw. Klarstellung der bestehenden Formulierung.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) e. V.

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)

Literaturverzeichnis

5.7 Stellungnahme der DGHO

Datum	23. Februar 2026
Stellungnahme zu	Avapritinib (Ayvakyt®) bei ISM
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)																			
1. Zusammenfassung Dies ist die dritte Indikation für Avapritinib (Ayvakyt®). Das Verfahren der erneuten Nutzenbewertung wird nach Überschreiten der gesetzlich festgelegten Umsatzschwelle von >30 Mio. Euro durchgeführt. Avapritinib ist zugelassen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) und mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann. Avapritinib hat einen Orphan-Drug-Status. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1. Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und G-BA <table border="1"> <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> • Cladribin • Peginterferon alpha-2a ± Prednison • Midostaurin • Best Supportive Care </td><td>beträchtlich</td><td>Hinweis</td><td>-</td><td>-</td></tr> </tbody> </table> Unsere Anmerkungen sind: • Die Indolente Systemische Mastozytose (ISM) ist eine seltene hämatologische Stammzellerkrankung mit systemischer Ausprägung. Standard der Therapie ist					G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	• Cladribin • Peginterferon alpha-2a ± Prednison • Midostaurin • Best Supportive Care	beträchtlich	Hinweis	-	-	Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen und weiter unten im Detail kommentiert.	
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																			
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
-	• Cladribin • Peginterferon alpha-2a ± Prednison • Midostaurin • Best Supportive Care	beträchtlich	Hinweis	-	-																		

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
○ Optimierung der symptomatischen Therapie einschl. ○ Glukokortikoide mit osteoprotektiver / osteoanaboler Therapie ○ ggf. Hyposensibilisierung bei Hymenopeteren-Allergie ○ Avapritinib bei persistierender Symptomatik. Die festgelegte ZVT mit Cladribin, Peginterferon alpha-2 oder Midostaurin entspricht nicht unseren Empfehlungen und auch nicht den Zulassungsbestimmungen. • Das jetzt vorgelegte Dossier enthält keine grundsätzlich neuen Daten gegenüber der vorhergehenden Nutzenbewertung. • Basis der frühen Nutzenbewertung von Avapritinib ist die randomisierte Studie PIONEER. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Verum-Arms. Primärer Endpunkt war die Veränderung des Total Symptom Scores, gemessen mit dem ISM-SAF Fragebogen. • Avapritinib führte gegenüber Placebo zu einer signifikant stärkeren Reduktion der klinischen Symptomatik nach 24 Wochen und zur Verbesserung von Parametern der Lebensqualität. Die klinisch relevante Wirksamkeit zeigt sich in der kontinuierlichen Besserung des TSS im Verum-Arm und der Rate an Pat. mit signifikanter Linderung der Symptomlast, sowie dem raschen Angleichen der Verbesserung bei Pat., die aus dem Placebo- in den Verum-Arm übergangen. • Der krankheitsmodulierende/kausale Effekt von Avapritinib wird durch eine signifikante Senkung der Serumtrypsinase, der KIT Mutationslast, der Knochenmarkinfiltration sowie durch die Rückbildung der Hautinfiltration. • Die Raten schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 waren in den beiden Studienarmen gleich. Die Therapieabbruchrate im Avapritinib-Arm aufgrund von unerwünschten Ereignissen lag bei 2,1%. • Der IQWiG Bericht fokussiert auf den fehlenden Vergleich mit allen Elementen der ZVT. Die Problematik dieser Festlegung wird nicht diskutiert.	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Avapritinib ist ein hochwirksames, oral applizierbares Arzneimittel zur symptomatischen Therapie der ISM. Avapritinib wird beim ISM in einer niedrigen Dosis eingesetzt.	
2. Einleitung 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].	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens Standard bei Pat. mit ISM ist bisher eine Symptom-orientierte und rein supportive Therapie [1]. Ein relevanter Anteil der Pat. ist dabei aufgrund der Schwere der Mastzellmediator assoziierten Symptomatik genötigt, mehrere antihistaminerge und mastzellstabilisierende Therapien zu nutzen. Eine krankheitsmodulierende kausale Therapie existiert – abgesehen von der ebenfalls nicht zugelassenen IFN-Therapie – bisher nicht. In der Onkopedia Leitlinie wird Avapritinib bei Pat. mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen empfohlen, wenn mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann. Avapritinib ist ein niedermolekularer Hemmstoff, der für eine präferentielle Bindung an die aktive Konformation von KIT und PDGFRA entwickelt wurde. Avapritinib wurde im März 2022 für die EU zur Therapie von Pat. mit AdvSM in einer Startdosis von 200 mg/Tag tgl. zugelassen. Die Zulassung wurde im Dezember 2023 auf Patienten mit ISM erweitert. Die tgl. Dosis in dieser Indikation liegt bei 25 mg/Tag. Ergebnisse der Zulassungsstudien mit Avapritinib bei Pat. mit ISM sind in Tabelle 2 zusammengefasst.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
Tabelle 2: Avapritinib bei der indolenten SM (ISM)									
Studie		P at.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	TSS ²	Reduktion der Symptomatik ³	Serum-Tryptase ⁴	ÜL ⁵
PIONEER (BLU-285-2203), [4], Dossier		IS M	Placebo	Avapritinib	212	-9,2 vs -15,6 ⁶ p = 0,005	26,8 vs 38,3 p = 0,068	0 vs 54 p < 0,001	n. e. ⁷
¹ N – Anzahl Pat.; ² TSS – Total Symptom Score; ³ Reduktion der Symptomatik: Anteil der Pat. mit einer ≥ 15 %igen Reduktion der Skalenspannweite des ISM-SAF bis C7D1 in der ITT-Population, in %; ⁴ Reduktion der Serum-Tryptase um ≥50%, Rate in %; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ n. e. – nicht erhoben; Avapritinib wurde in dieser Indikation von der FDA im Mai 2023, von der EMA im Dezember 2023 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Avapritinib 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie Der G-BA hat diese ZVT festgelegt: • Cladribin • Peginterferon alpha-2a +/- Prednison • Midostaurin • Best Supportive Care Standard bei diesen Pat. ist eine Symptom-orientierte und supportive Therapie. Die festgelegte ZVT mit Cladribin, Peginterferon alpha-2 oder Midostaurin entspricht nicht den Empfehlungen für die große Mehrzahl der Pat. mit indolenter Mastozytose. Diese sind: • Optimierung der symptomatischen Therapie einschl. Antihistaminika/Mastzellstabilisatoren/Leukotrienantagonisten/Omalizumab u.a. • Enteral wirksame oder systemische Glukokortikoide mit osteoprotektiver / osteoanaboler Therapie (osteoprotektive / osteoanabole Therapie auch wenn keine Steroide verabreicht werden, bedingt durch erhöhte Inzidenz von Osteoporose/-penie bei SM Patienten/Patientinnen) • ggf. lebenslange Hyposensibilisierung bei Hymenopeteren-Allergie	Insgesamt ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet äußerst limitiert. Methodisch hochwertige Übersichtsarbeiten oder Leitlinien konnten im Rahmen der systematischen Recherche nicht identifiziert werden. Infolgedessen wurde die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ergänzend herangezogen. Gemäß der Leitlinie des NCCN und den klinischen Sachverständigen wird zur Behandlung der symptomatischen ISM zunächst eine symptomorientierte Behandlung im Sinne einer Best Supportive Care (BSC) empfohlen. Für das vorliegende Anwendungsgebiet werden für eine BSC folgende Wirkstoffe als geeignet erachtet: H1 und H2 Rezeptorantagonisten, Leukotrienantagonisten, Cromoglicinsäure (vgl. Anlage I und VI der AM-RL), Glucocorticoide, Protonenpumpenhemmer, Omalizumab, Epinephrin, Bisphosphonate und andere Wirkstoffe. Die voranstehend genannten Wirkstoffe sind für die Behandlung der ISM nicht

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)
	• Avapritinib bei persistierender Symptomatik trotz o.g. Therapien. Cladribin, Peginterferon alpha und Midostaurin sind nicht für indolente Mastozytose zugelassen. Dies entspricht auch nicht den aktuellen NCCN Empfehlungen. Dort werden sie nur in besonderen Einzel-Fällen <u>nach</u> einer Avapritinibtherapie empfohlen. Die besonderen Nebenwirkungsprofile von Cladribin, Peginterferon alpha-2 oder Midostaurin erlauben oft auch keinen Einsatz bei der ISM, die keine maligne hämatologische Erkrankung darstellt. Der Ansatz einer Placebo-kontrollierten Studie ist korrekt.	zugelassen, sondern nur für die Behandlung der mediatorbedingten Symptome bzw. in diesem Zusammenhang verordnungsfähig (Cromoglicinsäure). Bei unzureichendem Ansprechen bzw. persistierender Symptomatik wird in der Leitlinie des NCCN und den klinischen Sachverständigen der Wirkstoff Avapritinib empfohlen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist jedoch auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne Avapritinib darstellen würde, abzustellen. Diesbezüglich werden neben einer symptomorientierten Therapie außer Avapritinib in der Leitlinie des NCCN Cladribin, Peginterferon alpha-2a +/- Prednison und Midostaurin benannt. Cladribin, Peginterferon alpha-2a +/- Prednison und Midostaurin sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Entsprechend der Stellungnahmen der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren kommt die Therapie mit

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Cladribin, Peginterferon alpha-2a +/- Prednison oder Midostaurin nur in einzelnen Fällen für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in Betracht. In der Gesamtschau wird daher eine BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
	4. 2. Studien Grundlage der Nutzenbewertung ist die Studie PIONEER. Sie bestand im Teil 1 aus einer randomisierten Phase-II-Studie mit 4 Armen zur Dosisfindung (25 mg, 50 mg, 100 mg). Teil 2 ist Basis des Dossiers. Die Randomisierung erfolgt 2:1 zugunsten des Verum-Armes. In Teil 3 wurden Pat. nach Abschluss von Teil 1 und Teil 2 aufgenommen. Hier fand ein Crossover von Pat. aus dem Placebo- in den Avapritinib-Arm statt. Finaler Datenschnitt war der 23. Juni 2022. Daten der Zulassungsstudie wurden publiziert [4].	Für die Nutzenbewertung von Avapritinib zur Behandlung von Erwachsenen mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der pivotalen Studie PIONEER vor. Die Studie PIONEER ist eine laufende Phase-II-Studie, die in drei Teile gegliedert ist. Der erste Teil der Studie war eine Dosisfindungsphase. Im zweiten Teil wurde

