

Avapritinib (indolente systemische Mastozytose)

Addendum zum Projekt A25-136
(Dossierbewertung)

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 squares of varying shades of blue and grey. The text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' is centered in white on a dark blue background.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A26-28

Version: 1.0

Stand: 09.04.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2220

DOI: 10.60584/A26-28

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Avapritinib (indolente systemische Mastozytose) – Addendum zum Projekt A25-136

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

10.03.2026

Interne Projektnummer

A26-28

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-28>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: info@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Avapritinib (indolente systemische Mastozytose); Addendum zum Projekt A25-136 (Dossierbewertung) [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-28>.

Schlagwörter

Avapritinib, Mastozytose – Systemische, Nutzenbewertung, NCT03731260

Keywords

Avapritinib, Mastocytosis – Systemic, Benefit Assessment, NCT03731260

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sebastian Meller
- Philip Kranz
- Katherine Rascher
- Veronika Schneck
- Ulrike Seay

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Darstellung der Studie PIONEER.....	3
2.2 Ergebnisse	5
2.2.1 Dargestellte Endpunkte	5
2.2.2 Verzerrungspotenzial	8
2.2.3 Ergebnisse.....	9
2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	12
2.3 Zusammenfassung.....	13
3 Literatur	14
Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Avapritinib + BSC vs. Placebo + BSC	4
Tabelle 2: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Avapritinib + BSC vs. Placebo + BSC	6
Tabelle 3: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Avapritinib + BSC vs. Placebo + BSC	9
Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Avapritinib + BSC vs. Placebo + BSC.....	10
Tabelle 5: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Avapritinib + BSC vs. Placebo + BSC	16
Tabelle 6: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Avapritinib + BSC vs. Placebo + BSC	17
Tabelle 7: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Avapritinib + BSC vs. Placebo + BSC	17
Tabelle 8: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Avapritinib + BSC vs. Placebo + BSC	18

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ISM-SAF	Indolent Systemic Mastocytosis-Symptom Assessment Form
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MC-QoL	Mastocytosis Quality of Life Questionnaire
MCS	Mental Component Score (psychischer Summenscore)
PCS	Physical Component Score (körperlicher Summenscore)
PGIC	Patients' Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PT	Preferred Terms
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SF-12v2	Short Form-12 Health Survey Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklassen
SUE	schwerwiegende UE
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 10.03.2026 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A25-136 (Avapritinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die methodische Prüfung und Darstellung der Ergebnisse der Studie PIONEER unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [2] und der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Stellungnahmeverfahren sowie nach der mündlichen Anhörung nachgereichten Angaben [3].

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Nachfolgend wird auftragsgemäß die Studie PIONEER dargestellt und unter Berücksichtigung der Angaben des pU aus dem Stellungnahmeverfahren bewertet. Eine ausführliche Beschreibung der Studie PIONEER einschließlich Angaben zu Studiendesign, Intervention und Charakteristika der Studienpopulation findet sich in Anhang B der Dossierbewertung A25-136 [1].

Die Studie PIONEER wurde in der Dossierbewertung A25-136 [1] für die Bewertung des Zusatznutzens von Avapritinib nicht herangezogen, da die im Kontrollarm der Studie eingesetzte Therapie nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Cladribin, Peginterferon alpha-2a ± Prednison, Midostaurin und Best supportive Care (BSC) festgelegt. Im Kontrollarm der Studie PIONEER durfte jedoch ausschließlich BSC als Therapie eingesetzt werden. Die übrigen von der individualisierten Therapie umfassten Behandlungsoptionen durften trotz mindestens mittelschwerer Symptomlast bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht eingesetzt werden. Zudem ist es fraglich, ob die im Rahmen der Studie verabreichte BSC eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität darstellt. 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 und im Studienverlauf nicht weiter angepasst (insbesondere Glukokortikoide; für Details siehe Dossierbewertung A25-136 [1]). Zudem wurde mit Amendement 7 vom 01.11.2021 zum Studienprotokoll, ungefähr 8 Monate vor der finalen Analyse von Teil 2 der Studie (Datenschnitt 23.06.2022) festgelegt, dass eine Glukokortikoidtherapie bei Patientinnen und Patienten, die zu Beginn der Studie keine Glukokortikoide erhielten, nicht begonnen werden sollte. Bei Patientinnen und Patienten, die bereits eine Glukokortikoidtherapie zu Beginn der Studie erhielten, sollte keine Dosiserhöhung vorgenommen werden. Dies stellt eine relevante Einschränkung der BSC dar.

