

## **I 1    Kurzfassung der Nutzenbewertung**

### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Avapritinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.10.2025 übermittelt.

### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Avapritinib im Vergleich mit einer individualisierten Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Avapritinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann	individualisierte Therapie <sup>b, c</sup> unter Auswahl von <sup>d</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cladribin</li> <li>▪ Peginterferon alpha-2a ± Prednison</li> <li>▪ Midostaurin</li> <li>▪ Best Supportive Care<sup>e, f</sup></li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.</p> <p>c. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird laut G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>d. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind außer Avapritinib keine Arzneimittel zugelassen. In der Leitlinie des NCCN werden neben einer symptomorientierten Therapie auch folgende Wirkstoffe empfohlen: Cladribin, Peginterferon alpha-2a ± Prednison und Midostaurin. Der Einsatz dieser nicht zugelassenen, zytoreduktiven Therapieoptionen ist gemäß G-BA medizinisch notwendig, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Symptomkontrolle erzielt werden kann und die auf individueller Ebene für eine zytoreduktive Therapie in Frage kommen. Laut G-BA gilt die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard.</p> <p>e. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Gemäß G-BA werden im Rahmen einer klinischen Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet symptomabhängig derzeit für eine BSC folgende Wirkstoffe als geeignet erachtet: H1- und H2-Rezeptorantagonisten, Leukotrienantagonisten, Cromoglicinsäure (vgl. Anlage I und VI der AM-RL), Kortikosteroide, Protonenpumpenhemmer, Omalizumab, Epinephrin, Bisphosphonate und andere Wirkstoffe. Die unter BSC genannten Wirkstoffe sind für die Behandlung der indolenten systemischen Mastozytose (ISM) nicht zugelassen, sondern nur für die Behandlung der mediatorbedingten Symptome.</p> <p>f. Gemäß G-BA entspricht die Fortführung einer unzureichenden BSC bei bestehenden Eskalationsmöglichkeiten mit Cladribin, Peginterferon alpha-2a ± Prednison und Midostaurin nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; BSC: Best supportive Care; EU: Europäische Union; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; H: Histamin; HTA: Health Technology Assessment; ISM: indolente systemische Mastozytose; NCCN: National Comprehensive Cancer Network</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA nicht. Er benennt stattdessen Best supportive Care (BSC) als alleinige Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pU argumentiert, dass BSC die alleinige Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie in diesem Anwendungsgebiet sei, da gemäß der aktuellen Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) von 2025 und der Empfehlung der

Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zu systemischen Mastozytosen zyto reduktive Therapien wie Cladribin, Peginterferon alpha-2a ± Prednison und Midostaurin nur für spezifische Patientenpopulationen empfohlen bzw. nicht für den Einsatz bei Patientinnen und Patienten mit ISM vorgesehen seien. Gemäß Leitlinie der NCCN sei Peginterferon nur bei Patientinnen und Patienten mit refraktären Knochenschmerzen und / oder bei einer Verschlechterung der Knochenmineraldichte unter Bisphosphonattherapie angezeigt. Midostaurin sei erst empfohlen, wenn bei symptomatischen Patientinnen und Patienten mit einer Antimediator-Therapie mit Avapritinib kein ausreichendes Ansprechen erzielt werden konnte. Die Empfehlung der DGHO sähe Cladribin nur für Patientinnen und Patienten mit anderen Mastozytoseformen vor und auch Midostaurin würde nicht zur Anwendung bei Patientinnen und Patienten mit ISM aufgeführt werden. Interferon solle nur bei Patientinnen und Patienten mit therapierefraktärer Osteoporose mit / ohne Frakturen bzw. mit konventionell unkontrollierten Knochenschmerzen oder bei Patientinnen und Patienten mit therapierefraktärer, symptomatischer Gastrointestinaltrakt-Infiltration angewendet werden. Des Weiteren kämen die zyto reduktiven Therapieoptionen gemäß Krankenkassendatenanalysen aus Deutschland von 2021, Versorgungsdaten aus den USA aus dem Jahr 2018 und einer Patientenbefragung, die in mehreren europäischen Ländern durchgeführt wurde, kaum zum Einsatz.