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Avapritinib gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit Best Supportive Care, in einer doppelblinden, randomisierten Studienphase über einen Zeitraum von 24 Wochen verglichen. Im dritten Teil der Studie wird die Langzeitsicherheit untersucht. Die Studie wird an 42 Studienzentren in Europa und Nordamerika durchgeführt.
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Mortalität Die Gesamtüberlebenszeit ist grundsätzlich ein relevanter Parameter, war aber kein primärer oder sekundärer Studienendpunkt. In PIONEER wurde in Teil 3 ein Crossover ermöglicht. Zum Zeitpunkt der Publikation hatten 26 Pat. aus dem Placebo-Arm in der Folge Avapritinib erhalten. Aktuelle Daten liegen nicht vor.	Im zweiten Teil der PIONEER-Studie traten keine Todesfälle auf.
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Symptomatik Zur Erfassung des Einflusses von Avapritinib auf die Symptomatik wurde der Total Symptom Score verwendet. Pat. mit unkontrollierter Symptomatik (Einschlusskriterium für die PIONEER Studie war ein TSS > 28) unter optimaler supportiver Therapie wurden in die Studie aufgenommen. Primärer Endpunkt war mittlere Veränderung des ISM-SAF Total Symptom Score (TSS) vom Ausgangspunkt bis zu Woche 24, in Protokoll und Dossier als C7D1 bezeichnet.	Für den Endpunkt ISM-SAF zeigt sich in der Haut-Domäne ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Avapritinib. Im TSS sowie in den Domänen der gastrointestinalen und neurokognitiven Symptomatik zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Avapritinib führte zu einer signifikanten Senkung der Symptomlast mit -9,3 vs -16,8 (p = 0,002) in der per Protokoll behandelten Patientenpopulation. Weitere Auswertungen im Dossier analysieren die Rate von Pat. mit signifikanter Senkung der Symptomlast. Auch hier zeigen sich deutliche Unterschiede, aber nicht auf dem Niveau eines p-Wertes <0,05.	
	4. 3. 2. 2. Weitere Krankheitsparameter <u>Tryptase</u> Ein geeigneter objektivierbarer Laborparameter zur Bestimmung und zum Monitoring der Krankheitsaktivität ist die Serumtryptase. Diese korreliert allerdings im Hinblick auf die erhobenen Absolutwerte nicht mit der Symptomschwere. Patienten, die unter Avapritinibtherapie einen Abfall der Serumtryptase aufweisen, zeigen allerdings eine korrelierende Symptomlastreduktion. Die Serumtryptase wurde durch Avapritinib signifikant gesenkt. <u>KIT D816V Mutationslast</u> In der Avapritinibgruppe wurde im Vergleich zu Placebo ein relevanter Abfall der <i>KIT</i> D816V Mutationslast im peripheren Blut um $\geq 50\%$ bis Woche 24 erreicht (68% vs 6%). <u>Knochenmarkinfiltration</u>	Die Ausführungen 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)
	Eine entsprechende Reduktion der Knochenmarkinfiltration durch Mastzellen um $\geq 50\%$ bis zum Zeitpunkt Woche 24 wurde im Avapritinib-Arm ebenfalls häufiger erreicht als im Placebo-Arm (53% vs 23%). Die letztgenannten Daten entsprechen einer relevanten Krankheitsmodulation durch Avapritinib. Dies wird noch klarer durch die Reduktion der Mutationslast nachgewiesen wird, da bei ISM häufig eine sehr geringe KM-Infiltration besteht, die einen longitudinalen Vergleich im Hinblick auf eine relevante Mastzellreduktion erschwert. Die bisherige Dauer der Nachbeobachtungszeit lässt dabei allerdings noch keinen Schluss im Hinblick auf weitere klinisch relevante Krankheitsparameter wie Entwicklung von Osteoporose-/penieoder Übergang in eine fortgeschrittenere SM Form (SSM, AdvSM) zu.	
	4. 3. 2. 3. Sicherheit Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten in beiden Studienarmen gleich häufig auf (21,3 vs 21,1%). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Rötung (Hitzewallungen), Ödeme, Schlafstörungen und eine erhöhte alkalische Phosphatase. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag unter Avapritinib bei 2,1% gegenüber 1,4% im Placebo-Arm.	Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen die Ergebnisse keine bewertungsrelevanten Unterschiede.
	4. 3. 2. 4. Lebensqualität Daten zur Lebensqualität wurden mit dem generischen SF-12-Fragebogen und dem Mastozytose-spezifischen Instrument MC-QoL erhoben. Im SF-12 fanden sich Unterschiede bei physischen und mentalen Faktoren, die Unterschiede waren deutlicher im Avapritinib-Arm.	In der Endpunktkategorie Lebensqualität liegen Ergebnisse des MC-QoL und des SF-12 vor. Für den Endpunkt MC-QoL zeigen sich im Gesamtscore sowie in den Domänen zu Symptomen, Emotionen und soziales Leben / Funktionsfähigkeit

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)
	Im MC-QoL fanden sich signifikante Unterschiede zugunsten von Avapritinib bei allen Items einschl. körperlicher Symptomatik, sozialem Leben, psychischen Faktoren und Emotionen.	statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Avapritinib. In der Haut-Domäne zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Für die PCS des SF-12 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Avapritinib. Für die MCS des SF-12 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des G-BA fokussiert auf die ZVT. Die festgelegte ZVT mit Cladribin, Peginterferon alpha und Midostaurin entspricht nicht den deutschen, europäischen und amerikanischen Therapieempfehlungen und wird als Therapieoption nur für einzelne Patienten und Patientinnen mit Mastozytose in Ausnahmefällen in den jeweiligen Leitlinien aufgeführt. Die "Fortführung einer unzureichenden BSC bei bestehenden Eskalationsmöglichkeiten mit Cladribin, Peginterferon alpha-2a ± Prednison und Midostaurin im Rahmen der PIONEER Studie, wie vom G-BA gefordert („Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“) wäre im Rahmen einer randomisierten Studie nicht möglich, da alle drei aufgeführten Therapien keinen Zulassungsstatus haben.	Die Ausführungen 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)
	5. Kombinationstherapie Avapritinib wird als Monotherapie eingesetzt.	<u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u> <u>Erwachsene mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann</u> Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.
	6. Diskussion Die indolente systemische Mastozytose (ISM) ist eine aufgrund der Mastzellmediator vermittelten Symptomatik bei einem relevanten Patientenanteil sehr belastende Erkrankung, die zu einer deutlichen Reduktion der Lebensqualität und Einschränkungen im psychosozialen Bereich führen kann. Deshalb ist ein Studiendesign mit dem primären Endpunkt der Reduktion der Symptomlast sehr zu begrüßen. Objektiv messbare Parameter wie Tryptasereduktion korrelieren nicht eng mit der Symptomausprägung. Die Auswirkungen/Korrelationen einer Mutationslastreduktion, oder die Reduktion des Knochenmarkbefalls durch Mastzellen wurden zuvor durch vorhandene Therapieoptionen	Die Ausführungen 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)
	in dem dargestellten Ausmaß wie unter Avapritinib nicht beschrieben und konnten somit erst im Rahmen der vorliegenden Studie adäquat bewertet werden. Die klinisch relevante Reduktion der Belastung durch die ISM-assoziierten Symptome konnte in der Studie mittels eines standardisierten Fragebogens, der die verschiedenen Bereiche der Symptome (gastrointestinale Beschwerden, Hautsymptome, neurologisch/psychiatrische Beschwerden, Knochenbeschwerden) beleuchtet hat, gezeigt werden. Durch die häufig fehlende Korrelation objektiver Krankheitsparameter mit der Symptomlast, die für einige Pat. mit einer massiven Einschränkung der Lebensqualität inklusive sozialer Isolation und Arbeitsunfähigkeit einhergehen kann, ist ein entsprechender Fokus auf eine Symptomverbesserung essentiell. Gleichzeitig ist die Objektivierbarkeit des Ansprechens dadurch erschwert. Dieser Problematik wird durch das Doppelblind-Studiendesign Rechnung getragen. Tatsächlich zeigte sich zu Beginn der Therapie sowohl im Placebo- als auch im Verum-Arm eine Reduktion der Symptomlast, die aber im weiteren Verlauf auf den Verum-Arm begrenzt bleibt und sich kontinuierlich im Sinne einer Symptomverbesserung mit zunehmender Dauer der Therapie weiter bessert. Zudem zeigt sich nach Switch aus dem Placebo- in den Verum-Arm ebenfalls eine rasche und anhaltende Symptomlastverbesserung, die sich der von Beginn an im Verum-Arm befindlichen Studienteilnehmer angleicht. Die objektivierbaren sekundären Endpunkte Tryptasereduktion, Abfall der Knochenmarkinfiltration und der KIT Allellast wurden in der Studie ebenfalls erreicht. Durch die vergleichsweise niedrigen Ausgangswerte der einzelnen Parameter im Vergleich zur fortgeschrittenen SM ist eine Reduktion schneller erreichbar als in der Zulassungsstudie bei der fortgeschrittenen Erkrankung. Hier bleibt zum aktuellen Zeitpunkt die Frage offen, ob eine Reduktion eines dieser Parameter eine entsprechende klinische Relevanz zeigt, da die	

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)
	Symptomlast häufig nicht mit diesen Parametern assoziiert ist. Der erkrankungsmodulierende Effekt im Sinne einer Mastzellreduktion könnte sich allerdings langfristig positiv auf langfristige Komplikationen der ISM wie Osteoporose und/oder Hypenopteraallergien auswirken. Eine komplette, dauerhafte Remission der Erkrankung erscheint mit der vorliegenden Therapie nicht möglich, eine Dauertherapie erscheint daher notwendig. Aus den vorliegenden Studiendaten lassen sich keine Daten zur Langzeittoxizität ableiten, die bei potentiell normaler Lebenserwartung jedoch wünschenswert wären. Potentiell lebensbedrohlich ist das Erleiden von anaphylaktischen Reaktionen bei Pat. mit ISM, somit stellt die Prävention von anaphylaktischen Ereignissen einen wichtigen Punkt dar. Neben der Vermeidung von Triggerfaktoren gibt es derzeit kein Medikament, welches entsprechende Ereignisse sicher vermeiden kann. Die Zulassungsstudie war diesbezüglich ebenfalls nicht gepowert, was die Frage offenlässt, ob eine entsprechende Behandlung mit Avapritinib diese schwerwiegende Krankheitskomplikation reduzieren kann, s.o. Osteoporotische Sinterungsfrakturen stellen bei der ISM eine ebenfalls häufig folgenreiche Komplikation dar, die bisherige Prävention liegt in einer regelmäßigen Überprüfung der Knochendichte sowie, im Falle einer reduzierten Knochendichte, der Gabe von Vitamin D und osteoanabolen/antiresorptiven Therapien. Pathophysiologisch ist u.a. eine Degranulation von Mastzellen im Knochenmark für die Verminderung der Knochendichte verantwortlich, genau ist der pathophysiologische Prozess noch nicht entschlüsselt. Auch hier gibt es bisher keine Daten in Manuskriptform zum Nutzen der Avapritinibtherapie in diesem Kontext, es existieren bisher lediglich Daten in Abstraktform, die z.B. eine Besserung der osteodensitometrisch erfassten Parameter unter Avapritinib zeigen, so dass	

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)
	auch diese Komplikation durch die zielgerichtete Medikation bislang nicht sicher adressiert wird, s.o. Ein relevanter Anteil symptomatischer Pat. mit ISM kann durch die Gabe antihistaminerges Basistherapeutika (H1/H2-Blocker, Mastzellstabilisatoren wie Cromoglycinsäure oder Ketotifen) oder durch die Hinzunahme von topischen oder systemischen Steroide suffizient behandelt werden. Die Dosis der dabei verwendeten Basistherapeutika überschreitet dabei häufig die verschreibungsfähige Dosis, auch wird in seltenen Fällen eine Rotation der Medikation durch Tachyphylaxie notwendig. Gleichzeitig bleibt ein Teil der Pat. beschwerdebehaftet, nicht selten dadurch auch arbeitsunfähig. Die suffiziente und dauerhafte Reduktion von stark einschränkenden klinischen Symptomen wie z.B. paroxysmale häufige Diarrhoen und Lebensmittelunverträglichkeiten, sowie ggf. eine Wiedereingliederung in die Arbeitswelt bei hochsymptomatischen Pat. ist daher ein erstrebenswertes Ziel für dieses Patientenkollektiv. Die Belastung von Patienten durch den Hautbefall und damit assoziierte Symptome wie Flush, Juckreiz u.a. wird durch Avapritinib ebenfalls eindrucksvoll gebessert. Durch die Zulassung von Avapritinib bei der ISM wird diesem Zustand Rechnung getragen. Eine Eradikation der Erkrankung ist nach bisherigen Daten durch die Therapie nicht möglich, so dass eine Dauertherapie häufig notwendig ist. Auch wenn weitere erstrebenswerte therapeutische Ziele bisher nicht sicher durch die Medikation adressiert werden konnten, sehen wir in der Gesamtschau einen relevanten Nutzen der Behandlung von Pat. mit ISM, die unter einer – z. T. sehr polypharmazeutischen – Therapie keine adäquate Symptomreduktion oder –freiheit erreichen.	