Im Nachgang zu der mündlichen Anhörung hat der pU ergänzende Daten zur Relevanz der mit Amendment 7 zum Studienprotokoll eingeführten Einschränkung der Glukokortikoidtherapie vorgelegt [3]. Der pU gibt an, dass ihm keine genauen Zahlen zu den von Amendment 7 betroffenen Patientinnen und Patienten vorliegen. Er gehe jedoch aufgrund der kurzen Zeitspanne zwischen Inkrafttreten des Amendment 7 und Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten (ca. 2 Monate) bei einer Gesamtrekrutierungszeit von rund 33 Monaten davon aus, dass nur noch eine vernachlässigbare Anzahl an Patientinnen und Patienten nach Amendment 7 eingeschlossen wurden. In Anbetracht der, nach Einschätzung des pU, ebenfalls kurzen Zeitspanne von Amendment 7 bis zum Datenschnitt für die finale Analyse der Studie

(Datenschnitt 23.06.2022) sei zudem davon auszugehen, dass die Empfehlungen zur Vermeidung von Dosiserhöhungen sowie die Vermeidung des Neuansetzens von Glukokortikoiden keine nennenswerten Auswirkungen auf die Behandlung der Patientinnen und Patienten hatten.

Der Argumentation des pU ist nicht sachgerecht. Zwar betrug Zeitraum nach Einführung von Amendment 7 sowie dem Rekrutierungsende der Studie PIONEER nur ca. 2 Monate, allerdings sind alle Patientinnen und Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Einführung von Amendment 7 unter Studienbehandlung befanden von Amendment 7 und somit von der Einschränkung der Glukokortikoidtherapie betroffen. Das Amendment 7 betrifft somit grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten, die zwischen dem 01.05.2021 (6 Monate vor Amendment 7; entspricht der geplanten Behandlungsdauer mit der Studienmedikation) und finaler Analyse (Datenschnitt 23.06.2022) unter Behandlung mit der Studienmedikation standen, dieser Zeitraum beträgt somit näherungsweise 14 Monate. Wie viele Patientinnen und Patienten in diesem Zeitraum unter Behandlung mit der Studienmedikation standen, ist unklar. Es ist jedoch davon auszugehen, dass bei einem relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten, zumindest über einen gewissen Zeitraum ihrer Studienteilnahme, keine Möglichkeit bestand eine Kortikosteroidtherapie zu beginnen oder die Dosis zu erhöhen.

Der pU legt mit seiner Nachreichung erneut Daten zum Anteil der Patientinnen und Patienten vor die zu Studienbeginn Glukokortikoide erhielten (7 [9,9 %] im Kontrollarm und 17 [12,1 %] im Interventionsarm). Allerdings adressiert der pU die in der Dossierbewertung A25-136 aufgeführten weiteren Kritikpunkte an der Umsetzung von BSC nicht. Diese sind, unter anderem, dass, mit Ausnahme von H1- und H2-Antihistaminika, die weiteren BSC-Optionen (u. a. Glukokortikoide) trotz der hohen Symptomlast der Patientinnen und Patienten nur selten eingesetzt wurden. Zudem erfolgte im Verlauf der Studie bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten keine weitere Therapieoptimierung. Es bleibt daher weiterhin unklar, ob in der Studie PIONEER eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität durchgeführt wurde.