Die Argumentation des pU ist nicht sachgerecht. Das zu bewertende Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann. Folglich liegen bei diesen Patientinnen und Patienten therapierefraktäre Symptome vor. Laut der NCCN Leitlinie von 2025 ist ein Einsatz von Cladribin, Peginterferon alpha-2a ± Prednison oder Midostaurin bei Patientinnen und Patienten mit ISM, bei denen durch eine symptomatische Therapie (beispielsweise mit H1- und H2-Antihistaminika) keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, indiziert. Demnach können beispielsweise Cladribin und Peginterferon alpha-2a bei Patientinnen und Patienten mit refraktären Symptomen oder Knochenerkrankungen eingesetzt werden. Gemäß der Leitlinie der NCCN kommen bei Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet somit zyto reduktive Therapieoptionen auf individueller Ebene zur Behandlung der ISM in Frage.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

## Ergebnisse

Die vom pU eingeschlossene Studie PIONEER erlaubt keinen Vergleich von Avapritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da im Vergleichsarm keine individualisierte Therapie gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt wurde. Somit liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich von Avapritinib mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor. Im Folgenden wird die Studie PIONEER beschrieben und anschließend begründet, warum sie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet ist.

### ***Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie PIONEER***

Bei der Studie PIONEER handelt es sich um eine 3-teilige Phase-II-Studie. Diese umfasst in Teil 1 eine abgeschlossene, randomisierte, doppelblinde Dosisfindungsphase von Avapritinib und im ebenfalls abgeschlossenen Teil 2 eine 24-wöchige, randomisierte, doppelblinde Behandlungsphase zur Bewertung von Avapritinib + BSC im Vergleich mit Placebo + BSC. Patientinnen und Patienten die Teil 1 oder Teil 2 abgeschlossen haben, konnten in den noch laufenden Teil 3 der Studie, die 1-armige offene Extensionsphase, wechseln. Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich auf Teil 2 der Studie PIONEER.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nach WHO-Kriterien diagnostizierter ISM, bei denen nach Ermessen der Prüffärztin / des Prüfarztes mit mindestens 2 symptomatischen Therapien keine ausreichende Symptomkontrolle bei mindestens 1 Symptom erzielt werden konnte. Für den Studieneinschluss mussten Patientinnen und Patienten eine Total Symptom Score (TSS)  $\geq 28$  im krankheitsspezifischen Fragebogen Indolent Systemic Mastocytosis Standard Assessment Form (ISM-SAF) aufweisen. Ein TSS  $\geq 28$  im ISM-SAF zeigt bei Patientinnen und Patienten mit ISM eine mittelschwere Symptomlast an.

Insgesamt wurden 212 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 zufällig einer Behandlung mit Avapritinib + BSC (N = 141) oder Placebo + BSC (N = 71) zugeteilt.

Die Behandlung mit Avapritinib wurde gemäß Fachinformation durchgeführt. Die in beiden Armen vorgesehene BSC umfasste u. a. H1- und H2-Antihistaminika, Protonenpumpen-inhibitoren, Osteoklastenhemmer, Leukotrienhemmer, Kortikosteroide ( $\leq 20$  mg Prednison oder einem Äquivalent), Mastzellenstabilisator (z. B. Cromoglicinsäure) und Anti-Immunglobulin-E-Antikörper (Omalizumab).

Primärer Endpunkt war die mittlere Veränderung des ISM-SAF TSS. Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte aus den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

### ***Studie PIONEER für die Nutzenbewertung nicht geeignet***

#### ***Vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie***

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Cladribin, Peginterferon alpha-2a ± Prednison, Midostaurin und BSC festgelegt. In den Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beschreibt der G-BA, dass für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie erwartet wird, dass den Prüferärztinnen und Prüferärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht. Des Weiteren gibt der G-BA an, dass die Fortführung einer unzureichenden BSC bei bestehenden Eskalationsmöglichkeiten mit Cladribin, Peginterferon alpha-2a ± Prednison und Midostaurin nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Mit der Studie PIONEER legt der pU eine Single-Komparator-Studie vor, in der ausschließlich BSC im Vergleichsarm als Therapie möglich war. Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten eine Behandlung mit Placebo + BSC. Die übrigen von der individualisierten Therapie umfassten Behandlungsoptionen Cladribin, Peginterferon alpha-2a ± Prednison und Midostaurin durften trotz hoher Symptomlast der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht eingesetzt werden. Die durchgeführte Therapie im Vergleichsarm der Studie PIONEER entspricht daher nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie und es liegen somit keine geeigneten Daten zum Vergleich von Avapritinib mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor.

