

# Avapritinib (indolente systemische Mastozytose)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar consisting of 18 squares of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue background that spans the width of the bar.

## DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-136

Version: 1.0

Stand: 29.01.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2180

DOI: 10.60584/A25-136

# Impressum

**Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema**

Avapritinib (indolente systemische Mastozytose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags**

31.10.2025

**Interne Projektnummer**

A25-136

**DOI-URL**

<https://doi.org/10.60584/A25-136>

**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](mailto:info@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Avapritinib (indolente systemische Mastozytose); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-136>.

### **Schlagwörter**

Avapritinib, Mastozytose – Systemische, Nutzenbewertung, NCT03731260

### **Keywords**

Avapritinib, Mastocytosis – Systemic, Benefit Assessment, NCT03731260

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Helmut Ostermann, LMU Klinikum, München

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Nicole Hegmann.

Das IQWiG dankt der Betroffenen und Mastozytose Selbsthilfe Netzwerk e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffene sowie Mastozytose Selbsthilfe Netzwerk e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Michael Schmidt
- Ivona Djuric
- Tobias Effertz
- Ulrich Grouven
- Stefan Kobza
- Philip Kranz
- Ulrike Lampert
- Veronika Schneck
- Felix Schwarz

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1</b>	<b>Hintergrund..... 1</b>
<b>1.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>
<b>1.2</b>	<b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>
<b>1.3</b>	<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>
<b>1.4</b>	<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2</b>
<b>2</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 4</b>
<b>Teil I:</b>	<b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>
<b>Teil II:</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Avapritinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Avapritinib ist zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose mit mittelschweren bis schweren Symptomen indiziert, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

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.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen € überstieg.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ostermann, Helmut	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>I Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>I.3</b>
<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I.4</b>
<b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.5</b>
<b>I 2 Fragestellung.....</b>	<b>I.13</b>
<b>I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>	<b>I.16</b>
<b>I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.20</b>
<b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....</b>	<b>I.21</b>
<b>I 6 Literatur .....</b>	<b>I.23</b>
<b>I Anhang A Suchstrategien.....</b>	<b>I.25</b>
<b>I Anhang B Charakteristika der Studie PIONEER .....</b>	<b>I.26</b>
<b>I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.32</b>

# I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Avapritinib .....	I.6
Tabelle 3: Avapritinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.11
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Avapritinib .....	I.14
Tabelle 5: Avapritinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.21
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Avapritinib + BSC vs. Placebo + BSC .....	I.26
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Avapritinib + BSC vs. Placebo + BSC .....	I.28
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Avapritinib + BSC vs. Placebo + BSC .....	I.30

# I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
H	Histamin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISM	indolente systemische Mastozytose
ISM-SAF	Indolent Systemic Mastocytosis Standard Assessment Form
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
TSS	Total Symptom Score

## **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

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

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.

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.

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.

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.

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.

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

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.

## **I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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 [2] 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 zytoreduktive 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 [2,3]. 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 zytoreduktiven 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 [4-6].

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 [2]. 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 zytoreduktive Therapieoptionen auf individueller Ebene zur Behandlung der ISM in Frage [2].

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.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Avapritinib (Stand zum 15.09.2025)
- bibliografische Recherche zu Avapritinib (letzte Suche am 15.09.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Avapritinib (letzte Suche am 17.09.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Avapritinib (letzte Suche am 19.09.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Avapritinib (letzte Suche am 10.11.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Avapritinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert. Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die Studie BLU-285-2203 (nachfolgend Studie PIONEER genannt) zum Vergleich von Avapritinib + BSC mit Placebo + BSC und zieht diese für seine Bewertung heran [7-13].

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 die Nichteignung für die vorliegende Nutzenbewertung begründet. Weitere Angaben zur Charakterisierung der Studie PIONEER, der eingesetzten Intervention und den in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sind in I Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

#### 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 [14] und ein TSS  $\geq 42$  eine schwere Symptomlast an [15]. Der TSS wurde nach einer maximal 4-wöchigen Optimierungsphase der BSC erhoben. Voraussetzung für die Erhebung war, dass in dieser Optimierungsphase die BSC für mindestens 14 Tage stabil gehalten wurde. Für Patientinnen und Patienten mit einem über die anschließenden 14 Tage ermittelten mittleren TSS  $\geq 28$  erfolgte daraufhin die 8-wöchige Screening-Phase. In der Screeningphase wurden unter anderem die Serumtryptasekonzentration bestimmt, eine Knochenmarksbiopsie durchgeführt und die KIT D816V Mutationslast erhoben.

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 Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Serumtryptasekonzentration beim Screening ( $< 20$  ng/ml vs.  $\geq 20$  ng/ml), wobei maximal 20 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Serumtryptasekonzentration von  $< 20$  ng/ml aufweisen sollten.

Die Behandlung mit Avapritinib wurde gemäß Fachinformation durchgeführt [16]. Die in beiden Armen vorgesehene Behandlung mit BSC umfasste u. a. H1- und H2-Antihistaminika, Protonenpumpeninhibitoren, Osteoklastenhemmer, Leukotrienhemmer, Kortikosteroide ( $\leq 20$  mg Prednison oder einem Äquivalent), Mastzellenstabilisator (z. B. Cromoglicinsäure) und Anti-Immunglobulin-E-Antikörper (Omalizumab). Details zur Behandlung mit BSC in der Studie PIONEER werden weiter unten beschrieben.

In Modul 4 A legt der pU Ergebnisse zum finalen Datenschnitt vom 23.06.2022 vor. Primärer Endpunkt der Studie war die mittlere Veränderung des ISM-SAF TSS. Sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

### ***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  $\pm$  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 Prüffärztinnen und Prüffärzten 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. Der Einsatz dieser nicht zugelassenen, zytoreduktiven Therapien sei 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 infrage kommen.