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)
	Avapritinib ist ein hochwirksames, oral applizierbares Arzneimittel zur symptomatischen und krankheitsmodifizierenden Therapie der ISM. Avapritinib wird beim ISM in einer niedrigen Dosis eingesetzt.	

Literaturverzeichnis

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-28. [DOI:10.1182/blood.2022015850](https://doi.org/10.1182/blood.2022015850)
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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000646)
4. Valent P, Akin C, Sperr WR, et al. New Insights into the Pathogenesis of Mastocytosis: Emerging Concepts in Diagnosis and Therapy. *Annu Rev Pathol*. 2023;18:361-86. [DOI:10.1146/annurev-pathmechdis-031521-042618](https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-031521-042618)
5. Erben P, Schwaab J, Metzgeroth G, et al. The KIT D816V expressed allele burden for diagnosis and disease monitoring of systemic mastocytosis. *Ann Hematol*. 2014;93(1):81-8. [DOI:10.1007/s00277-013-1964-1](https://doi.org/10.1007/s00277-013-1964-1)
6. Schwaab J et al.: Systemische Mastozytose, ONKOPEDIA, Januar 2024. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mastozytose-systemische/@@guideline/html/index.html>
7. Gotlib J, Castells M, Elberink HO et al.: Avapritinib versus Placebo in Indolent Systemic Mastocytosis. *NEJM Evid Jun* 2023. DOI: [10.1056/EVIDoa2200339](https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200339)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Avapritinib

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 9. März 2026

von 13.29 Uhr bis 14.30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma Blueprint Medicines (Germany) GmbH:

Frau Dr. Spiessl

Frau Dr. Haeger

Frau Dr. Silies

Angemeldeter Teilnehmender des Instituts für Allergieforschung (IFA), Charité
Universitätsmedizin Berlin:

Herr PD Dr. Siebenhaar

Angemeldete Teilnehmende der Universitätsmedizin Mannheim (UMM):

Herr Prof. Dr. Reiter

Frau Prof. Dr. Schwaab

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr PD Dr. Panse

Angemeldete Teilnehmende der Firma Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:

Frau Zietze

Herr Kuhlmann

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: 13:29 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beschäftigen uns jetzt dreimal mit Avapritinib, Überschreiten der 30-Millionen-Euro-Grenze bei einem Orphan in drei Anwendungsgebieten. Wir beginnen mit dem Verfahren 1261. Das ist die Behandlung der indolenten systemischen Mastozytose.

Basis der heutigen Anhörung sind zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zum anderen die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. Januar dieses Jahres. Wir haben Stellungnahmen erhalten zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Blueprint Medicines, als weiterem pharmazeutischen Unternehmer von Sanofi-Aventis Deutschland – wobei ich nicht genau weiß, in welchem Verhältnis Blueprint und Sanofi stehen, aber das ist, glaube ich, weniger relevant, ich gehe davon aus, dass der pU Blueprint Medicines ist –, von den Fachgesellschaften, namentlich der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und Herrn PD Dr. Siebenhaar vom Institut für Allergieforschung an der Charité, als Verbände vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller sowie dem Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Blueprint Medicines Germany 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, für das Institut für Allergieforschung an der Charité in Berlin Herr PD Dr. Siebenhaar, für die Universitätsmedizin Mannheim Herr Professor Dr. Reiter und Frau Professor Dr. Schwaab, für Sanofi-Aventis Deutschland Frau Zietze und Herr Kuhlmann, 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, in das Verfahren 1261 einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Frau Dr. Silies (Blueprint Medicines): Das übernehme ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Frau Dr. Silies (Blueprint Medicines): Vielen Dank für die freundlichen einführenden Worte, Herr Vorsitzender Professor Hecken. Sehr geehrte Damen und Herren! Die erste Frage kann ich direkt am Anfang aufklären, warum Sanofi hier ist, wenn Blueprint Medicines drei Dossiers eingereicht hat. Wir sind mittlerweile ein Unternehmen der Sanofi-Gruppe.

Heute geht es, wie Sie gehört haben, um das Orphan Drug Avapritinib mit Handelsnamen Ayyakyt in der Behandlung der indolenten systemischen Mastozytose mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann. Es handelt sich um eine Indikationserweiterung, die von der EMA am 11. Dezember 2023 zugelassen und vom G-BA mit dem Beschluss vom 20. Juni 2024 mit einem quantifizierten Zusatznutzen erstmalig bewertet wurde und heute Gegenstand der mündlichen Anhörung für die erneute Bewertung ist.

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

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

Frau Dr. Silies (Blueprint Medicines): Vielen Dank Euch beiden. – Im nun Folgenden gehe ich kurz auf die Erkrankung der indolenten systemischen Mastozytose, auf die Diagnose- und Behandlungsoptionen und auf Avapritinib als erste zielgerichtete Therapieoption ein. Die indolente systemische Mastozytose, mit ISM abgekürzt, ist eine sehr seltene und heterogene Erkrankung hämatologischen Ursprungs mit vielfältigen Symptomen. Bei fast allen Patienten liegt eine aktivierende KIT-Mutation vor, davon bei mehr als 95 Prozent eine KIT-D816-Mutation. Diese führt zur Rezeptoraktivierung mit einer vermehrten Anreicherung von atypischen Mastzellen im Knochenmark, in der Haut und in verschiedenen Organen wie Magen, Darm, Knochen und Nerven.

Die Patienten leiden an vielen unterschiedlichen klinischen Symptomen, die durch Botenstoffe entstehen, die in den vielen atypischen Mastzellen gespeichert sind und vermehrt ausgeschüttet werden. Für Patienten bedeutet das, sie leiden zum Beispiel unter Hautproblemen wie Juckreiz, Schwellungen, Beschwerden in den Knochen wie Osteoporose und Wirbelsäulenfrakturen, gastrointestinalen Beschwerden wie Durchfall, Erbrechen, Krämpfe. In einzelnen Fällen kommt es zu lebensbedrohlichen Zuständen wie einem anaphylaktischen Schock. Zudem treten neurokognitive Beschwerden wie Abgeschlagenheit, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Schlafstörungen, Depressionen auf. Sie hören, das ist alles andere als indolent.

Die Unvorhersehbarkeit, die unzuverlässige Funktionsfähigkeit sowie die Vielfalt der Quellen und Symptomatik führen bei den Patienten zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität. Die Diagnosestellung der ISM erfolgt aufgrund eines sehr diffusen Erscheinungsbildes der Erkrankung oft verzögert. Es kann qualvoll Jahre dauern, bis der Patient weiß, was er hat. Die aktuell vorhandenen Therapieoptionen zur Behandlung von Patienten mit ISM sind stark limitiert. Es gab vor Einführung von Ayvakit nur symptomatisch wirksame Medikamente, zum Beispiel Protonenpumpenhemmer gegen die Magen-Darm-Beschwerden, Bisphosphonate bei Osteopenie und Osteoporose oder H1-, H2-Blocker.

Zielgerichtete Therapien standen bis vor Kurzem nicht zur Verfügung. Damit war der therapeutische Bedarf an hochselektiven, auf diese spezifische Mutation ausgerichteten Therapieoptionen sehr groß. Mit Avapritinib, das mittlerweile als Standardtherapie etabliert ist, steht seit gut einem Jahr für diese Patienten und die behandelnden Ärzte erstmals eine hochselektive, auf KIT-D816V zielgerichtete spezifisch wirksame Therapie zur Verfügung. Diese kann den hohen therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet decken.

Patienten sprechen gut auf die Therapie mit Avapritinib an. In der vorgelegten randomisierten, doppelblinden, kontrollierten PIONEER-Studie haben Patienten täglich ihre Symptomlast über elf verschiedene spezifische Symptome erfasst. Die Ergebnisse wurden mit dem primären Endpunkt, dem Total Symptom Score, TSS, erfasst. Dieser hat sich signifikant über den Studienverlauf verbessert.

Die Lebensqualität und die Krankheitslast haben die Patienten anhand von fünf weiteren Fragebögen erfasst. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Krankheitslast mit Avapritinib deutlich reduziert wird und dass die Lebensqualität der Patienten unter der Therapie mit Avapritinib ebenfalls deutlich verbessert wird. Die krankmachenden mutierten Mastzellen werden niedriger. Die KIT-D816V-Mutationslast wird ebenfalls deutlich niedriger, und Avapritinib erweist sich in der Anwendung in diesem Indikationsgebiet als gut verträglich und sicher.

Zusammenfassend bietet Avapritinib mit der Einnahme einer Filmtablette pro Tag die erste zielgerichtete, krankheitsmodifizierende, hochwirksame Therapieoption für ISM-Patienten mit mittelschweren und schweren Symptomen mit einer beträchtlichen Verbesserung der Symptomatik und einer beträchtlichen Verbesserung der Lebensqualität bei guter Verträglichkeit und Sicherheit.

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Silies, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme übereinstimmend, dass die systemorientierte und supportive Behandlung der Standard bei Patientinnen und Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose sei. Könnten Sie uns bitte das Vorgehen bei Patientinnen und Patienten erläutern, bei denen eine symptomatische Behandlung keine ausreichende Symptomkontrolle erreichen kann, vielleicht unter Berücksichtigung des Umstandes, dass Avapritinib nicht zur Verfügung stehen würde?

Können Sie uns zudem, weil das auch ein wichtiger Punkt ist, über den diskutiert wird, den Stellenwert von Corticosteroiden innerhalb der symptomatischen Behandlung darlegen? Das ist zum Einstieg, glaube ich, die wichtige Grundsatzfrage, die geklärt werden müsste. Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Wörmann hat sich als erstes gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich mache nur den Rahmen. Wir reden über Avapritinib, und ich schiebe einen Punkt vor: Wir haben drei verschiedene Verfahren zu Avapritinib vor uns. Die Dosierungen sind komplett unterschiedlich. Das ist relevant, wenn wir über die Nebenwirkungen reden. Wir reden hier bei der indolenten Mastozytose über 25 Milligramm pro Tag. Sie werden es hinterher sehen, bei den Nebenwirkungen ist die Rate identisch mit dem Kontrollarm. Bei der Advanced Mastozytose haben wir 200 Milligramm pro Tag, und beim GIST reden wir über 300 Milligramm pro Tag. Ich wollte es nur deutlich machen. Das ist eine unterschiedliche Liga, auch eine unterschiedliche Bewertung für uns, weil die Nebenwirkungen davon abhängig sind, welche Dosierung man verwendet. – Erster Punkt.

Zweiter Vorschub: Es ist kein Zufall, dass die Fachgesellschaften ähnlich argumentieren. Wir haben uns mit der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft abgesprochen, wir reden untereinander. Die Zentren, die es gibt, das sind nicht so viele, sind in enger Kooperation. Insofern haben wir es damit deutlich gemacht, aber keine gemeinsame Stellungnahme, sondern eine inhaltlich identische abgegeben.

Der dritte Punkt ist der, den Sie machen, das ist die Geschichte der Medizin. Was haben wir gemacht, als es noch kein Avapritinib gab? Unser Eindruck war, dass sich die zVT ein wenig auf diese Geschichte der Medizin bezogen hat. Das ist uns etwas schwergefallen. Mit Peginterferon, mit Cladribin und Midostaurin bei der indolenten Mastozytose zu arbeiten, ist falsch. Das kann man nicht mehr machen. Es ist vielleicht nie richtig gewesen. Es gab vielleicht einzelne Patienten, bei denen man die Nebenwirkungen in Kauf nehmen konnte, aber im Moment denken wir, dass die Therapie eine rein symptomatische Therapie wäre.

