



# Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Avapritinib (D-1261)**

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 Anhörmontag, 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 Avakit 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 Verzweigung 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