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 mindestens mittelschwerer Symptomlast (ISM-SAF TSS  $\geq 28$  als Einschlusskriterium; siehe oben sowie Tabelle 8) bei den 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 vorherigen 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 therapierefraktären Symptomen angezeigt [2].

In der Studie PIONEER war der Einsatz der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Wirkstoffe im Rahmen von BSC grundsätzlich möglich. Allerdings wurde mit Amendment 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 Kortikosteroidtherapie bei Patientinnen und Patienten, die zu Beginn der Studie keine Kortikosteroide erhielten, nicht

begonnen werden sollte. Bei Patientinnen und Patienten, die bereits eine Kortikosteroidtherapie zu Beginn der Studie erhielten, sollte keine Dosiserhöhung vorgenommen werden. Dies stellt eine relevante Einschränkung der BSC dar.

Wie bereits weiter oben beschrieben, wiesen die Patientinnen und Patienten gemäß ISM-SAF TSS zu Studieneinschluss eine mindestens mittelschwere Symptomlast ( $TSS \geq 28$ ) auf. Ca. 62 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und ca. 63 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm hatten sogar eine schwere Symptomlast zu Studienbeginn ( $TSS \geq 42$ ). Zu den häufigsten berichteten Symptomen bzw. Begleiterkrankungen zählten gemäß System Organ Class (SOC) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (ca. 81 % vs. 78 %), Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes (ca. 78 % vs. 73 %) und Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes (ca. 79 % vs. 82 %). Unter anderem hatten etwa 38 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 39 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm Knochenschmerzen, sowie etwa 19 % vs. 31 % Osteoporose.

Im Rahmen der BSC hat ein Großteil der Patientinnen und Patienten zu Behandlungsbeginn H1- und H2-Antihistaminika erhalten (ca. 99 % bzw. 66 %), die weiteren BSC-Optionen wurden trotz der hohen Symptomlast gemäß ISM-SAF TSS und den berichteten Symptomen bzw. Begleiterkrankungen selten eingesetzt. So erhielten etwa 33 % Cromoglicinsäure, 35 % Leukotrienantagonisten und etwa 11 % der Patientinnen und Patienten Kortikosteroide. Wirkstoffe, die die Knochenstruktur und -mineralisation beeinflussen (z. B. Bisphosphonate), erhielten 4 %. Zudem wurde trotz hoher Symptomlast bei 69 % der Patientinnen und Patienten die Behandlung mit BSC – insbesondere im Vergleichsarm – im Studienverlauf nicht weiter angepasst.

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.

#### **I 4    Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Avapritinib im Vergleich mit einer individualisierten Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avapritinib im Vergleich zu zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Avapritinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: 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 [2] 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: indolenten systemischen Mastozytose; NCCN: National Comprehensive Cancer Network</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Avapritinib auf Basis der Studie PIONEER einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

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.

## I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. National Comprehensive Cancer Network. Systemic Mastocytosis (Version 1.2025) [online]. 2025. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/mastocytosis.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mastocytosis.pdf).
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Mastozytose, systemische [online]. 2024 [Zugriff: 02.12.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mastozytose-systemische/@pdf-latest?filename=mastozytose-systemische.pdf>.
4. Herold M, Silies H, Schnaidt S et al. Medication Use in Indolent Systemic Mastocytosis (ISM) in Germany Prior to Avapritinib EMA Approval. 2025.
5. Triggiani M, Hobart J, Alvarez-Twose I et al. Patient-Reported Outcomes and Provider Perceptions of Systemic Mastocytosis: Results From the PRISM Study. Clin Exp Allergy 2025; 55: 784-794. <https://doi.org/10.1111/cea.70101>.
6. Petrilla AA, Sullivan E, Roche M et al. Comorbidity and Disability in Medicare Beneficiaries Newly Diagnosed with Moderate to Severe Indolent Systemic Mastocytosis. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology Annual Meeting, Phoenix, AZ, February 25-28, 2022; 2022.
7. Blueprint Medicines Corporation. Studienbericht PIONEER. A 3-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Avapritinib (BLU-285), a Selective KIT Mutation-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, in Indolent and Smoldering Systemic Mastocytosis with Symptoms Inadequately Controlled with Standard Therapy [Stand: 20. Oktober 2022] [unveröffentlicht]. 2022.
8. Blueprint Medicines. Nachberechnungsdokument; study BLU-285-2203; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2024.
9. Blueprint Medicines. Statistische Nachberechnungen zum Volldossier (ISM) zur Studie PIONEER; study BLU-285-2203; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2025.
10. Blueprint Medicines Corporation. (PIONEER) Study to Evaluate Efficacy and Safety of Avapritinib (BLU-285), A Selective KIT Mutation-targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, Versus Placebo in Patients With Indolent Systemic Mastocytosis [online]. 2025 [Zugriff: 25.11.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03731260>.

11. Blueprint Medicines Corporation. A 3-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Avapritinib (BLU 285), a Selective KIT Mutation-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, in Indolent and Smoldering Systemic Mastocytosis with Symptoms Inadequately Controlled with Standard Therapy [online]. 2025 [Zugriff: 25.11.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512585-34-00>.
12. Blueprint Medicines Corporation. A 3-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Avapritinib (BLU-285), a Selective KIT Mutation-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, in Indolent and Smoldering Systemic Mastocytosis with Symptoms Inadequately Controlled with Standard Therapy [online]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-000588-99](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000588-99).
13. Gotlib J, Castells M, Oude Elberink H et al. Avapritinib versus Placebo in Indolent Systemic Mastocytosis. NEJM Evidence 2023; 2(6): EVIDoa2200339. <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200339>.
14. Shields AL, Taylor F, Lamoureux RE et al. Psychometric evaluation of the Indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form (ISM-SAF) and determination of a threshold score for moderate symptoms. Orphanet J Rare Dis 2023; 18(1): 69. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02661-1>.
15. Adelphi Values. Indolent Systemic Mastocytosis-Symptom Assessment Form (ISM SAF): Clinical Outcome Assessment Evidence Dossier [unveröffentlicht]. 2022.
16. Blueprint medicines. Ayvakyt 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg/300 mg Filmtabletten [online]. 04.2024 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### ***Suche zu Avapritinib***