2.1 Darstellung der Studie PIONEER

Nachfolgend werden auftragsgemäß die Ergebnisse der Studie PIONEER dargestellt und bewertet.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 1 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 1: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Avapritinib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
PIONEER	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie PIONEER als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Studie PIONEER in insgesamt 42 Studienzentren zum Datenschnitt am 23.06.2022 durchgeführt worden sei. Davon befänden sich 19 Zentren in Nordamerika, 20 Zentren in Europa (davon 5 Zentren in Deutschland) und drei Zentren in Großbritannien. Von den insgesamt 212 Patientinnen und Patienten seien 93 Patientinnen und Patienten in Nordamerika, 103 Patientinnen und Patienten in Europa (davon 34 Patientinnen und Patienten in Deutschland in Aachen, Berlin, Mannheim, Hamburg und Lübeck) und 16 Patientinnen und Patienten in Großbritannien behandelt worden.

Nach Aussage des pU entsprechen die BSC-Medikamente, welche die Patientinnen und Patienten in der PIONEER-Studie in beiden Behandlungsarmen zusätzlich zu Avapritinib oder Placebo erhalten hätten, dem Therapiestandard für Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose in Deutschland.

Gemäß pU liegen keine Hinweise darauf vor, dass sich Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen deutlich auf die Studienergebnisse auswirken. Daher könne davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse, unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Studien auf den Versorgungskontext assoziiert seien, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar seien.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.2 Ergebnisse

2.2.1 Dargestellte Endpunkte

Im vorliegenden Addendum werden für die Gesamtpopulation der Studie PIONEER folgende patientenrelevante Endpunkte dargestellt:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Symptomatik, erhoben mittels dem Indolent Systemic Mastocytosis-Symptom Assessment Form (ISM-SAF)
 - Symptomatik, erhoben mittels des Patient Global Impression of Severity (PGIS)
 - Gesundheitszustand, erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Mastocytosis Quality of Life Questionnaire (MC-QoL)
 - Short Form-12 Health Survey Version 2 (SF-12v2)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) [2] weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 2 zeigt, für welche Endpunkte in der dargestellten Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 2: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Avapritinib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Endpunkte							
	Gesamtmortalität ^a	Symptomatik (ISM-SAF, PGIS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MC-QoL, SF-12v2)	SUES	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
PIONEER	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^c
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 c. Es wurden keine spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert. BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ISM-SAF: Indolent Systemic Mastocytosis-Symptom Assessment Form; MC-QoL; Mastocytosis Quality of Life Questionnaire; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-12v2: Short Form-12 Health Survey Version 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala								

Allgemeine Anmerkungen zu den Endpunkten

Symptomatik (ISM-SAF)

Der ISM-SAF wird als validierter patientenberichteter Fragebogen zur Beurteilung der Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose eingeschätzt. Für 11 Symptom-Items wird mittels einer 11-Punkte-Skala der Schweregrad innerhalb der letzten 24 Stunden beurteilt (von 0 kein Anzeichen / Symptom bis 10 schlimmstes vorstellbares Anzeichen / Symptom). In einem zusätzlichen Item geben die Patientinnen und Patienten die Häufigkeit von Diarrhoe in den letzten 24 Stunden an. Das Instrument wird täglich in Form eines elektronischen Tagebuchs ausgefüllt. Aus den 11 Items werden 3 Domänen (aus je 3 Einzel-Items) gebildet, die jeweils Werte zwischen 0 und 30 annehmen können (gastrointestinale Domäne, Haut Domäne und neurokognitive Domäne). Der Gesamtscore wird aus den 11 Items berechnet und kann Werte zwischen 0 und 110 erreichen, wobei höhere Werte eine stärkere Ausprägung der Symptome bedeuten. Der pU legt Responderanalysen mit einer Verbesserung um mindestens 16,5 Punkte für den ISM-SAF-Gesamtscore zu Woche 24 vor. Dies entspricht 15 % der Skalenspannweite. Das vom pU vorgelegte Responsekriterium entspricht somit den Anforderungen der Allgemeinen Methoden des Instituts [4].