Ich kann gleich zu den Kolleginnen und Kollegen übergeben, die über die Glucocorticoide sprechen. Wir haben aus den beiden großen Zentren in Deutschland, es gibt einige mehr, jeweils Experten dabei. Das eine ist einmal Professor Reiter aus Mannheim, der das Zentrum dort gegründet hat, mit der Mitarbeiterin, Frau Professor Schwab. Herr Siebenhaar macht dasselbe für die Dermatologie an der Charité. Die Reihenfolge dürfen, wie üblich, Sie festlegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Als erstes hat sich Frau Professor Schwaab gemeldet. Bitte schön.

Frau Prof. Dr. Schwaab (UMM): Ich möchte eine Antwort zum Stellenwert der Steroidtherapie geben. Ein Problem bei der indolenten systemischen Mastozytose liegt in der Degranulation der Mastzellen, wie wir gehört haben, die entsprechende Symptomatik hervorrufen, die durch die Basistherapie bisweilen unzureichend adressierbar ist.

Aber der wichtigere Punkt in diesem Zusammenhang: Durch die Degranulation der Mastzellen kommt es zu einer häufigen Osteopenie oder gar Osteoporose. Viele der Patienten haben bereits Wirbelkörperfrakturen, bevor sie überhaupt eine Diagnose bekommen. In Anbetracht der durch die Mastzelldegranulation und diese Mediatoren bedingten Osteoporose ist die Einnahme von Steroiden natürlich partiell kontraindiziert.

Genau wie bei anderen allergischen Erkrankungen oder Konditionen sind die Steroide bisweilen therapeutisch sehr gut in der Wirkung, aber wegen des Langzeiteffektes, insbesondere wegen der Knochendichte, oft zu vermeiden. Gleichzeitig verwenden wir diese oft sehr gerne, um eine potenzielle Mastzellmediatorsymptomatik von anderen Confounding-Symptomen zu differenzieren. Wenn die Symptomatik auf Steroide anspricht, dann haben wir eine gute Grundlage, dass andere Medikamente wie zum Beispiel Avapritinib helfen können.

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

Herr Prof. Dr. Reiter (UMM): Ich kann nicht viel mehr dazu sagen. Es ist in der Tat so, dass diese Mastzellmediatorsymptomatik wie zum Beispiel Allergien, Anaphylaxien, Unverträglichkeiten, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Durchfälle, Bienen-Wespen-Gift-Allergien anderweitig nicht beherrschbar sind. Diese Dinge werden normalerweise in dieser Basistherapie mit diesen H1-, H2-Blockern therapiert.

Es gibt Patienten, die darauf sehr gut ansprechen, es gibt aber auch viele Patienten, die darauf nicht ansprechen. Wir führen deshalb diese Symptom-Scores durch, die dargestellt wurden. Die Zulassung beruht praktisch auf diesen Symptom-Scores, also auf der Summe der Symptome. Wenn Patienten unter einer Basis-Therapie eine nicht ausreichende Symptomkontrolle haben, dann würden wir die Indikation für den Einsatz von Avapritinib prüfen.

Ich kann sagen, dass wir bei einer Vielzahl von Patienten eine erhebliche Verbesserung ihres Allgemeinbefindens sehen, was sehr viel mit Lebensqualität zu tun hat, zum Beispiel mit der Wiedereingliederung in den Arbeitsmarkt oder vielen Dingen, die privat besser sind. Ich kann nur sagen, dass die Verbesserung der Lebensqualität stark im Vordergrund steht. Das können wir bei vielen, zugegebenermaßen nicht bei allen, aber doch bei vielen Patienten erreichen. Ein Großteil der Patienten profitiert von dieser Therapie, wenn er resistent ist oder nicht auf die Basistherapie anspricht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Reiter. – Herr Dr. Siebenhaar, bitte.

Herr PD Dr. Siebenhaar (IFA, Charité): Ich möchte das gerne unterstreichen und einen Zusatzkommentar zur Verwendung der Corticoide geben. Ich würde nicht so sehr mitgehen, zu sagen, die waren bisher in der Behandlung von mastzellvermittelten Beschwerden sehr gut wirksam. Sie wirken dann, wenn man sie in hohen Dosen gibt. Aber die hohen Dosen sind erstens bei einer chronischen Erkrankung nicht langfristig zu geben. Das ist wegen all der bekannten Nebenwirkungen obsolet, die unter Langzeit-Glucocorticoidtherapie auftreten. Wie Frau Schwaab richtig sagte, sind bei dem Problem mit der Osteoporose bei 30 bis 50 Prozent Glucocorticoide kontraindiziert.

Ich möchte noch dazugeben, dass die symptomatischen Therapien, die wir bis dato gemacht haben, nicht ausreichend wirksam waren. Das zeigt sich an der hohen Anzahl von Patienten, die in die PIONEER-Studie gegangen sind, und die mit einer sehr schlechten Lebensqualität hineingegangen sind, weil nichts zur Verfügung stand, was Nutzen-Risiko zugelassen hat, um

diese Patienten so gut zu behandeln, dass die Lebensqualität steigt und nicht wieder darunter leidet, dass Nebenwirkungen von Medikamenten auftreten. Dann hat man am Ende nichts gewonnen.

Wir konnten mit diesen symptomatischen Therapien auch nicht alle Aspekte der Erkrankung erreichen. Ich spreche zum Beispiel von den stationären, das Leben begleitenden stigmatisierenden Hautveränderungen, die die Mastozytose macht. Keine symptomatische Therapie kann hier Verbesserungen schaffen, aber die zielgerichtete Therapie schon, oder wenn man langfristig denkt, der prophylaktische Nutzen, bei Patienten zu vermeiden, dass pathologische Faktoren auftreten, oder dass sie in lebensbedrohliche Situationen kommen, weil das Risiko für eine schwere Anaphylaxie zugrunde liegt. All das war bisher mit symptomatischen Therapien allein nicht ausreichend gut beherrschbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Siebenhaar. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eine kurze Ergänzung, die ich vorhin vergessen habe, ist: Privatdozent Dr. Panse leitet das Zentrum im Westen in Aachen. Ich hatte ihn vorhin nicht erwähnt, weil, ich darf das sagen, er seinen Reisepass endlich nach Monaten abholen durfte. Das hatte eine Priorität gegenüber der Anhörung hier, hat sich aber offensichtlich jetzt erledigt. Deshalb durfte ich ihn jetzt noch einführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Herr PD Dr. Panse (DGHO): Ich glaube, es bleibt mir nicht mehr viel anzuhängen, außer vielleicht noch einmal klar zu sagen, dass die antihistaminergen Therapien genau das sind, was sie sind, nämlich antihistaminerg, und die Mastzelle aber eine Vielzahl von Botenstoffen hat, die alle möglichen Symptome vermittelt. Deshalb können Antihistaminika nur einen Teil dieser Symptomatik adäquat abfangen, im Gegensatz zu einer zielgerichteten Therapie, die das wirklich kausal angeht. Das betrifft nicht alle Mastozytose-Patienten. Indolente systemische Mastozytose ist leider ein Misnomer, wie so viele Erkrankungen. Es ist alles andere als indolent bei diesen Patienten, die davon profitieren.

Wenn man die Patienten sorgfältig auswählt, und ich glaube, das muss man angesichts des Preises, dann kann man bei einer relevanten Patientengruppe, ähnlich wie es beim Diabetes auch verschiedene Abstufungen gibt, eine dramatische Veränderung des Krankheitsgeschehens und eine Wiederteilnahme an Dingen wie dem beruflichen und sozialen Leben erreichen. Deshalb unterscheidet sich das aus meiner Sicht fundamental von einer rein symptomatischen Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Panse. – Ich schaue in die Runde der Bänke, Patientenvertretung. Wer hat Fragen? – Frau Pitura, bitte.

Frau Pitura: Ich habe eine Anschlussfrage an die Kliniker zur zVT bzw. zum Versorgungsstandard. Sie haben in Ihrer Stellungnahme mitgeteilt, dass der Standard bei Patienten mit ISM bisher eine symptomorientierte und rein supportive Therapie war und dass die als zVT festgelegte individualisierte Therapie mit Cladribin, Peginterferon und Midostaurin nicht den Empfehlungen für die große Mehrzahl der Patienten entspricht. Herr Wörmann, Sie sagten gerade, das sei nie richtig gewesen.

In einer Stellungnahme wurde geschrieben, dass die Wirkstoffe historisch lediglich mangels zugelassener zielgerichteter Therapieoptionen eingesetzt worden sind. Es wurde dabei auf die Nebenwirkungsprofile abgestellt. Daher meine Frage: Können Sie diese besonderen Einzelfälle bitte genauer beschreiben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank für die klare Frage. Ich fange mit dem Hintergrund an. „Es war vielleicht nicht richtig“ bezog sich darauf, dass für die indolente

Mastozytose keines der jetzt angesetzten zVT-Präparate jemals zugelassen war. Wir haben weder Midostaurin noch Cladribin als Zulassung gehabt. Insofern habe ich gesagt, es ist vielleicht nie der Standard gewesen. Wir haben das eingesetzt. Sie lesen auch „Onkopedia“ sorgfältig. Auch dort weisen wir es an. Es ist immer eine individualisierte Therapie, aber Off-Label gewesen. Die weitere Frage dürfen die Kollegen übernehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Reiter, bitte.

Herr Prof. Dr. Reiter (UMM): Ich glaube, dass Herr Panse darauf schon ein wenig abgezielt hat. Es gibt in manchen dieser Fälle keine klare Trennung zwischen indolenter und fortgeschrittener Mastozytose. Hier gibt es auch Übergänge. Wir haben Cladribin und Midostaurin und Interferon. Keines dieser drei Präparate war jemals für irgendeine Form der Mastozytose zugelassen. Aber es ist so, dass zum Beispiel in klinischen Situationen, und dazu gibt es auch Fallberichte in der Literatur, Interferon zum Beispiel bei der indolenten systemischen Mastozytose gerade mit Osteoporose unter Umständen ein sehr gut wirksames Medikament wäre.

Cladribin und Midostaurin haben wir praktisch – Midostaurin ist inzwischen bei der fortgeschrittenen SM zugelassen. Dort haben wir früher Cladribin als nicht zugelassenes Medikament eingesetzt, bevor Midostaurin zugelassen war. Aber letztendlich ist Midostaurin heute die einzige zugelassene Ersttherapie für die fortgeschrittene Mastozytose; nur um diese Begrifflichkeiten einmal klar zu trennen.

Es gibt dazwischen manchmal Fälle, dass eine indolente SM vielleicht in eine fortgeschrittene SM übergeht – das kommt bei weniger als 5 Prozent der Patienten vor – oder dass Patienten falsch diagnostiziert sind, dass man denkt, sie haben eine indolente und haben aber eine fortgeschrittene. Dann haben wir mitunter in wenigen Einzelfällen, und da kontaktieren wir uns durchaus gegenseitig, da rufe ich bei Herrn Panse an, er ruft bei mir an, wir haben inzwischen eine Arbeitsgruppe, die sich etwa jeden Monat unter Leitung von Frau Professor Schwaab trifft, wo wir diese schwierigen Fälle besprechen und sagen, dass wir denken, dass das vielleicht ein Fall ist, der vielleicht falsch als indolent eingestuft und so hochsymptomatisch ist, dass wir eine fortschrittlichere Therapie benötigen. Aber das war alles, bevor es das Avapritinib 25 Milligramm gegeben hat. Das hat jetzt eine erhebliche Lücke geschlossen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Reiter. – Frau Pitura, ist Ihre Frage beantwortet? Sonst würde ich Frau Müller mit der Nachfrage dazu dazwischen nehmen.