##### ***1. ClinicalTrials.gov***

*Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
avapritinib OR BLU-285 [Other terms]

##### ***2. EU Clinical Trials Register***

*Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
avapritinib* OR BLU-285 OR BLU285 OR (BLU 285)

##### ***3. Clinical Trials Information System (CTIS)***

*Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
avapritinib, BLU-285 [Contain any of these tems]

## I Anhang B Charakteristika der Studie PIONEER

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Avapritinib + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
PIONEER <sup>b</sup>	RCT, doppelblind, parallel (Teil 2)	erwachsene Patientinnen und Patienten mit ISM nach WHO-Kriterien <sup>c</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>mit mittelschweren bis schweren Symptomen (ISM-SAF TSS <math>\geq</math> 28)<sup>d</sup></li> <li>unzureichende Symptomkontrolle nach <math>\geq</math> 2 BSC-Vorthérapien<sup>e</sup></li> <li>ECOG-PS <math>\leq</math> 2</li> </ul>	Avapritinib + BSC (N = 141) Placebo + BSC (N = 71)	Screening: bis zu 14 Wochen <sup>e</sup>  Behandlung und Beobachtung <sup>f</sup> : mindestens 24 Wochen	44 Zentren in Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Niederlande, Norwegen, Schweden, Schweiz, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich  09/2020–06/2022 <sup>g</sup>  Datenschnitt: 23.06.2022 <sup>h</sup>	primär: mittlere Veränderung des ISM-SAF TSS zur Baseline sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Avapritinib + BSC vs. Placebo + BSC (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 A.</p> <p>b. Die Studie PIONEER umfasst insgesamt 3 Teile. Dargestellt ist nur Teil 2 der Studie. Bei Teil 1 handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde Dosisfindungsphase. Nach Abschluss von Teil 1 oder Teil 2 konnten die Patientinnen und Patienten in die 1-armige offene Extensionsphase (Teil 3) der Studie wechseln, wobei die gesamte Studiendauer für eine Patientin bzw. einen Patienten inklusive Teil 1 bzw. Teil 2 maximal 5 Jahre betragen sollte.</p> <p>c. Gemäß WHO müssen zur Diagnose einer ISM entweder das Hauptkriterium und 1 Nebenkriterium oder 3 Nebenkriterien erfüllt sein: Hauptkriterium ist das Vorliegen von multifokalen, kompakten Infiltraten aus Mastzellen (<math>\geq 15</math> Mastzellen in Aggregaten) im KM und / oder in anderen extrakutanen Organen; die 4 Nebenkriterien sind: 1) <math>&gt; 25\%</math> der Mastzellen sind atypisch oder spindelförmig in Mastzellinfiltraten in KM-Biopsien oder extrakutanen Organen, 2) KIT Punktmutation an Kodon 816 im KM, Blut oder anderen extrakutanen Organen, 3) Mastzellen im KM, Blut oder extrakutanen Organen exprimieren CD25 mit oder ohne Expression von CD2, zusätzlich zu normalen Mastzellmarkern, 4) Serumtryptasekonzentration <math>\geq 20</math> ng/ml</p> <p>d. basierend auf einer 14-tägigen täglichen Erhebung vor dem Screening (Wertebereich der Skala: 0 bis 110)</p> <p>e. Umfasste eine <math>\leq 4</math>-wöchige Optimierungsphase der BSC nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers, da eine mindestens 14-tägige stabile Dosierung der BSC und eine anschließende 14-tägige tägliche Erhebung des ISM-SAF zur Beurteilung der Symptomkontrolle Voraussetzung für die Studienteilnahme waren. Die Beurteilung der Symptomkontrolle erfolgte nach Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers. Angaben dazu, nach welchen konkreten Kriterien die Beurteilung erfolgen sollte, liegen nicht vor. Für Patientinnen und Patienten mit einem mittleren ISM-SAF TSS <math>\geq 28</math> erfolgte anschließend das Screening über <math>&lt; 8</math> Wochen.</p> <p>f. Für Patientinnen und Patienten, die aus Teil 2 in die offene Extensionsphase (Teil 3) der Studie übergingen, konnte die letzte Gabe der Studienmedikation in Teil 2 zugleich die 1. Gabe der Studienmedikation in Teil 3 sein. Für alle anderen Patientinnen und Patienten wurden die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen bis zu 30 Tage (<math>\pm 7</math> Tage) und die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität bis zu 14 Tage (<math>\pm 7</math> Tage) nach letzter Gabe der Studienmedikation nachbeobachtet.</p> <p>g. Die erste Patientin bzw. der erste Patient für Teil 2 wurde am 24.09.2020 eingeschlossen. Die letzte Patientin bzw. der letzte Patient wurde am 06.01.2022 eingeschlossen.</p> <p>h. präspezifizierter für Teil 2 finaler Datenschnitt vom 23.06.2022 (geplant nachdem alle Patientinnen und Patienten aus Teil 2 in die Extensionsphase [Teil 3] übergegangen sind)</p> <p>BSC: Best supportive Care; CD: Cluster of Differentiation; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ISM: indolente systemische Mastozytose; ISM-SAF: Indolent Systemic Mastocytosis Standard Assessment Form; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; KM: Knochenmark; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TSS: Total Symptom Score; UE: unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Avapritinib + BSC vs. Placebo + BSC (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
PIONEER (Teil 2)	Avapritinib 25 mg 1-mal täglich, oral + BSC <sup>a</sup>	Placebo 1-mal täglich, oral + BSC <sup>a</sup>
	<p>Dosisanpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosisunterbrechung / -anpassung bei kognitiven UEs ab CTCAE-Grad 2, bei allgemeiner Toxizität ab CTCAE-Grad 3<sup>b, c</sup></li> <li>▪ Dosisunterbrechung und -anpassung<sup>c, d</sup> bei Thrombozytenzahl <math>\leq 100 \cdot 10^9/l</math>; Therapieabbruch bei Thrombozytenzahl <math>\leq 50 \cdot 10^9/l</math></li> <li>▪ Dosisunterbrechungen aufgrund von UEs für bis zu 8 Wochen möglich</li> </ul>	
	<p><b>Erlaubte Begleitbehandlungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BSC<sup>a, e</sup></li> <li>▪ Bisphosphonate oder andere Medikamente zur Erhöhung der Knochendichte bei Osteoporose</li> <li>▪ Antiemetika im Rahmen des ärztlichen Ermessens nach Auftreten von Übelkeit und Erbrechen</li> <li>▪ Medikamente gegen Durchfall</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Avapritinib</li> <li>▪ hämatopoetische Wachstumsfaktoren, Radiotherapie und PUVA <math>\leq 14</math> Tagen vor Beginn der Erhebung des ISM-SAF<sup>f</sup></li> <li>▪ TKI (z. B. Masitinib, Midostaurin) <math>\leq 14</math> Tagen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem was länger war) vor Beginn der Erhebung des ISM-SAF<sup>f</sup></li> <li>▪ antineoplastische Behandlungen (z. B. Cladribin, pegyliertes Interferon und andere Antikörpertherapien) <math>\leq 28</math> Tagen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem was länger war) vor Beginn der Erhebung des ISM-SAF<sup>f</sup></li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ starke CYP3A4 Inhibitoren / starke und moderate CYP3A4 Induktoren</li> <li>▪ antineoplastische Behandlungen</li> <li>▪ PUVA</li> <li>▪ hämatopoetische Wachstumsfaktoren</li> <li>▪ antikoagulative Wirkstoffe (z. B. Warfarin)</li> </ul>	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Avapritinib + BSC vs. Placebo + BSC (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>a. Zu BSC zählen unter anderem H1- und H2 Antihistaminika, Protonenpumpeninhibitoren, Kortikosteroide (Prednison mit einer Dosis <math>\leq 20</math> mg oder ein Äquivalent), Mastzellstabilisatoren (z. B. Cromoglicinsäure), Anti-Immunglobulin-E-Antikörper (Omalizumab), Osteoklastenhemmer und Leukotrienhemmer. Die BSC-Medikation konnte während der Studie im Ermessen der Prüferin / des Prüfers angepasst werden.</p> <p>b. Dosisunterbrechung bis Besserung des UEs auf Grad <math>\leq 1</math> (bei kognitiven UEs) bzw. Grad <math>\leq 2</math> (bei allgemeiner Toxizität) für <math>\geq 2</math> Wochen, anschließend Dosisreduktion Avapritinib auf 25 mg 1-mal alle 2 Tage oder bei bereits reduzierter Dosis dauerhafter Abbruch der Studienmedikation.</p> <p>c. Eine Dosiserhöhung auf die Ursprungsdosis war bei unkontrollierten SM-Symptomen, Abklingen der UEs und guter Verträglichkeit der reduzierten Dosis möglich.</p> <p>d. Therapieunterbrechung bis Thrombozytenzahl <math>\geq 100 \cdot 10^9/l</math> (<math>\geq 4</math> Wochen), anschließend Dosisreduktion Avapritinib auf 25 mg 1-mal alle 2 Tage oder bei bereits reduzierter Dosis dauerhafter Abbruch der Studienmedikation.</p> <p>e. Mit Amendment 7 des Studienprotokolls (01.11.2021) wurde der Beginn einer Therapie mit Kortikosteroiden bei Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn keine Kortikosteroidtherapie erhielten, nicht empfohlen. Bei Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn eine Kortikosteroidtherapie erhielten, wurde eine Erhöhung der Dosis im Studienverlauf nicht empfohlen.</p> <p>f. Nach einer <math>\leq 4</math>-wöchigen Optimierungsphase der BSC, in der diese über mindestens 14 Tage stabil sein sollte, wurde anschließend mittels einer 14-tägigen Erhebung des ISM-SAF zur Beurteilung der Symptomkontrolle die Studieneignung bestimmt.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP: Cytochrom P; ISM-SAF: Indolent Systemic Mastocytosis Standard Assessment Form; PUVA: Psoralen und Ultraviolett A; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor</p>	