In den vom pU vorgelegten Responderanalysen werden Patientinnen und Patienten mit hochdosierter Steroideinnahme (> 20 mg/d Prednison oder äquivalent) innerhalb von 7 Tagen vor (Behandlungs-)Zyklus 7 oder an mehr als 14 aufeinanderfolgenden Tagen zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Zyklus 1 und Zyklus 7, als Non-Responder gewertet. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Glukokortikoide sind Bestandteil der BSC und Patientinnen und Patienten sollten unabhängig von der Behandlung mit Glukokortikoiden mit ihren tatsächlich beobachteten Werten in die Analysen eingehen. Wie viele Patientinnen und Patienten auf Basis dieses Kriterium als Non-Responder gewertet wurden ist unklar. Vor dem Hintergrund des geringen Einsatzes von Glukokortikoiden zu Baseline sowie der mit Amendment 7 eingeführten Einschränkungen des Einsatzes von Glukokortikoiden, wird jedoch davon ausgegangen, dass die Eignung der Daten nicht grundsätzlich infrage gestellt ist. Diese Unsicherheit wird im endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.2.2).

Der pU stellt zusätzlich Auswertungen zu der mittleren Veränderung des Leitsymptoms / Leitdomäne dar (Symptom / Domäne mit der schwersten Ausprägung). Diese Auswertungen werden nicht dargestellt, da alle erhobenen Symptome bereits im Gesamtscore des ISM-SAF berücksichtigt werden.

Symptomatik erhoben mittels PGIS

Der in der Studie erhobene PGIS besteht aus einer einzigen Frage, mittels der Patientinnen und Patienten die durch die systemische Mastozytose bedingte Symptomatik anhand einer 5-stufigen Skala (von 0 = nicht vorhanden bis 4 = sehr stark) bewerten. Der pU legt in seinem Dossier Responderanalysen mit einer Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 vor. Das vom pU vorgelegte Responsekriterium entspricht somit, wie zuvor beschrieben, den Anforderungen der Allgemeinen Methoden des Instituts [4].

Symptomatik Patients' Global Impression of Change (PGIC)

Der in der Studie verwendete PGIC besteht aus 2 Items. Beide Items erfragen wie Patientinnen und Patienten Veränderungen seit Beginn der Behandlung in Bezug auf Aktivitätseinschränkungen, Symptome, Emotionen und allgemeine Lebensqualität bewerten. Aus diesen Fragen bleibt unklar auf welche Veränderung sich die Antwort der Patientinnen und Patienten beziehen soll. Zudem umfassen die Antwortmöglichkeiten für das 1. Item auf einer Likert Skala neben verschiedenen Optionen für die Verbesserung nur die Option keine Änderung inklusive Verschlechterung. Das heißt, es kann nicht zwischen keiner Veränderung und Verschlechterung unterschieden werden. Es ist zudem anzumerken, dass höhere Werte im 1. Item eine Verbesserung und im 2. Item eine Verschlechterung bedeuten, was für die gemeinsame Beantwortung der beiden Items nicht sinnvoll erscheint. Insgesamt wird der PGIC nicht als Augenscheinvalide eingeschätzt und wird daher nicht dargestellt.

Anaphylaxie-Episoden mit Epinephrin-Einsatz

Anaphylaxie-Episoden stellen grundsätzlich patientenrelevante Ereignisse dar, allerdings wird der Endpunkt in der vorliegenden Operationalisierung nicht für die Bewertung herangezogen. Es ist unklar anhand welcher Kriterien und durch wen die Entscheidung für die Verabreichung von Epinephrin erfolgte (von der Patientin / dem Patienten selbst, von einer Ärztin oder Arzt etc.) und folglich auch, welche Ereignisse genau den Epinephrin-Einsatz bedingt haben. Unabhängig davon zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen und das Ereignis trat nur bei 2 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (1,4 %) und 3 Patientinnen und Patienten (4,2 %) im Kontrollarm auf (RR: 0,336 [0,057; 1,964]; $p = 0,226$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MC-QoL)