Frau Pitura: Ja, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Müller mit einer Nachfrage, danach Herr Kranz vom IQWiG. Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Danke schön für Ihre Ausführungen an die Kliniker. Herr Wörmann meinte am Anfang etwas spitz, es sei wieder Geschichte der Medizin, was wir hier betreiben würden. Nun sind wir gehalten, die zVT so zu bestimmen, als gäbe es das zu bewertende Arzneimittel nicht. Man kann sich nicht gegen sich selbst vergleichen. Deshalb die Frage: Ich habe mitgenommen, dass der Einsatz insbesondere von Cladribin und Midostaurin inzwischen Einzelfälle sind. Ich habe aber auch herausgehört, dass es auch früher nicht der Standard war. Das ist vielleicht etwas schwierig, aber so lange haben wir Avapritinib noch nicht. Wir haben es 2022, glaube ich, in der Erstbewertung bewertet. Können Sie ungefähr sagen, in welcher Größenordnung sich diese – sagen wir einmal – Verzweiflungseinsätze, wenn man die Symptome nicht unter Kontrolle bekommen hat, danach hat Herr Hecken gefragt, bewegt haben?

Herr PD Dr. Panse (DGHO): Soll ich etwas dazu sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr PD Dr. Panse (DGHO): Cladribin bei keinem einzigen Patienten bei indolenter systemischer Mastozytose, Midostaurin bei keinem einzigen Patienten bei indolenter systemischer Mastozytose, Interferon bei den Patientinnen und Patienten, die durch alle osteoanabolen Therapien durchgegangen sind und trotzdem weiter osteoporotische Frakturen erlitten haben. Das mussten aber Patienten und Patientinnen sein, die die Nebenwirkungen des Interferons ertragen konnten, sprich: die durften keine depressive Vorerkrankung haben und durften vor allem unter den assoziierten Fieberschüben nicht noch schlechter geworden sein, sodass ich sagen würde, dass das vielleicht bei den Patientinnen und Patienten, die sich in unserem Zentrum vorstellen, und das ist wieder eine Auswahl aus der Gesamtpopulation, einer von 25 ist. Das wäre jetzt meine Schätzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Panse. – Frau Schwaab, Sie haben sich auch gemeldet. Bitte schön.

Frau Prof. Dr. Schwaab (UMM): Insbesondere zu dem Cladribin wollte ich sagen: Es gibt eine Publikation aus dem Jahr 2015 von der französischen Arbeitsgruppe um Herrn Barete, die die Wirksamkeit bei der indolenten Mastozytose untersucht hat. Da gab es Todesfälle. Das ist für eine Erkrankung, die keine reduzierte Lebenserwartung hat, völlig inakzeptabel, weshalb es nicht als Therapie benutzt werden sollte, weil es eine ganz normale Chemotherapie ist und die opportunistischen Infektionen da zum Tode geführt haben. Ich wollte noch einmal herausstellen, dass das indiskutabel ist. Von den Zahlen her würden wir uns in Mannheim der Aussage von Herrn Panse anschließen.

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

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank. – Einer von 25 wären ungefähr 4 Prozent.

Herr PD Dr. Panse (DGHO): Einer von 25 in einem ausgewählten Zentrum. In dem ausgewählten Zentrum stellen sich nur die vor, die in der „Wald- und Wiesenversorgung“ nicht zurechtkommen.

Frau Dr. Müller: Also auf Deutsch gesagt noch weniger. Das wäre die Maximale bei einem besonders ungünstigen Patientenkollektiv.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der pU hat sich auch dazu gemeldet. Frau Silies, bitte.

Frau Dr. Silies (Blueprint Medicines): Wir sind dieser Frage intensiver nachgegangen. Wir haben eine Krankenkassendatenanalyse im Beobachtungszeitraum von Januar bis Dezember 2021 durchgeführt, also vor der Zulassung von Avapritinib in der indolenten systemischen Mastozytose. Die Ergebnisse haben gezeigt, dass die gerade besprochenen Arzneimittel Cladribin, Midostaurin und Interferon in der indolenten systemischen Mastozytose in der Versorgungsrealität in Deutschland keine Rolle spielen. Gleichzeitig hat die Analyse bestätigt, dass die symptomatischen Therapien, die Basistherapien, eine große Rolle spielen, wie sie in der Onkopedia-Leitlinie dargestellt sind und wie sie bei uns in der PIONEER-Studie in dem Vergleichsarm aufgenommen wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Silies. – Herr Kranz vom IQWiG, bitte.

Herr Dr. Kranz: Ich möchte auch gerne in diese Richtung nachfragen, weil ich es mit Blick auf die Patientinnen und Patienten, die in die Studie PIONEER eingeschlossen wurden, noch nicht so ganz verstehe. Das zugelassene Anwendungsgebiet umfasste nur Patienten mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen eine symptomatische Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielen kann. Genau diese Patienten waren in der Studie PIONEER eingeschlossen. Dort gab es eine Optimierungsphase für die Best-Supportive-Care. Nach dieser Optimierungsphase mussten die Patientinnen und Patienten immer noch einen ISM-SRF Total Symptom Score von mindestens 28 aufweisen. Rund 60 Prozent der Patienten hatten letztendlich bei Studieneinschluss sogar einen Total Symptom Score von mindestens

42. Das entspricht laut diesem Instrument einer schweren Symptomlast, und das, obwohl die Best-Supportive-Care zuvor laut der Angaben des pU optimiert worden ist.

Ich frage mich: Was hätten Sie mit diesen Patienten gemacht, wenn Best-Supportive-Care tatsächlich ausgeschöpft ist und die anderen in der zVT angegebenen Wirkstoffe nicht infrage kommen? Was machte man mit diesen Patienten, bevor es Avapritinib gegeben hat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Kranz. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Panse, bitte.

Herr PD Dr. Panse (DGHO): Das kann ich sehr gerne sagen: Gar nichts. Sie hätten nichts mit denen machen können. Deshalb hatten wir eine Patientenliste von 40 Patientinnen und Patienten, die sich bei uns für diese Studie angemeldet haben, und haben innerhalb von kurzer Zeit, glaube ich, als weltweit größtes Zentrum 24 Patienten in dieser Studie randomisiert, weil die Verzweiflung so groß war. Es gab bis zu diesem Zeitpunkt keine alternative Therapieform. Die Frage trifft genau den Nagel auf den Kopf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Panse. – Herr Professor Reiter, bitte.

Herr Prof. Dr. Reiter (UMM): Ich möchte noch einen kurzen Satz sagen, weil wir das vorhin schon diskutiert haben. Es gibt immer noch das Cortison. Das ist in der Medizin immer die Allzweckwaffe für verheerende Fälle. Es hat leider Situationen gegeben, in denen wir einem Patienten wegen dieser Symptome mit schwerer Osteoporose unter Umständen Cortison als Präparat für den Darm oder auch als systemische Corticosteroide geben mussten. Ich kann Ihnen sagen, dass es da wirklich schlimme einzelne Patientenfälle in Deutschland gibt, die viel zu lange viel zu hoch Cortison eingenommen haben. Zumindest gab es Patienten, die darauf angesprochen haben. Das sind Situationen, um etwas Emotionales zu sagen, die will ich nicht mehr so erleben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Reiter. – Herr Kranz, bitte.

Herr Dr. Kranz: Vielen Dank für die Ausführungen. Ich habe eine Anschlussfrage an den pU: Wie viele Patientinnen und Patienten hatten vor Studieneinschluss eine Therapie mit Cladribin, Peginterferon oder Midostaurin erhalten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Kranz. – Frau Haeger, bitte.

Frau Dr. Haeger (Blueprint Medicines): Wir haben in der PIONEER Studie gesehen, dass in wenigen Einzelfällen Patienten im Laufe ihrer Krankengeschichte Therapien bekommen haben, die nicht zugelassen waren. Das war eine globale Studie. Insofern sind hier auch andere Entscheidungen getroffen worden, als man das vielleicht in Deutschland machen würde. Es war im einstelligen Prozentbereich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Haeger. – Herr Kranz, bitte.

Herr Dr. Kranz: Vielen Dank. – Ich möchte zu einem anderen Themenkomplex kommen. Unabhängig von der zweckmäßigen Vergleichstherapie haben wir beschrieben, dass Best-Supportive-Care in der Studie potenziell nicht umfänglich eingesetzt worden ist. Wie ich gesagt habe, sollte die Best-Supportive-Care vor Studienbeginn innerhalb von vier Wochen optimiert und stabilisiert werden. Danach mussten die Patientinnen und Patienten für einen Studieneinschluss immer noch mindestens ein TSS von 28 aufweisen. Das führt aus unserer Sicht unter Umständen zu einem inhärenten Konflikt zwischen der maximalen Ausschöpfung der BSC und der notwendigen Erfüllung der Einschlusskriterien. Das sei einfach deskriptiv dahingestellt. Das ist das eine.

Das andere ist, dass uns der geringe Einsatz von Glucocorticoiden in der Studie aufgefallen ist. Zum einen sind das der insgesamt geringe Einsatz und auch die Vorgabe, möglichst keine Therapie mit Glucocorticoiden während der Studie zu beginnen bzw. die Dosis nicht zu erhöhen. Ich habe die Stellungnahme der DGHO unter anderem so verstanden, dass der

Stellenwert der Glucocorticoide besonders betont und in der Behandlung dieser Erkrankung herausgestellt wurde, natürlich vor dem Hintergrund der bekannten Nebenwirkungen dieser Glucocorticoide.

Ich habe schon gesagt, nur 11 Prozent der Patienten haben überhaupt eine Therapie mit Glucocorticoiden erhalten. Das erscheint uns vor dem Hintergrund der Ausführungen der DGHO und der hohen Symptomlast, die ich beschrieben habe, mehr als 60 Prozent mit einem TSS von über 42, doch sehr wenig. Deshalb möchte ich den pU zum einen bitten zu erläutern, warum Glucocorticoide nur bei so wenigen Patienten eingesetzt wurden und zum anderen, inwiefern eine Einschränkung der Glucocorticoidgabe mit Best-Supportive-Care vereinbar ist bzw. warum es überhaupt notwendig war, das in der Studie so festzulegen.

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

Frau Dr. Haeger (Blueprint Medicines): In der Studie war es so, wie Sie ausgeführt haben, dass es eine Optimierungsphase von mindestens 28 Tagen gab, in denen das gesamte Spektrum an Best-Supportive-Care-Therapien für die Patienten individuell optimiert wurde. Dies wurde von den Experten an den behandelnden Zentren nach besten Möglichkeiten umgesetzt.

Danach wurde versucht, die Dosierung für mindestens 14 Tage unverändert zu lassen, um die Patienten zu stabilisieren. Dann wurde erst die Therapie mit Avapritinib oder der Einschluss in den Kontrollarm begonnen. Während der Studie waren Änderungen der Best-Supportive-Care-Therapie möglich. Allerdings wurde empfohlen, gerade für die Corticosteroide, die Therapie möglichst stabil zu lassen, um hier keine zusätzlichen Verzerrungen zu erzeugen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Haeger. – Herr Kranz, bitte.

Herr Dr. Kranz: Ich verstehe nicht so ganz, was das mit einer Verzerrung zu tun hat, wenn im Rahmen der Studie für die Patientinnen und Patienten eine Optimierung der Therapie vorgenommen wird, insbesondere so wie ich das verstanden habe, unter Verwendung der letzten möglichen Therapieoption, nämlich der Glucocorticoide. Können Sie vielleicht noch einmal erläutern, was Sie hier mit Verzerrung meinen?

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

Frau Dr. Haeger (Blueprint Medicines): Corticosteroide, das können die Kliniker besser beurteilen, sind sehr potente Arzneimittel, aber auch mit Nebenwirkungen assoziiert. Insofern könnte es hier zu Unterschieden zwischen den Armen kommen, die wir im Rahmen der Studie vermeiden wollten. Genau deshalb haben wir bewusst eine Optimierungsphase vor Beginn der Randomisierung etabliert, die so lang war, wie es für den Patienten notwendig war und dann über weitere 14 Tage stabil gehalten wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Haeger. – Herr Kranz, bitte.