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Avapritinib + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Avapritinib + BSC N = 141	Placebo + BSC N = 71
<b>PIONEER</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	49 (12)	52 (13)
Geschlecht [w / m], %	71 / 29	76 / 24
Geographische Region, n (%)		
Nordamerika	60 (43)	33 (46)
Europa	81 (57)	38 (54)
Abstammung, n (%)		
asiatisch	1 (< 1)	0 (0)
weiß	109 (77)	61 (86)
andere	4 (3)	2 (3)
unbekannt <sup>a</sup>	27 (19)	8 (11)
ECOG-PS, n (%)		
0	68 (48)	33 (47)
1	63 (45)	34 (48)
2	10 (7)	4 (6)
WHO Kriterien zur Diagnose der SM <sup>b</sup> , n (%)		
Hauptkriterium: Infiltrate aus Mastzellen <sup>c</sup> (≥ 15 Mastzellen in Aggregaten)	105 (75)	57 (80)
Nebenkriterium: ≥ 25 % atypische Mastzellen <sup>d</sup>	140 (99)	71 (100)
Nebenkriterium: KIT Punktmutation an Kodon 816 <sup>e</sup>	119 (84)	57 (80)
Nebenkriterium: Mastzellen mit Expression von CD25 mit oder ohne CD2 <sup>f</sup>	140 (99)	71 (100)
Nebenkriterium: Serumtryptasekonzentration > 20 ng/ml	111 (79)	56 (79)
Serumtryptasekonzentration zu Baseline, n (%)		
< 20 ng/ml	28 (20)	15 (21)
≥ 20 ng/ml	113 (80) <sup>g</sup>	56 (79) <sup>g</sup>
Baseline ISM-SAF TSS, MW (SD)	50,2 (19,1)	52,4 (19,8)
Zeit zwischen Erstdiagnose und Studienteilnahme [Monate], MW [SD]	84,1 (85,1)	90,7 (79,7)
Vorherige zytoreduktive Mastozytose Therapie, n (%)		
Interferon alpha	9 (6)	8 (11)
Midostaurin	8 (6)	2 (3)
Cladribin	7 (5)	2 (3)
Imatinib	7 (5)	1 (1)
Hydroxyurea	5 (4)	0 (0)
Dasatinib	3 (2)	1 (1)
andere	2 (1)	2 (3)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Avapritinib + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Avapritinib + BSC N = 141	Placebo + BSC N = 71
PUVA	2 (1)	10 (14)
Brentuximab-Vedotin	1 (< 1)	0 (0)
andere TKI-Therapie	1 (< 1)	0 (0)
Strahlentherapie	1 (< 1)	0 (0)
Masitinib	0 (0)	1 (1)
Nilotinib	0 (0)	1 (1)
Mindestens eine vorherige BSC-Medikation, n (%)	45 (32)	18 (25)
BSC-Medikation zur Baseline, n (%)	140 (99)	71 (100)
H1-Antihistaminika	137 (97)	71 (100)
H2-Antihistaminika	93 (66)	47 (66)
Leukotrieninhibitoren	49 (35)	25 (35)
Cromoglicinsäure	43 (31)	25 (35)
Andere	33 (23)	19 (27)
Protonenpumpeninhibitoren	22 (16)	20 (28)
Kortikosteroide	17 (12)	7 (10)
Anti-IgE Antikörper	14 (10)	7 (10)
Therapieabbruch, n (%) <sup>h</sup>	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%) <sup>i</sup>	5 (3,5)	5 (7,0)
<p>a. Es ist unklar, warum bei einem Teil der Patientinnen und Patienten die Herkunft unbekannt ist.</p> <p>b. zur Diagnose müssen entweder 1 Hauptkriterium und 1 Nebenkriterium oder 3 Nebenkriterien erfüllt sein</p> <p>c. multifokale, kompakte Infiltrate aus Mastzellen im KM und / oder in einem anderen extrakutanen Organ</p> <p>d. atypische oder spindelförmige Mastzellen in Mastzellinfiltraten in KM-Biopsien oder extrakutanen Organen</p> <p>e. im KM, Blut oder anderen extrakutanen Organ</p> <p>f. zusätzlich zu normalen Mastzellenmarkern in KM, Blut oder anderen extrakutanen Organen</p> <p>g. eigene Berechnung</p> <p>h. Gemäß Studienunterlagen haben 3 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 1 Patientin bzw. Patient im Kontrollarm die Therapie wegen eines UEs abgebrochen. Es liegen keine Angaben zu allen Therapieabbrüchen insgesamt vor.</p> <p>i. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten: Widerruf der Einverständniserklärung (1,4 % vs. 4,2 %), unerwünschtes Ereignis (&lt; 1 % vs. 0 %).</p> <p>BSC: Best supportive Care; CD: Cluster of Differentiation; H: Histamin; IgE: Immunglobulin E; ISM: indolente systemisch Mastozytose; ISM-SAF: Indolent Systemic Mastocytosis Standard Assessment Form; k. A.: keine Angaben; KM: Knochenmark; m: männlich; Max: Maximum; MC: Mastzellen; Min: Minimum; ml: Milliliter; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; ng: Nanogramm; PUVA: Psoralen und Ultraviolett A; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SM: systemische Mastozytose; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; TSS: Total Symptom Score; w: weiblich</p>		