Der MC-QoL ist ein validierter Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose und Mastozytose der Haut. Der MC-QoL umfasst insgesamt 27 Items zur Bewertung von 4 Domänen zu Symptomen, Emotionen, soziales Leben / Funktionieren und Haut. Die jeweiligen Items sollen mit Bezug auf die vorangegangenen zwei Wochen auf einer 5-Punkte Likert Skala bewertet werden. Die Domänenscores und der Gesamtscore werden durch Summierung der jeweiligen Item-Punktwerte berechnet. Anschließend werden alle Werte linear auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte bedeuten eine höhere Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der pU legt Responderanalysen mit einer Reduktion des MC-QoL-Gesamtscores um ≥ 15 Punkte zu Woche 24 vor. Das vom pU vorgelegte Responsekriterium entspricht somit den Anforderungen der Allgemeinen Methoden des Instituts [4].

2.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 3 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 3: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Avapritinib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtmortalität ^a	Symptomatik (ISM-SAF)	Symptomatik (PGIS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MC-QoL, SF-12v2)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
PIONEER	N	N	H ^c	H ^d	H ^d	H ^d	N	N	N	– ^e

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
 b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
 c. Unklarer Anteil an Patientinnen und Patienten, die aufgrund hochdosierter Glukokortikoideinnahme (> 20 mg/d Prednison oder äquivalent) innerhalb von 7 Tagen vor Zyklus 7 oder an mehr als 14 aufeinanderfolgenden Tagen zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Zyklus 1 und Zyklus 7 als Non-Responder gewertet wurden (siehe auch Abschnitt 2.2.1).
 d. hoher Anteil fehlender Werte zu Woche 24 ($\geq 10\%$).
 e. Es wurden keine spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert.

BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; ISM-SAF: Indolent Systemic Mastocytosis-Symptom Assessment Form; N: niedrig; MC-QoL: Mastocytosis Quality of Life Questionnaire; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-12v2: Short Form-12 Health Survey Version 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala UE: unerwünschtes Ereignis

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität und den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik (ISM-SAF) wird aufgrund des unklaren Anteils an Patientinnen und Patienten, die aufgrund hochdosierter Glukokortikoideinnahme als Non-Responder gewertet wurden, als hoch eingestuft (siehe auch Abschnitt 2.2.1). Für die Endpunkte zur Symptomatik (PGIS), zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (MC-QoL, SF-12v2) wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des hohen Anteiles an fehlenden Werten ($\geq 10\%$) zum Auswertungszeitpunkt als hoch eingeschätzt.

2.2.3 Ergebnisse

Tabelle 4 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Avapritinib mit BSC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose mit mittelschweren bis

schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Avapritinib + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Avapritinib + BSC		Placebo + BSC		Avapritinib + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
PIONEER					
Mortalität					
Gesamtmortalität ^b	141	0 (0)	71	0 (0)	n. b.
Morbidität					
Symptomatik (ISM-SAF – Verbesserung zu Woche 24 ^c)					
Gesamtscore	141	54 (38,3)	71	19 (26,8)	1,47 [0,94; 2,27]; 0,088
gastrointestinale-Domäne	141	45 (31,9)	71	25 (35,2)	0,94 [0,64; 1,38]; –
Haut-Domäne	141	72 (51,1)	71	19 (26,8)	1,94 [1,27; 2,96]; –
neurokognitive-Domäne	141	49 (34,8)	71	20 (28,2)	1,26 [0,82; 1,93]; –
Symptomatik (PGIS – Verbesserung zu Woche 24 ^d)	141	72 (51,1)	71	24 (33,8)	1,54 [1,07; 2,21]; 0,020
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verbesserung zu Woche 24 ^e)	141	40 (28,4)	71	7 (9,9)	2,88 [1,36; 6,12]; 0,006
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
MC-QoL – Verbesserung zu Woche 24 ^f					
Gesamtscore	141	93 (66,0)	71	31 (43,7)	1,54 [1,15; 2,08]; 0,004
Symptome	141	102 (72,3)	71	38 (53,5)	1,37 [1,08; 1,74]; –
soziales Leben / Funktionieren	141	97 (68,8)	71	35 (49,3)	1,42 [1,09; 1,84]; –
Emotionen	141	101 (71,6)	71	37 (52,1)	1,41 [1,10; 1,80]; –
Haut	141	99 (70,2)	71	50 (70,4)	1,01 [0,84; 1,22]; –
SF-12v2 – Verbesserung zu Woche 24					
körperlicher Summenscore (PCS) ^g	141	71 (50,4)	71	25 (35,2)	1,43 [1,01; 2,03]; 0,042
psychischer Summenscore (MCS) ^h	141	70 (49,6)	71	30 (42,3)	1,19 [0,87; 1,63]; 0,285
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	141	128 (90,8)	71	66 (93,0)	–
SUEs	141	7 (5,0)	71	8 (11,3)	0,44 [0,17; 1,17]; 0,101 ⁱ
schwere UEs ^j	141	30 (21,3)	71	15 (21,1)	1,01 [0,58; 1,75]; > 0,999 ⁱ
Abbruch wegen UEs	141	3 (2,1)	71	1 (1,4)	1,51 [0,16; 14,26]; 0,790 ⁱ