Herr Dr. Kranz: Ich denke, ich nehme das so zur Kenntnis. Dass das nicht der klinischen Praxis entspricht, dass Patienten, wenn sie symptomatisch sind, dann besser keine Anpassung der Therapie mehr erfahren, obwohl das potenziell möglich wäre, nur um die Hintergrundbehandlung stabil zu halten, ist, glaube ich, relativ klar. Das sehen wir als problematisch an, gerade wenn die Vergleichstherapie hier Best-Supportive-Care ist. Sie hatten in Ihrer Stellungnahme ausgeführt, dass Sie das insbesondere gemacht haben, um den Therapieeffekt von Avapritinib zu isolieren. Das ist etwas, was man immer wieder im Rahmen der Studien für die Zulassung hört. Das ist leider für die Nutzenbewertung genau das, was wir problematisch finden, weil es den Versorgungsalltag in der Form nicht widerspiegelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kranz. – Ich habe eine Wortmeldung von Herrn Professor Reiter.

Herr Prof. Dr. Reiter (UMM): Ich will, auch wenn ich nicht gefragt wurde, etwas dazu sagen und darum bitten, dass auch meine Kollegen etwas sagen dürfen. Es ist mitnichten so, dass

orale Glucocorticosteroide nur irgendwie zur Basistherapie eines Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose gehören. Wir haben, glaube ich, klargemacht, dass, wenn überhaupt, für außerordentlich therapierefraktäre Fälle, bei denen zum Beispiel Dinge wie anaphylaktische Reaktionen mit Reanimation oder schwerste gastrointestinale Beschwerden mit Durchfällen – diese sind beispielhaft, da könnte ich Ihnen jetzt noch viel mehr sagen –, nur wenn solche schweren Symptome auf eine Basistherapie nicht ansprechen, dann würden wir in einzelnen Fällen auf eine leider dauerhafte Steroidtherapie zurückgreifen, insbesondere auch deshalb, weil etwa ein Drittel der Patienten eine mittelschwere, unter Umständen auch schwere Osteoporose und nicht nur Osteoporose, sondern auch Frakturen hat und das praktisch – – Wie soll ich sagen? Sie können einfach einem Patienten mit Osteoporose kein Cortison geben. Das ist relativ bis absolut kontraindiziert. Ich will es noch einmal ganz klar sagen, das ist kein Bestandteil der Basistherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Reiter. – Ergänzend Herr Dr. Siebenhaar, danach Herr Kranz.

Herr PD Dr. Siebenhaar (IFA, Charité): Ich schließe mich dem an, was Herr Reiter sagte. Genau den Punkt wollte ich auch hervorheben, nicht dass wir hier ein verzerrtes Bild bekommen. Die Glucocorticoide, wie von Herrn Professor Reiter gesagt, sind weder Standard noch Care, und es soll auch nicht der Eindruck entstehen, als wären sie ein Wundermittel zur Behandlung der Symptome der indolenten systemischen Mastozytose, dem ist mitnichten so.

Es gibt sehr viele Symptome, auch bei der indolenten systemischen Mastozytose, die auf Glucocorticoide überhaupt nicht ansprechen. Die Hautsymptome sprechen nicht gut an. Sie verhindern keine Anaphylaxie, der Darm ist das Einzige, wo wir gute Erfahrungen haben, aber das ist eines von sehr vielen Symptomen, von denen diese Patienten geplagt sind, durch die die Lebensqualität eingeschränkt wird. Der Grund, warum sie im klinischen Alltag und auch in der Studie so selten eingesetzt werden, ist genau die schlechte Erfahrung der Wirksamkeit dieser Medikamente zulasten der hohen Nebenwirkungen, die man sich damit einkauft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Siebenhaar. – Herr Kranz dazu.

Herr Dr. Kranz: Ich verstehe, dass man das nicht gerne tut, aber ich möchte noch einmal darauf abstellen. Die Einschlusskriterien waren mindestens ein TSS von 28. 60 Prozent hatten schwere Symptome mit einem TSS von über 42. 80 Prozent der Patienten hatten GI-Symptome. Die Therapiemöglichkeiten vor Avapritinib waren, und das wurde so beschrieben, in solchen Fällen auch die Glucocorticoide. Die wurden hier nur in sehr seltenen Fällen eingesetzt. Es war im Studienprotokoll vorgesehen, dass man die Dosis nicht erhöht, dass man damit während der Studie nicht beginnt. Wir können nicht abschätzen, was das letztendlich für die Ergebnisse bedeutet. Ich denke, im Rahmen von Best-Supportive-Care sollte diese Möglichkeit des Glucocorticoid-Einsatzes gegeben sein, auch wenn man das nicht gerne tut, auch wenn das Nebenwirkungen macht. Hier noch der Verweis darauf, dass gerade die Reduktion oder das Einsparen von Glucocorticoiden aufgrund dieser schweren Nebenwirkungen, die im längeren Verlauf auftreten können, auch vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt akzeptiert wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Siebenhaar, bitte.

Herr PD Dr. Siebenhaar (IFA, Charité): Nur als Ergänzung dazu: Dann wäre vielleicht auch die Information wichtig zu fragen, wie hoch der prozentuale Anteil der Patienten mit Osteoporose in der Studie war. Das war genau der Grund, warum sie nicht eingesetzt worden sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Siebenhaar. – Frau Dr. Silies vom pU, bitte.

Frau Dr. Silies (Blueprint Medicines): Ich möchte gerne zur Optimierung der BSC etwas sagen. Die Einschlusskriterien waren mindestens über vier Wochen eine Optimierung. Nicht alle Patienten sind an dem Tag, bevor sie eingeschlossen wurden, diagnostiziert worden und

haben noch nie im Leben eine symptomatische Therapie gesehen. Es ist davon auszugehen, dass diese Patienten über einen langen Zeitraum vorher symptomatische Therapien bekommen haben, analog dem, wie es in den Onkopedia-Leitlinien beschrieben ist, die ganzen symptomatischen Therapien als Basistherapien und dass das auch optimiert wurde, um diesen unerfüllten medizinischen Bedarf zu decken und zu reduzieren. Nichtsdestotrotz, wie vorhin gesagt wurde, blieb er für manche Patienten. Zusammenfassend kann man sagen, dass hier eine Optimierung stattfand und dass vor zwei Jahren in der Erstbewertung die Optimierung vom G-BA und als zweckmäßige Vergleichstherapie so akzeptiert wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Silies. – Herr Kranz zur Osteoporose, bitte.

Herr Dr. Kranz: Weil Herr Siebenhaar das gerade gefragt hat: Ich gebe Ihnen völlig recht. Das haben wir uns angeschaut. 20 bis 30 Prozent der Patienten in der Studie hatten Osteoporose.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kranz. – Ich schaue in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Frau Witt vom GKV-SV und Frau Müller von der KBV. Frau Witt, bitte.

Frau Dr. Witt: Ich muss das für mich zusammenfassen. Es wurden Patienten nach dem Label eingeschlossen, bei denen die symptomatische Therapie keine ausreichende Kontrolle mehr darstellt. Das ist, glaube ich, hier der Knackpunkt. Man dreht sich da vielleicht ein wenig im Kreis. Es ist so, dass die Patienten zufällig randomisiert werden, und im Interventionsarm bekommen sie eine Eskalation mit dem Avapritinib. Die Patienten im Vergleichsarm bekommen keine.

Ich habe für mich mitgenommen: Es gibt im Prinzip zwei Optimierungsmöglichkeiten. Ich beginne mit den H1-, H2-Antihistaminika, kann aber innerhalb dieser Basistherapie auch andere Wirkstoffe zur Optimierung heranziehen und sicherlich auch kombinieren. Ich glaube, da ist schon der erste Punkt, dass das offensichtlich nur vor Studieneinschluss passiert ist und während der Studie keine weiteren Optimierungsmöglichkeiten zur Verfügung standen.

Der zweite Eskalationsschritt wäre die Hinzunahme der damals nur existenten Off-Label-Optionen, die zielgerichteten oder zytoreduktiven Therapien. Ich glaube, die Problematik ist, wie Herr Wörmann das formulierte, die Geschichte der Medizin, und wir müssen dafür eine Lösung finden.

Ich habe eine Frage an den pU: Hinsichtlich der Glucocorticoide haben Sie erst mit Amendment 7 einige Monate vor Beendigung der Studie Änderungen eingeführt, dass keine Dosisanpassungen mehr vorgenommen werden können und Patienten, die bisher keine Glucocorticoide hatten, dann auch keine mehr bekommen können. Können Sie begründen, warum Sie das mit dem Amendment 7 eingeführt haben?

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

Frau Dr. Haeger (Blueprint Medicines): Zum ersten Teil Ihrer Frage: Eine Optimierung der Best-Supportive-Care, das heißt der vielen symptomatischen Therapien, war während der Studie jederzeit möglich, nicht nur in der Optimierungsphase vor Beginn der Randomisierung. Auch während der Studie konnte jederzeit die Best-Supportive-Care optimiert werden. Die einzige Einschränkung, die es gab, waren Corticosteroide, bei denen es erst mit einem späteren Amendment, das haben Sie gerade erwähnt, Amendment 7, die Empfehlung gab, diese Anpassung zu reduzieren, um Verzerrungseffekte zu vermeiden. Ansonsten war eine Optimierung der Best-Supportive-Care in der Studie jederzeit möglich und wurde auch umgesetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Haeger. – Frau Witt, bitte.

Frau Dr. Witt: Der zweite Teil, warum Sie das mit Amendment 7 eingeführt haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Warum so spät?

Frau Dr. Witt: Warum dann?

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

Frau Dr. Haeger (Blueprint Medicines): Es handelt sich hier um eine seltene Erkrankung mit wenigen Patienten. Wir haben die erste randomisierte Studie in der indolenten systemischen Mastozytose durchgeführt und während der Studie durch die Behandlung mit einer ersten zielgerichteten Therapie sehr viel dazugelernt. Insofern haben wir während der Studie Anpassungen vorgenommen, auch bis zum Ende der Studie kleine Anpassungen über Amendments vorgenommen, die entsprechend eingereicht wurden, um unsere Lernkurve in der Studie entsprechend umzusetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Witt, das nehmen wir zur Kenntnis.

Frau Dr. Witt: Das nehmen wir zur Kenntnis. Danke schön.

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

Frau Dr. Müller: Ich wollte die gleiche Frage stellen, die Frau Witt zu diesem Amendment gestellt hat, aber mit einer anderen Zielrichtung. Mich hat auch interessiert, warum so spät? Aber was mich noch mehr interessiert: Sonst war die Anpassung im Rahmen von BSC möglich. Diese Glucocorticoide wurden eingeschränkt, und das war relativ kurz vor dem Datenschnitt. Das Amendment 7 war 11/2021, und die finale Analyse, also der finale Datenschnitt erfolgte im Juni 2022. Es ist ein gutes halbes Jahr vorher gewesen, dass die Einschränkung eingeführt wurde, dass Patienten, die vorher noch keine Steroide hatten, damit nicht anfangen sollten und dass, wenn es bereits zu Beginn Corticosteroidtherapie gab, zumindest keine Dosiserhöhung, vorgenommen werden sollte.

Wie viele Patienten hat das betroffen, habe ich mich gefragt, wenn das ein so kurzer Zeitraum war. Die Einschränkung kam erst sehr spät. Haben Sie da eine Vorstellung? Ich meine, unabhängig davon, wie der Stellenwert der Glucocorticoide ist – darüber haben wir schon ausführlich mit den Klinikern diskutiert –, sind überhaupt noch so viele von dieser Einschränkung betroffen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): pU, kann man das quantifizieren?