## **I Anhang C    Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

### ***„Anwendungsgebiet A, B und C***

#### ***Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals***

*Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen hat, bei denen die Anwendung von Avapritinib angezeigt ist.*

*Ergänzende Erläuterung zu den Angaben in der Fachinformation zu AWG A: Aufgrund der heterogenen Symptome, die mit der indolenten systemischen Mastozytose einhergehen, sind dies im Versorgungsalltag sowohl Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie als auch Fachärzte anderer Fachgebiete mit Erfahrung und Expertise in der indolenten systemischen Mastozytose.*

#### ***Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung***

##### ***Indolente systemische Mastozytose***

*Bei ISM beträgt die empfohlene Dosis von Avapritinib 25 mg oral einmal täglich auf nüchternen Magen (siehe Art der Anwendung). Diese einmal tägliche Dosis von 25 mg ist auch die empfohlene Höchstdosis, die von Patienten mit ISM nicht überschritten werden darf. Die Behandlung von ISM sollte fortgesetzt werden, bis die Erkrankung fortschreitet oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.*

*Die gleichzeitige Anwendung von Avapritinib mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden.*

##### ***Fortgeschrittene systemische Mastozytose***

*Bei AdvSM beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib 200 mg oral einmal täglich auf nüchternen Magen. Diese einmal tägliche Dosis von 200 mg ist auch die empfohlene Höchstdosis, die von Patienten mit AdvSM nicht überschritten werden darf. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.*

*Die Behandlung mit Avapritinib wird bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl  $< 50 \times 10^9/l$  nicht empfohlen.*

*Die gleichzeitige Anwendung von Avapritinib mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden. Wenn sich eine gleichzeitige Anwendung mit einem moderaten CYP3A-Inhibitor nicht vermeiden lässt, muss die Avapritinib-Anfangsdosis von 200 mg auf 50 mg oral einmal täglich reduziert werden.*

#### Inoperable oder metastasierte GIST

*Bei GIST beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib 300 mg oral einmal täglich auf nüchternen Magen. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.*

*Die Patientenauswahl für die Behandlung von inoperablen oder metastasierten GIST mit der PDGFRA-D842V-Mutation sollte auf einer validierten Testmethode beruhen.*