#### **Fragliche Umsetzung von BSC in der Studie PIONEER**

Unabhängig davon, dass die Studie PIONEER keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ermöglicht (siehe vorheriger Textabschnitt), ist fraglich, ob die im Rahmen der Studie verabreichte BSC eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität darstellt. Laut G-BA werden im Rahmen einer klinischen Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet symptomabhängig derzeit für eine BSC folgende Wirkstoffe als geeignet erachtet: H1- und H2-Rezeptorantagonisten, Leukotrienantagonisten, Cromoglicinsäure, Kortikosteroide, Protonenpumpenhemmer, Omalizumab, Epinephrin, Bisphosphonate und andere Wirkstoffe. Die genannten Wirkstoffe entsprechen den Empfehlungen des NCCN, die die zuvor genannten Wirkstoffe, beispielsweise für die Behandlung von Haut-, gastrointestinalen-, und neurologischen Symptomen vorsehen. Weiterhin sind diese Wirkstoffe teilweise auch zur Behandlung von Knochenschmerzen sowie zur Behandlung von therapieresistenten Symptomen angezeigt.

Trotz hoher Symptomlast wurden die vom G-BA genannten Wirkstoffe im Rahmen der BSC bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten nicht umfassend eingesetzt. Zudem erfolgte im Verlauf der Studie bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten keine

weitere Therapieoptimierung. Es bleibt daher unklar, ob in der Studie PIONEER eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität durchgeführt wurde.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avapritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Avapritinib.

Tabelle 3: Avapritinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann	individualisierte Therapie <sup>b, c</sup> unter Auswahl von <sup>d</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cladribin</li> <li>▪ Peginterferon alpha-2a ± Prednison</li> <li>▪ Midostaurin</li> <li>▪ Best Supportive Care<sup>e, f</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.</p> <p>c. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird laut G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>d. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind außer Avapritinib keine Arzneimittel zugelassen. In der Leitlinie des NCCN werden neben einer symptomorientierten Therapie auch folgende Wirkstoffe empfohlen: Cladribin, Peginterferon alpha-2a ± Prednison und Midostaurin. Der Einsatz dieser nicht zugelassenen, zytoreduktiven Therapieoptionen ist gemäß G-BA medizinisch notwendig, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Symptomkontrolle erzielt werden kann und die auf individueller Ebene für eine zytoreduktive Therapie in Frage kommen. Laut G-BA gilt die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard.</p> <p>e. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Gemäß G-BA werden im Rahmen einer klinischen Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet symptomabhängig derzeit für eine BSC folgende Wirkstoffe als geeignet erachtet: H1- und H2-Rezeptorantagonisten, Leukotrienantagonisten, Cromoglicinsäure (vgl. Anlage I und VI der AM-RL), Kortikosteroide, Protonenpumpenhemmer, Omalizumab, Epinephrin, Bisphosphonate und andere Wirkstoffe. Die unter BSC genannten Wirkstoffe sind für die Behandlung der indolenten systemischen Mastozytose (ISM) nicht zugelassen, sondern nur für die Behandlung der mediatorbedingten Symptome.</p> <p>f. Gemäß G-BA entspricht die Fortführung einer unzureichenden BSC bei bestehenden Eskalationsmöglichkeiten mit Cladribin, Peginterferon alpha-2a ± Prednison und Midostaurin nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; BSC: Best supportive Care; EU: Europäische Union; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; H: Histamin; HTA: Health Technology Assessment; ISM: indolente systemische Mastozytose; NCCN: National Comprehensive Cancer Network</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **Ergänzender Hinweis**

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen der Erweiterung des Anwendungsgebiets 2024 ab. Dort hatte der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Avapritinib festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.