Frau Dr. Silies (Blueprint Medicines): Diese Einschränkung gilt für beide Arme, für den Avapritinib-Arm und den Vergleichsarm. Insofern sind beide Arme gleich betroffen. Es sind wenige Patienten. Eine genaue Zahl liegt mir im Moment nicht vor. Das kann ich prüfen und Ihnen nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, legen Sie Wert darauf?

Frau Dr. Müller: Für uns wäre es interessant, wie viel Prozent in der Zeit noch in der Situation waren, in der sie hätten neu mit Glucocorticoiden eventuell anfangen können. Das kann man wahrscheinlich nicht genau in Prozent ausdrücken. Wie viele waren überhaupt schon durch oder kurz vor dem Ende? Man kann nicht mehr viel erwarten, egal, wie man das bewertet. Wenn Sie dazu etwas haben, auch für das IQWiG – ich weiß nicht, Herr Kranz, ob es Ihnen hilft –, das wäre nicht schlecht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der pU hat sich noch einmal gemeldet.

Frau Dr. Silies (Blueprint Medicines): Diese Information ist schwer zu bekommen, denn wir kennen nicht jeden einzelnen Patienten in der Therapiesituation und die Überlegung sowohl des Patienten als auch des behandelnden Arztes, ob diese Therapie zu dem Zeitpunkt, Amendment 7 im November 2021, noch optimiert ist oder nicht. Wir sehen in beiden Armen, dass die symptomatischen Therapien im Avapritinib-Arm deutlich stärker reduziert wurden als im Vergleichsarm. Das ist aus unserer Sicht nachvollziehbar, wenn man sich insgesamt die Verbesserung des Gesundheitszustands der Patienten unter der Avapritinib-Behandlung und die Verbesserung der Lebensqualität unter der Avapritinib-Behandlung anschaut.

Vor dem Hintergrund gehe ich davon aus, dass wir keine detaillierteren Daten mehr finden, wie viele Patienten potenziell für eine Glucocorticoid-Therapie oder Corticoidtherapie im November 2021 in der Studie sowohl im Avapritinib-Arm als auch im Vergleichsarm infrage gekommen wären. Vielleicht können die Kliniker das besser beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe keinen, der sich meldet. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ja, das ist mir schon klar. Man kann nicht bei jedem individuell sagen, der wäre sonst noch infrage gekommen. Das geht nicht. Aber wenn viele Patienten mit der – – Es gibt aber First Patient In. Ich weiß nicht, wann First Patient In und First Patient Out waren. Wenn ein relevanter Anteil zu dem Zeitpunkt zum Beispiel nicht mehr unter Beobachtung war, dann sollte es sich nicht so riesig auswirken. Aber das weiß ich nicht. Es ist nur eine ungefähre Angabe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ihnen ging es nicht um die Einordnung des einzelnen Patienten, sondern Sie wollten sagen, wenn nur noch 3 Prozent oder 5 Prozent in der Studie waren, weil nur noch wenige neu hineingekommen sind und die anderen waren draußen, dann kann es keine Relevanz haben, wenn vorher die Optimierung möglich war. Das war, glaube ich, die Überlegung, die Sie geleitet hat.

Frau Dr. Müller: Genau, auch wenn das noch 20 Prozent sind. Aber das war der Gedanke, einfach der Verlauf, First Patient In, Last Patient Out. Wie viele waren noch in der Situation? Aber dazu kenne ich die Studie nicht gut genug.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Haeger von Blueprint, bitte.

Frau Dr. Haeger (Blueprint Medicines): Wir können gerne noch einmal in die Studienberichte schauen, wie viele Patienten dies potenziell hätte betreffen können. Es wird sicherlich eine kleine Anzahl von Patienten sein, und es hat sicherlich nicht zu einer Verzerrung oder zu einer Beeinflussung der Studie geführt, zumal dies für beide Arme galt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Es wäre gut, wenn Sie in irgendeiner Form quantifizieren könnten, wie viele Leute noch in der Studie waren, bei denen vorher eine Optimierung möglich war, jetzt nicht mehr und wie viele neu unter diesem einschränkenden Kriterium gelaufen sind. Dann sieht man, ob sich daraus eine Relevanz bezogen auf die Gesamtergebnisse ergeben kann oder nicht. Danke schön. – Ich habe keine weiteren Wortmeldungen mehr. Ich vermute, Frau Silies, Sie machen eine kurze Zusammenfassung, und dann machen wir mit dem zweiten Anwendungsgebiet weiter.

Frau Dr. Silies (Blueprint Medicines): Das übernimmt unsere Kollegin, Frau Dr. Spiessl.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Dr. Spiessl (Blueprint Medicines): Vielen Dank. – Herr Vorsitzender Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir haben gehört, dass die indolente systemische Mastozytose, auch ISM genannt, sehr selten vorkommt. Die indolente systemische Mastozytose weist sich durch eine Vielzahl unterschiedlicher Symptome in den Organen wie unter anderem Haut, Magen-Darm, Nerven und Knochen aus. Früher waren die Therapieoptionen nur symptomatisch wirksam und somit insbesondere bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Symptomen, die nicht ausreichend kontrolliert werden konnten, sehr limitiert. Der medizinische Bedarf war sehr hoch.

Mit Avapritinib gibt es seit Dezember 2024 erstmalig eine neue zielgerichtete, krankheitsmodifizierende Therapie zur Behandlung dieser ISM-Patienten. Unter Avapritinib-Behandlung erfahren die Patienten, wie wir heute in der Diskussion gehört haben, eine deutliche Verbesserung der krankheitsbedingten Symptomatik, des allgemeinen Gesundheitszustands und damit einhergehend erheblich der Lebensqualität.

So hat der G-BA mit seinem Beschluss vom Juni 2024 einen Zusatznutzen festgestellt und die Umsetzung der zVT mit Best-Supportive-Care im Bewertungsverfahren anerkannt. Die Avapritinib-Therapie erweist sich in diesem Indikationsgebiet als sehr gut verträglich und sicher.

Zusammenfassend bietet Avapritinib mit der Einnahme von nur einer Filmtablette pro Tag die erste zielgerichtete, krankheitsmodifizierende, hochwirksame Therapieoption für ISM-Patienten mit mittelschweren bis schweren Symptomen, die eine beträchtliche Verbesserung der Symptomatik, also der Morbidität, und eine beträchtliche Verbesserung der Lebensqualität bei guter Verträglichkeit und Sicherheit mit sich bringt. – Ich danke Ihnen für die gute und konstruktive Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich danke Ihnen und Ihrem Team sowie den anderen Stellungnehmern noch nicht. Ich glaube, nur Herr PD Dr. Siebenhaar ist bei der nächsten Anhörung nicht dabei. Herr Siebenhaar, an Sie herzlichen Dank. Herr Reiter, Frau Schwaab, Herr Wörmann und Herr Panse sind bei der nächsten Anhörung dabei. Ich unterbreche jetzt kurz, und in einer Minute geht es mit dem Verfahren 1262 weiter. Bis dahin. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 14:30 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2025-B-078 Avapritinib

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

Avapritinib

[zur Behandlung der indolenten 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	<u>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use); Teil A:</u> • IV. Dinatriumcromoglycat (DNCG)-haltige Arzneimittel (oral) bei systemischer Mastozytose <u>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)</u> • 15. Dinatriumcromoglycat (DNCG)-haltige Arzneimittel (oral) nur zur symptomatischen Behandlung der systemischen Mastozytose
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 zur Behandlung erwachsener Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen indiziert, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann.
Zugelassene Arzneimittel konnten nicht identifiziert werden.	

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorgang: 2025-B-078 Avapritinib

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 18. 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.....	9
Referenzen	11

Abkürzungsverzeichnis

ASM	Aggressive systemic mastocytosis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISM	Indolent systemic mastocytosis
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 Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann.

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.

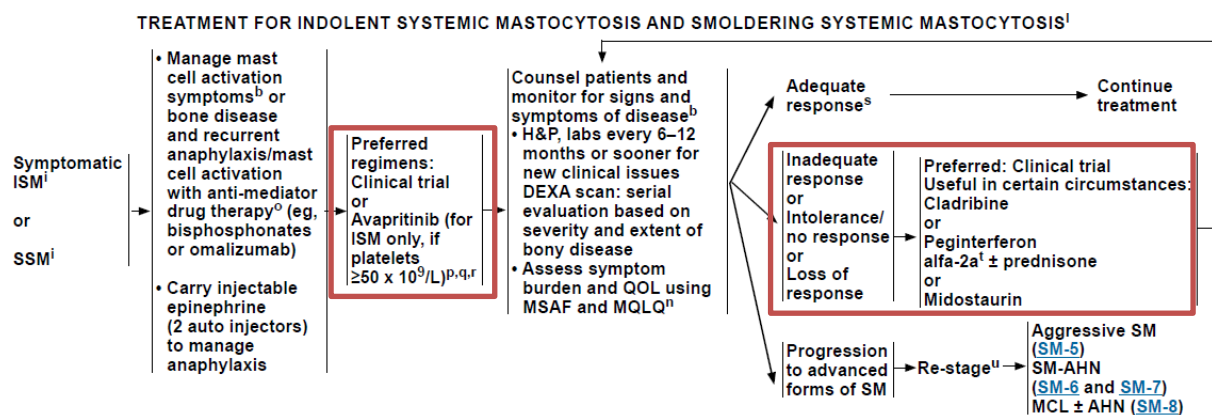
NCCN Categories of Preference	
Preferred intervention	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
Other recommended intervention	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly 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 Version der hier dargestellten Leitlinie ist vom 24.04.2024.
- Die roten Umrandungen markieren das relevante Anwendungsgebiet bzw. die passende Therapielinie.

Empfehlungen



¹ Patients should be counseled about the signs/symptoms and potential triggers of mast cell activation (SM-1). Multidisciplinary collaboration with subspecialists (eg, anesthesia for procedures/surgery; high-risk obstetrics for pregnancy) is recommended (SM-1).

² Diagnostic Criteria for the Variants of Systemic Mastocytosis (SM-D).

³ Adverse Prognostic Variables and Risk Stratification in Systemic Mastocytosis (SM-I).

⁴ van Anrooij D, et al. Allergy 2016;71:1585-1593. MSAF and MQLQ have been validated only in patients with ISM, not in patients with more advanced forms of mast cell disease. To access the questionnaires for MSAF and MQLQ, select "Supporting Information" and "See Appendix S1 and Appendix S2."

⁵ See (SM-K) for anti-mediator drug therapy approaches for mast cell activation symptoms.

⁶ Avapritinib is not recommended for the treatment of patients with platelet counts of less than $50 \times 10^9/L$.

⁷ 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>.

⁸ Gotlib J, et al. NEJM Evid 2023;2:EVID02200339.

⁹ Response assessment should be based on improvement of disease-related symptoms and/or improvement of B-findings in ISM or SSM.

¹⁰ In the event that peginterferon alfa-2a is unavailable, the use of other available pegylated interferons (eg, ropeginterferon alfa-2b-nft) is appropriate.

¹¹ 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.

Hintergrund

Cytoreductive Therapy

[...]

The management of mast cell activation symptoms with anti-mediator drug therapy is recommended for symptomatic ISM or SSM. Enrollment in a clinical trial is a preferred option for these patients. **Avapritinib** (if platelet counts are $\geq 50 \times 10^9/L$)¹⁶⁸ is also a preferred option for patients with symptomatic ISM.

Additionally, for symptomatic ISM or SSM, cladribine¹⁶⁹⁻¹⁷¹ or peginterferon alfa-2a¹⁷²⁻¹⁷⁵ may be useful in certain circumstances for select patients with severe, refractory mediator symptoms or bone disease not responsive to anti-mediator therapy or bisphosphonates.¹²¹ [...]

Indolent SM

- 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.