*Die gleichzeitige Anwendung von Avapritinib mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden. Wenn sich eine gleichzeitige Anwendung mit einem moderaten CYP3A-Inhibitor nicht vermeiden lässt, muss die Avapritinib-Anfangsdosis von 300 mg auf 100 mg oral einmal täglich reduziert werden*

#### Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen

*Unabhängig von der Indikation kann zur Behandlung von Nebenwirkungen basierend auf der Schwere und auf der klinischen Manifestation eine Unterbrechung der Behandlung mit oder ohne Dosisreduktion erwogen werden.*

*Die Dosis sollte auf der Grundlage der Sicherheit und Verträglichkeit wie empfohlen angepasst werden.*

*Bei Patienten mit GIST, AdvSM oder ISM werden Dosisreduktionen und -anpassungen bei Nebenwirkungen empfohlen und sind in den Tabellen 1 und 2 dargestellt.*

Tabelle 1: Empfohlene Dosisreduktionen für AYVAKYT bei Nebenwirkungen

Dosisreduktion	ISM (Anfangsdosis 25 mg)*	AdvSM (Anfangsdosis 200 mg)	GIST (Anfangsdosis 300 mg)
Erste	25 mg einmal jeden zweiten Tag	100 mg einmal täglich	200 mg einmal täglich
Zweite	-	50 mg einmal täglich	100 mg einmal täglich
Dritte	-	25 mg einmal täglich	-
*ISM-Patienten, bei denen eine Dosisreduktion unter 25 mg einmal jeden zweiten Tag erforderlich ist, müssen die Behandlung absetzen.			

Tabelle 2: Empfohlene Dosisanpassungen für AYVAKYT bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad*	Anpassung der Dosis
<b>Patienten mit ISM, AdvSM oder GIST</b>		
<b>Intrakranielle Blutung</b> (siehe Abschnitt 4.4)	Alle Grade	AYVAKYT dauerhaft absetzen.
<b>Kognitive Auswirkungen**</b> (siehe Abschnitt 4.4)	Grad 1	Die gleiche Dosis beibehalten, die Dosis reduzieren oder unterbrechen bis zur Verbesserung auf Baseline-niveau oder Ausheilung. Fortsetzen der Therapie mit der gleichen Dosis oder einer reduzierten Dosis.
	Grad 2 oder Grad 3	Die Therapie bis zur Verbesserung auf Baseline-niveau, Grad 1 oder Ausheilung unterbrechen. Fortsetzen der Therapie mit der gleichen Dosis oder einer reduzierten Dosis.
	Grad 4	AYVAKYT dauerhaft absetzen.
<b>Andere Nebenwirkungen</b> (siehe auch Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8)	Grad 3 oder Grad 4	Die Therapie unterbrechen, bis Grad 2 oder weniger erreicht wird. Fortsetzen der Therapie mit der gleichen Dosis oder einer reduzierten Dosis, falls vertretbar.
<b>Patienten mit AdvSM</b>		
<b>Thrombozytopenie</b> (siehe Abschnitt 4.4)	Weniger als $50 \times 10^9/l$	Die Dosierung bis zum Erreichen einer Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$ unterbrechen, dann die Therapie mit einer reduzierten Dosis fortsetzen (siehe Tabelle 1). Wenn sich die Thrombozytenzahl nicht auf über $50 \times 10^9/l$ erholt, Thrombozytentransfusionen in Betracht ziehen.
*Schweregrad der Nebenwirkungen, abgestuft nach den Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI) Version 4.03 und 5.0 **Nebenwirkungen mit Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens ( <i>Activities of Daily Living</i> , ADL) bei Nebenwirkungen Grad 2 oder höher		

### Versäumte Dosen

Wenn eine Dosis Avapritinib versäumt wurde, sollte der Patient die verpasste Dosis nachholen, es sei denn, die nächste geplante Dosis erfolgt innerhalb von 8 Stunden. Wenn die Dosis nicht mindestens 8 Stunden vor der nächsten Dosis eingenommen wurde, muss diese Dosis ausgelassen werden und der Patient sollte die Behandlung mit der nächsten geplanten Dosis wieder aufnehmen.

Falls es nach der Einnahme einer Avapritinib-Dosis zu Erbrechen kommt, darf der Patient keine zusätzliche Dosis einnehmen, sondern sollte mit der nächsten geplanten Dosis fortfahren.

## **Besondere Patientengruppen**

### Ältere Patienten

*Für Patienten im Alter von 65 Jahren und älter wird keine Dosisanpassung empfohlen. Für Patienten mit ISM ab 75 Jahren liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen vor.*

### Leberfunktionsstörung

*Für Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin unterhalb der oberen Normgrenze [ONG] und Aspartat-Aminotransferase (AST) > ONG oder Gesamtbilirubin über 1 bis 1,5 × ONG und jegliche AST) und für Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin über 1,5 bis 3,0 × ONG und jegliche AST) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wird eine angepasste Anfangsdosis von Avapritinib empfohlen. Die Anfangsdosis von Avapritinib sollte bei Patienten mit GIST von 300 mg auf 200 mg oral einmal täglich, bei Patienten mit AdvSM von 200 mg auf 100 mg oral einmal täglich und bei Patienten mit ISM von 25 mg oral einmal täglich auf 25 mg oral jeden zweiten Tag reduziert werden.*

### Nierenfunktionsstörung

*Für Patienten mit leichter und moderater Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CLcr] 30–89 ml/min, mittels Cockcroft-Gault geschätzt) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Da Avapritinib bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CLcr 15-29 ml/min) oder Nierenerkrankung im Endstadium (CLcr < 15 ml/min) nicht untersucht wurde, kann seine Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Nierenerkrankung im Endstadium nicht empfohlen werden.*

### Kinder und Jugendliche

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von AYVAKYT bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.*

