

**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

Stand: Mai 2025

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.	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht angezeigt.
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<p><u>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use); Teil A:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • IV. Dinatriumcromoglycat (DNCG)-haltige Arzneimittel (oral) bei systemischer Mastozytose <p><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></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.

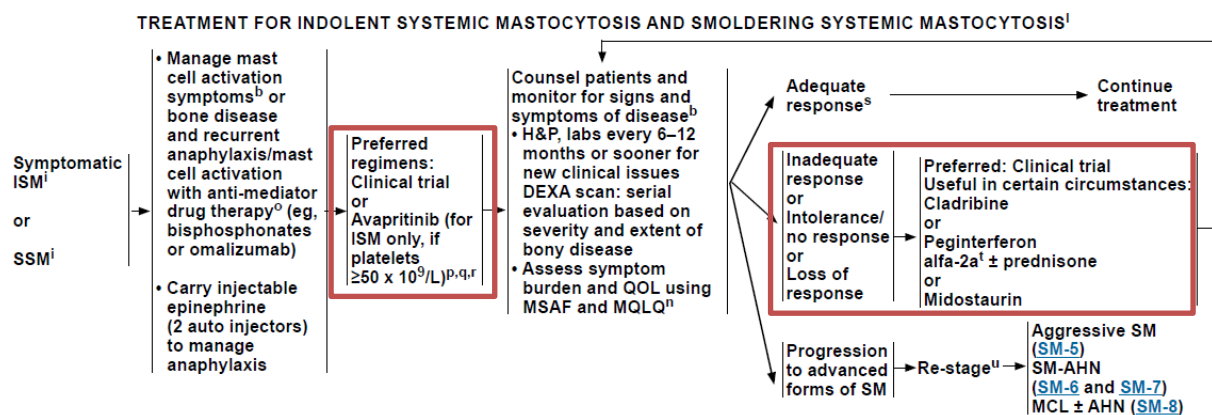
NCCN Categories of Preference	
Preferred intervention	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
Other recommended intervention	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly 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

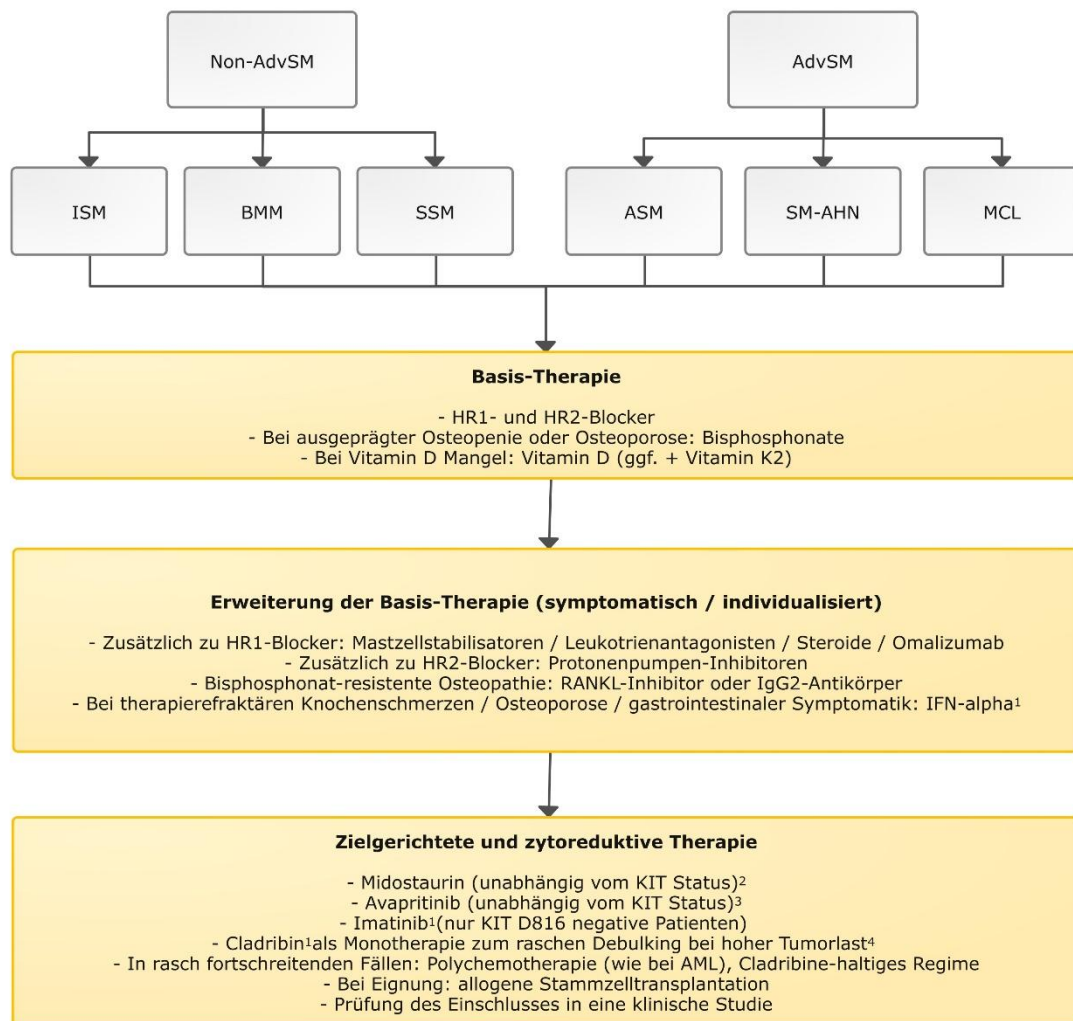
Indikation
Behandlung erwachsener Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen indiziert, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>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.</p> <p>Standard bei Pat. mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle werden kann, ist</p> <ul style="list-style-type: none"> - Optimierung der symptomatischen Therapie einschl. <ul style="list-style-type: none"> - Glukokortikoide mit osteoprotektiver / osteoanaboler Therapie - ggf. Hyposensibilisierung bei Hymenopeteren-Allergie - Avapritinib bei persistierender Symptomatik. <p><u>Stand des Wissens</u></p> <p>Die systemische Mastozytose (SM) ist eine seltene hämatologische Stammzellerkrankung [1]. Die WHO-Klassifikation 2022 unterscheidet die Subtypen indolente systemische Mastozytose (ISM), ‚Smoldering SM‘ (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].</p> <p>Mastzellen exprimieren die Rezeptor-Tyrosinkinase KIT (CD117), die den Stammzellerfaktor (SCF) bindet, einen für Proliferation und Differenzierung wichtigen hämatopoetischen Wachstumsfaktor, welcher speziell die Differenzierung der Mastzellen fördert. Eine aktivierende <i>KIT</i> Mutation</p>

(>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 Serumtryptase, 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)