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Avapritinib + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Avapritinib + BSC		Placebo + BSC		Avapritinib + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
a. asymptotischen normalen Annäherung der logarithmierten Mantel-Haenszel-Schätzung, stratifiziert nach der Stratifizierungsfaktoren Serumtrypsinase (< 20 ng/ml vs. = 20 ng/ml) und Baseline-ISM-Status (mittelschwer vs. schwer) b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. c. Eine Abnahme um $\geq 16,5$ Punkte (ISM-SAF-Gesamtscore) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: ISM-SAF-Gesamtscore: 0 bis 110, gastrointestinale-, Haut- und neurokognitive-Domäne: 0 bis 30). d. Eine Abnahme des PGIS um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 4). e. Eine Zunahme der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). f. Eine Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: MC-QoL-Gesamtscore und Einzel-Domänen: 0 bis 100). g. Eine Zunahme des Scores PCS um $\geq 9,1$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 11,1 bis 71,8 ermittelt anhand der Normstichprobe von 2009 [5]). h. Eine Zunahme des Scores MCS um $\geq 8,5$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 11,3 bis 68,2 ermittelt anhand der Normstichprobe von 2009 [5]). i. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [6]) j. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ISM: Indolente systemische Mastozytose; SAF: Standard Assessment Form; KI: Konfidenzintervall; MC-QoL: Mastocytosis Quality of Life Questionnaire; MCS: mental component summary; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: Physical Component Summary; PGIS: Patients' Global Impression of Symptom Severity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-12v2: Short Form-12 Health Survey Version 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Mortalität

In der Studie PIONEER traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf.

Morbidität

Symptomatik (ISM-SAF)

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben über den ISM-SAF, zeigt sich im Gesamtscore kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Symptomatik (PGIS)

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben über den PGIS, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Avapritinib.

Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über den EQ-5D-VAS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Avapritinib.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

MC-QoL

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über die MC-QoL, zeigt sich im Gesamtscore ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Avapritinib.

SF-12v2

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels SF-12v2, zeigt sich für den körperlichen Summenscore (PCS) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Avapritinib. Für den psychischen Summenscore (MCS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für das vorliegende Addendum werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)

Die genannten Merkmale waren präspezifiziert. Für die Krankheitsschwere liegt kein geeignetes Merkmal vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05)

vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen zeigen sich unter Anwendung der zuvor beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

2.3 Zusammenfassung

Insgesamt zeigen sich in der Studie PIONEER in den folgenden Endpunkten Vorteile für Avapritinib + Placebo im Vergleich zu Placebo + BSC:

- PGIS
- EQ-5D VAS
- MC-QoL-Gesamtscore
- PCS des SF-12v2

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Avapritinib (indolente systemische Mastozytose); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: 02.02.2026]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-136>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Avapritinib (AYVAKYT); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 18.03.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1275/#dossier>.
3. Blueprint Medicines. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2180: Avapritinib (indolente systemische Mastozytose); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2026: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1275/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0.
5. Ware JE, Kosinski M, Bowker D et al. User's manual for the SF-12v2 health survey. 2002.
6. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugte Begriffe (Preferred Terms [PTs]) gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 5: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Avapritinib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avapritinib + BSC N = 141	Placebo + BSC N = 71
PIONEER		
Gesamtrate UEs	128 (90,8)	66 (93,0)
Augenerkrankungen	28 (19,9) ^c	10 (14,1) ^c
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	52 (36,9) ^c	27 (38,0) ^c
Übelkeit	18 (12,8)	12 (16,9)
Diarrhoe	15 (10,6)	8 (11,3)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	51 (36,2) ^c	15 (21,1) ^c
Fatigue	14 (9,9)	6 (8,5)
Ödem peripher	12 (8,5)	3 (4,2)
Gesichtsödem	10 (7,1)	1 (1,4)
Erkrankungen des Immunsystems	10 (7,1) ^c	7 (9,9) ^c
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	49 (34,8) ^c	22 (31,0) ^c
COVID-19	17 (12,1)	8 (11,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	14 (9,9) ^c	10 (14,1) ^c
Untersuchungen	33 (23,4) ^c	14 (19,7) ^c
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	16 (11,3) ^c	5 (7,0) ^c
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	32 (22,7) ^c	19 (26,8) ^c
Arthralgie	11 (7,8)	5 (7,0)
Erkrankungen des Nervensystems	54 (38,3) ^c	24 (33,8) ^c
Kopfschmerzen	27 (19,1)	14 (19,7)
Schwindelgefühl	16 (11,3)	6 (8,5)
Psychiatrische Erkrankungen	19 (13,5) ^c	5 (7,0) ^c
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	18 (12,8) ^c	8 (11,3) ^c
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	43 (30,5) ^c	21 (29,6) ^c
Pruritus	11 (7,8)	5 (7,0)
Gefäßerkrankungen	28 (19,9) ^c	9 (12,7) ^c
Flush	13 (9,2)	3 (4,2)
a. Ereignisse die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten oder im Kontrollarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen (sofern in Modul 4 angegeben) c. Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 und 5 des Dossiers. Die dargestellten Daten stammen aus dem Studienbericht im Modul 5. BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 6: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Avapritinib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avapritinib + BSC N = 141	Placebo + BSC N = 71
PIONEER		
Gesamtrate SUEs^b	7 (5,0)	8 (11,3)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. Für SUEs erfüllten keine SOC's und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 7: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Avapritinib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avapritinib + BSC N = 141	Placebo + BSC N = 71
SOC^b		
PT^b		
PIONEER		
Gesamtrate UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	30 (21,3)	15 (21,1)
Erkrankungen des Immunsystems	4 (2,8) ^c	4 (5,6) ^c
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	2 (1,4) ^c	4 (5,6) ^c
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen (sofern in Modul 4 angegeben) c. Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 und 5 des Dossiers. Die dargestellten Daten stammen aus dem Studienbericht im Modul 5. BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 8: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Avapritinib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avapritinib + BSC N = 141	Placebo + BSC N = 71
PIONEER		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	3 (2,1)	1 (1,4)
Erkrankungen des Herzens	1 (0,7)	0 (0)
Palpitationen	1 (0,7)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	1 (1,4)
Diarrhoe	0 (0)	1 (1,4)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,7)	1 (1,4)
Thoraxschmerz nicht-kardialen Ursprungs	1 (0,7)	0 (0)
generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	0 (0)	1 (1,4)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasmen (einschließlich Zysten und Polypen)	1 (0,7)	0 (0)
akute myeloische Leukämie	1 (0,7)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (1,4)	1 (1,4)
Aufmerksamkeitsstörungen	1 (0,7)	0 (0)
Schwindelgefühl	1 (0,7)	0 (0)
Dyskinesie	1 (0,7)	0 (0)
Kopfschmerzen	0 (0)	1 (1,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	1 (0,7)	0 (0)
Dyspnoe	1 (0,7)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	1 (0,7)	0 (0)
Hypertonie	1 (0,7)	0 (0)
a. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		