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

*Frauen im gebärfähigen Alter müssen darüber informiert werden, dass Avapritinib den Fetus schädigen kann.*

*Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der AYVAKYT-Behandlung bestimmt werden.*

*Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für 6 Wochen nach der letzten Dosis von AYVAKYT eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für 2 Wochen nach der letzten Dosis von AYVAKYT eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.*

*Die Patientinnen müssen angewiesen werden, umgehend ihren Arzt zu kontaktieren, wenn sie während der Einnahme von AYVAKYT schwanger werden oder eine Schwangerschaft vermuten.*

### Schwangerschaft

*Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Avapritinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt.*

*Die Anwendung von AYVAKYT während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.*

*Wenn AYVAKYT während der Schwangerschaft verwendet wird oder wenn die Patientin während der Einnahme von AYVAKYT schwanger wird, muss die Patientin bezüglich des potenziellen Risikos für den Fetus aufgeklärt werden.*

### Stillzeit

*Es ist nicht bekannt, ob Avapritinib/Metaboliten in die Muttermilch übergehen.*

*Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.*

*Das Stillen muss während der Behandlung mit AYVAKYT und für 2 Wochen nach der letzten Dosis unterbrochen werden.*

### Fertilität

*Bisher liegen keine Erfahrungen zu den Auswirkungen von AYVAKYT auf die Fertilität der Patienten vor. Ausgehend von den präklinischen Daten in Tieren könnte eine Behandlung mit Avapritinib jedoch die Fruchtbarkeit von Männern und Frauen beeinträchtigen.*

### **Art der Anwendung**

*AYVAKYT ist zum Einnehmen.*

*Die Tabletten müssen mindestens 1 Stunde vor oder mindestens 2 Stunden nach einer Mahlzeit auf nüchternen Magen eingenommen werden.*

*Die Patienten müssen die Tabletten als Ganzes mit einem Glas Wasser schlucken.*

### **Gegenanzeigen**

*Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.*

### **Kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen**

#### **Blutungen**

*Avapritinib wurde mit einer erhöhten Inzidenz hämorrhagischer Nebenwirkungen, einschließlich schwerwiegender und schwerer Nebenwirkungen, wie gastrointestinalen und intrakraniellen Blutungen bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST und AdvSM, in Verbindung gebracht. Gastrointestinale hämorrhagische Nebenwirkungen waren die am häufigsten berichteten, hämorrhagischen Nebenwirkungen während der Behandlung von Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST mit Avapritinib, wobei bei GIST-Patienten auch Leber- und Tumorblutungen auftraten.*

*Die routinemäßige Überwachung von Patienten mit GIST oder AdvSM auf hämorrhagische Nebenwirkungen muss eine körperliche Untersuchung beinhalten. Das große Blutbild, einschließlich Thrombozyten, und Gerinnungsparameter müssen bei Patienten mit GIST oder AdvSM überwacht werden, insbesondere bei Patienten mit Blutungsneigung und bei Patienten, die mit Antikoagulantien (z. B. Warfarin und Phenprocoumon) oder anderen Begleitmedikamenten, die das Blutungsrisiko erhöhen, behandelt werden.*

#### **Intrakranielle Blutungen**

*Bei Patienten mit GIST und AdvSM, die Avapritinib erhielten, traten Nebenwirkungen in Form von intrakraniellen Blutungen auf. Vor Beginn der Behandlung mit Avapritinib sollte unabhängig von der Dosis das Risiko einer intrakraniellen Blutung bei Patienten mit möglicherweise erhöhtem Risiko sorgfältig geprüft werden. Dies gilt auch für Patienten mit einer Vorgeschichte eines Gefäßaneurysmas, einer intrakraniellen Blutung oder eines zerebrovaskulären Ereignisses innerhalb des letzten Jahres oder mit gleichzeitiger Anwendung von Antikoagulanzen oder bestehender Thrombozytopenie.*

*Patienten, bei denen während der Behandlung mit Avapritinib klinisch relevante neurologische Anzeichen und Symptome (z. B. starke Kopfschmerzen, Sehstörungen, Somnolenz und/oder fokale Schwäche) auftreten, müssen die Behandlung mit Avapritinib unterbrechen und unverzüglich ihren behandelnden Arzt informieren. Die zerebrale Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT)*

*kann nach Ermessen des Arztes auf Grund der Schwere und der klinischen Manifestation durchgeführt werden.*

*Bei Patienten mit beobachteten intrakraniellen Blutungen während der Behandlung mit Avapritinib bei jeder Indikation muss Avapritinib unabhängig vom Schweregrad der Blutung dauerhaft abgesetzt werden. Bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die Avapritinib erhielten, wurden schwerwiegende Nebenwirkungen einer intrakraniellen Blutung berichtet. Der genaue Mechanismus ist unbekannt.*

*Es gibt keine Erfahrungen aus klinischen Studien mit Avapritinib bei Patienten mit Hirnmetastasen.*

*Bei Patienten mit AdvSM, die Avapritinib erhielten, wurden schwerwiegende Nebenwirkungen einer intrakraniellen Blutung berichtet. Der genaue Mechanismus ist unbekannt. Die Inzidenz von intrakraniellen Blutungen war bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl  $< 50 \times 10^9/l$  und bei Patienten mit einer Anfangsdosis von  $\geq 300$  mg erhöht.*

*In Anbetracht dessen muss vor Therapiebeginn eine Bestimmung der Thrombozytenzahl durchgeführt werden. Avapritinib wird bei Patienten mit Thrombozytenzahlen  $< 50 \times 10^9/l$  nicht empfohlen. Nach Behandlungsbeginn muss unabhängig vom Ausgangswert der Thrombozytenzahl die ersten 8 Wochen alle 2 Wochen eine Bestimmung der Thrombozytenzahl durchgeführt werden.*