In the phase II PIONEER trial, patients with moderate to severe ISM despite prior use of 2 or more best supportive care medications were randomized 2:1 to receive avapritinib (25 mg daily) or placebo.¹⁶⁸ At 24 weeks, a reduction of 15.6 points (95% CI, -18.6 to -12.6) from baseline in the total symptom score was reported in patients treated with avapritinib compared to a reduction of 9.2 points (95% CI, -13.1 to -5.2; $P = .003$) in those treated with placebo. Compared to patients treated with placebo, those treated with avapritinib also achieved a 50% or greater decrease in serum tryptase level (54% vs. 0%; $P < .001$), KIT D816V VAF in peripheral blood (68% vs. 6%; $P < .001$), total symptom score (25% vs. 10%; $P = .005$), and bone marrow mast cell burden (53% vs. 23%; $P < .001$). Grade 3 or higher adverse events occurred at similar rates in both groups. The most common adverse events that occurred in the avapritinib group at a rate of two times or more than that of the placebo group included flushing (9.2% vs. 4.2%), peripheral edema (8.5% vs. 4.2%), face edema (7.1% vs. 1.4%), elevated blood ALP (6.4% vs. 1.4%), periorbital edema (6.4% vs. 2.8%), and insomnia (5.7 vs. 2.8%). The number of anaphylactic events in both groups were low and the trial was not powered to determine a difference in the frequency of anaphylaxis between the two groups.

- Midostaurin

Midostaurin, an oral multikinase inhibitor with activity against D816Vmutated 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 [...]

- 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

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. [...]

Referenzen

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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27355533>.

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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34873345>.

121. Castells M, Butterfield J. Mast cell activation syndrome and mastocytosis: initial treatment options and long-term management. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1097-1106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30961835>.

168. Gotlib J, Castells M, Oude Elberink H, et al. Avapritinib versus placebo in indolent systemic mastocytosis. *NEJM Evid* 2023;2:EVIDoa2200339. Available at: <https://evidence.nejm.org/doi/full/10.1056/EVIDoa2200339>.
169. Kluin-Nelemans HC, Oldhoff JM, Van Doormaal JJ, et al. Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *Blood* 2003;102:4270-4276. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12933573>.
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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19890907>.
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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26002962>.
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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7718472>.
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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12472593>.
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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14687620>.
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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15217717>.
176. Chandesris MO, Damaj G, Canioni D, et al. Midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 2016;374:2605-2607. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27355555>.
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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28744009>.
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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29890238>.

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 epistemonikos[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-078

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

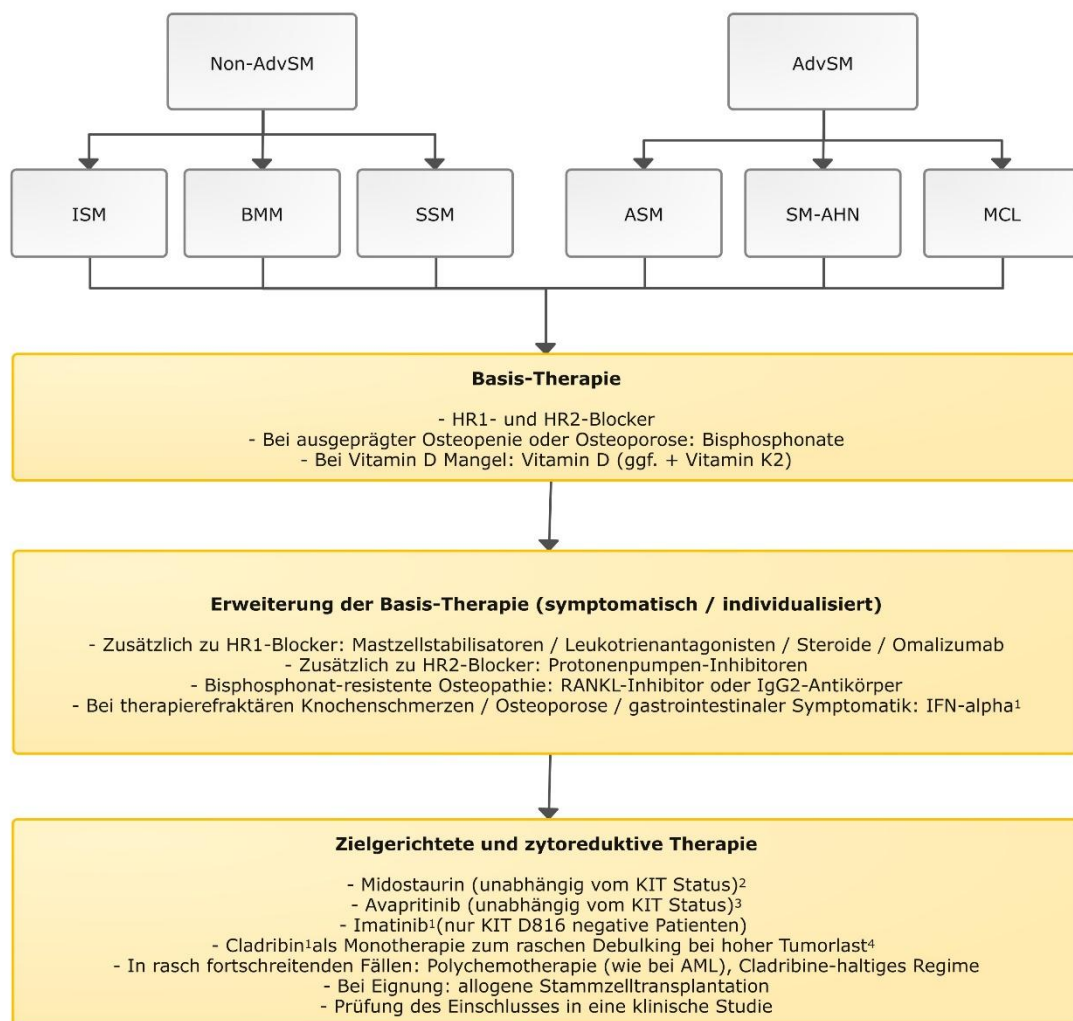
Indikation
Behandlung erwachsener Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen indiziert, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<u>Zusammenfassung</u> Die indolente systemische Mastozytose (ISM) ist die häufigste Variante der systemischen Mastozytose. Die Patientinnen und Patienten (Pat.) mit ISM haben eine gute Prognose mit normaler Lebenserwartung, können aber durch die Krankheitssymptomatik sehr belastet sein. Standard bei Pat. mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle werden kann, ist - Optimierung der symptomatischen Therapie einschl. - Glukokortikoide mit osteoprotektiver / osteoanaboler Therapie - ggf. Hyposensibilisierung bei Hymenopeteren-Allergie - Avapritinib bei persistierender Symptomatik. <u>Stand des Wissens</u> 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 Mastzellleukämie (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]. Mastzellen exprimieren die Rezeptor-Tyrosinkinase KIT (CD117), die den Stammzellfaktor (SCF) bindet, einen für Proliferation und Differenzierung wichtigen hämatopoetischen Wachstumsfaktor, welcher speziell die Differenzierung der Mastzellen fördert. Eine aktivierende <i>KIT</i> Mutation

(>95% *KIT* D816V) ist in >90% der SM-Pat. nachweisbar und führt zu einer SCF-unabhängigen Rezeptoraktivierung mit klonaler Expansion und zur Akkumulation von Mastzellen [4, 5].

Bei der ISM stehen durch die Ausschüttung der Mastzell-Mediatoren verursachte Beschwerden und Symptome klinisch im Vordergrund. Die Symptomatik korreliert hierbei häufig nicht mit objektivierbaren Parametern, welche die Erkrankungslast beschreiben: z.B. Quantifizierung der Serumtryptase, der *KIT* D816V-Mutationslast, und der Mastzell-Knochenmarkinfiltration.

Im Vordergrund steht die Symptomatik mit Manifestation an Haut, Gastrointestinaltrakt und / oder respiratorischem System, kardiovaskulär, neurologisch, ossär und durch Allgemeinsymptome wie Schwäche und Fatigue [6].

Pat. mit ISM erhalten eine Basis-Therapie, siehe Abbildung 1 [6].



Legende:

ISM, indolente SM; SSM, smoldering SM; ASM, aggressive SM; SM-AHN, SM mit assoziierter hämatologischer Neoplasie; MCL, Mastzell-Leukämie.

¹ nur off-label;

² insbesondere bei hoher *KIT* D816V Mutationslast, z.B. ≥5-10% im peripheren Blut und Nachweis einer AdvSM sollte Midostaurin im Therapiemanagement (ggf. additiv) berücksichtigt werden.

³ zugelassen nach einer systemischen Vortherapie bei der AdvSM in einer Startdosis von 200 mg tgl.; bei der ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann (Startdosis von 25 mg tgl.).

⁴ weitere konventionelle Therapiemöglichkeiten zur Zytoreduktion: Hydroxyurea, Interferon-alpha (off-label) u.a.,

Ein relevanter Anteil der Pat. ist dabei aufgrund der Schwere der Mastzellmediator assoziierten Symptomatik genötigt, mehrere antihistaminerge und mastzellstabilisierende Therapien zu nutzen. Diese Basis-Therapie kann bei Pat. mit ISM und persistierender Symptomatik durch die Gabe von Glukokortikoide ergänzt werden. Hier ist begleitend auf osteoprotektive Maßnahmen zu achten.

Avapritinib ist ein niedermolekularer Hemmstoff, der für eine präferentielle Bindung an die aktive Konformation von KIT und PDGFRA entwickelt wurde. Avapritinib wurde im März 2022 für die EU zur Therapie von Pat. mit AdvSM zugelassen. Die Zulassung wurde im Dezember 2023 auf Pat. mit ISM erweitert. Die tgl. Dosis in dieser Indikation liegt bei 25 mg/Tag.

In der Zulassungsstudie PIONEER führte Avapritinib bei Pat. mit ISM gegenüber Placebo zu einer signifikant stärkeren Reduktion der klinischen Symptomatik nach 24 Wochen und zur Verbesserung von Parametern der Lebensqualität [7]. Die klinisch relevante Wirksamkeit zeigt sich in der kontinuierlichen Besserung des Total Symptom Scores und der Möglichkeit einer Reduktion der Supportivtherapie. Der krankheitsmodulierende/kausale Effekt von Avapritinib wird zudem durch eine signifikante Senkung der Serumtrypsinase, der KIT Mutationslast und der Knochenmarksinfiltration unterstrichen. Die Raten schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 waren in den beiden Studienarmen gleich. Die Therapieabbruchrate im Avapritinib-Arm aufgrund von unerwünschten Ereignissen lag bei 2,1%.

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?

Ja, diese sind oben dargestellt.

Referenzliste:

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 2022;140(11):1200-28. [DOI:10.1182/blood.2022015850](https://doi.org/10.1182/blood.2022015850)
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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000646)
4. Valent P, Akin C, Sperr WR, et al. New Insights into the Pathogenesis of Mastocytosis: Emerging Concepts in Diagnosis and Therapy. Annu Rev Pathol. 2023;18:361-86. [DOI:10.1146/annurev-pathmechdis-031521-042618](https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-031521-042618)
5. Erben P, Schwaab J, Metzgeroth G, et al. The KIT D816V expressed allele burden for diagnosis and disease monitoring of systemic mastocytosis. Ann Hematol. 2014;93(1):81-8. [DOI:10.1007/s00277-013-1964-1](https://doi.org/10.1007/s00277-013-1964-1)
6. Schwaab J et al.: Systemische Mastozytose, ONKOPEDIA, Januar 2024. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mastozytose-systemische/@guideline/html/index.html>
7. Gotlib J, Castells M, Elberink HO et al.: Avapritinib versus Placebo in Indolent Systemic Mastocytosis. NEJM Evid Jun 2023. DOI: [10.1056/EVIDo2200339](https://doi.org/10.1056/EVIDo2200339)