*Nach 8-wöchiger Behandlung sollten die Thrombozytenzahlen bei Werten unter  $75 \times 10^9/l$  alle 2 Wochen (oder häufiger, wenn klinisch angezeigt), alle 4 Wochen bei Werten zwischen  $75$  und  $100 \times 10^9/l$  und bei Werten über  $100 \times 10^9/l$  nach klinischer Erfordernis überprüft werden.*

*Thrombozytenzahlen  $< 50 \times 10^9/l$  sind durch eine vorübergehende Unterbrechung der Gabe von Avapritinib zu handhaben. Thrombozytentransfusionen können erforderlich sein und die empfohlene Dosisanpassung in Tabelle 2 muss befolgt werden. In klinischen Studien war Thrombozytopenie im Allgemeinen durch Reduktion oder Unterbrechen der Gabe von Avapritinib reversibel. Die maximale Dosis darf bei Patienten mit AdvSM 200 mg einmal täglich nicht überschreiten.*

#### Kognitive Auswirkungen

*Bei Patienten, die Avapritinib erhalten, kann es zu kognitiven Auswirkungen wie eingeschränktem Erinnerungsvermögen, kognitiven Störungen, Verwirrheitszuständen und Enzephalopathie kommen. Der Mechanismus der kognitiven Auswirkungen ist nicht bekannt.*

*Es wird empfohlen, dass Patienten mit GIST oder AdvSM auf Anzeichen und Symptome von kognitiven Ereignissen wie neue oder verstärkte Vergesslichkeit, Verwirrtheit und/oder Schwierigkeiten mit der kognitiven Funktionsfähigkeit klinisch überwacht werden. Patienten mit GIST oder AdvSM müssen ihren behandelnden Arzt sofort benachrichtigen, wenn sie neue oder sich verschlechternde kognitive Symptome feststellen.*

*Bei Patienten mit GIST oder AdvSM mit beobachteten kognitiven Auswirkungen im Zusammenhang mit der Behandlung mit Avapritinib muss die empfohlene Dosisanpassung in Tabelle 2 befolgt werden. In klinischen Studien an Patienten mit GIST und AdvSM verbesserten Dosisreduktionen oder Pausierungen kognitive Auswirkungen Grad  $\geq 2$  im Vergleich zu keinen Maßnahmen.*

*Bei Patienten mit ISM können kognitive Auswirkungen ein Symptom der Krankheit sein. Patienten mit ISM müssen ihren Arzt informieren, wenn sie neue kognitive Symptome bei sich feststellen oder bestehende kognitive Symptome sich verschlechtern.*

*Weitere Informationen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation von Avapritinib zu entnehmen.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>II.4</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.7
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.7
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.8
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)..</b>	<b>II.9</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.10</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.10</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.11</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.11</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.11</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6) .....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 4 Literatur .....</b>	<b>II.17</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.8
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.13

## II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
ISM	indolente systemische Mastozytose
M2Q	mindestens 2 Quartale
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SM	systemische Mastozytose

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die systemische Mastozytose (SM) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach ist Avapritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen indiziert, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann.

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU führt aus, dass den Patientinnen und Patienten mit ISM zur Behandlung der beeinträchtigenden und heterogenen Symptomatik nur begrenzte Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen, durch die eine Kontrolle der Symptomatik nicht immer erreicht werden kann. Es bestehe daher ein hoher Bedarf an zielgerichteten, wirksamen und sicheren Therapieoptionen, die u. a. die Symptomlast vermindern und die Lebensqualität verbessern.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU greift für die Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) auf die Herleitung im Dossier des Vorgängerverfahrens zu Avapritinib [2] im gleichen Anwendungsgebiet zurück. Darin ist eine Anzahl von 714 bis 999 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2021 angegeben. Diese Herleitung basiert auf einer Analyse von GKV-Routinedaten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef). Eine ausführliche Beschreibung der nachfolgend genannten Herleitungsschritte kann der entsprechenden Dossierbewertung [3] entnommen werden:

- Schritt 1: Versicherte der InGef-Forschungsdatenbank, die zwischen dem 01.01.2021 und 31.12.2021 mindestens 1 Tag beobachtbar waren (4 345 884 Personen)
- Schritt 2: Versicherte mit Code D47.0 (Histiozyten- oder Mastzelltumor unsicheren oder unbekannten Verhaltens) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) (484 Patientinnen und Patienten)

- Schritt 3: Versicherte  $\geq 18$  Jahre am 31.12.2021 (340 Patientinnen und Patienten)
- Schritt 4: zwischen dem 01.01.2021 und 31.12.2021 kontinuierlich beobachtbare Versicherte (303 Patientinnen und Patienten)
- Schritt 5: Versicherte mit dokumentierter Diagnose in mindestens 2 Quartalen (M2Q) (164 Patientinnen und Patienten)
- Schritt 6: Versicherte ohne zusätzliche Diagnose Mastzellenleukämie und / oder bösartiger Mastzelltumor (151 Patientinnen und Patienten)
- Schritt 7: Hochrechnung auf die GKV-Population im Jahr 2021 (2855 Patientinnen und Patienten)
- Schritt 8: Versicherte mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann (714 bis 999 Patientinnen und Patienten)

Der pU übernimmt die Spanne von 714 bis 999 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus dem Vorgängerdossier zu Avapritinib.

### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

In der Dossierbewertung zu Avapritinib [3] wurde die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation als unsicher bewertet. Als maßgeblicher Grund hierfür wurde die Spanne des Anteilswerts aus Schritt 8 (25 % bis 35 % mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann), die aufgrund unzureichender Informationen nicht bewertbar war, angeführt. Im vorliegenden Dossier wird die zugrunde liegende Expertenbefragung etwas ausführlicher beschrieben, allerdings führen diese Informationen weiterhin nicht dazu, die Spanne abschließend bewerten zu können, da u. a. weiterhin das methodische Vorgehen (z. B. Operationalisierung des Schweregrads) unklar ist und genauere Angaben zu den medizinischen Expertinnen und Experten sowie deren Antworten fehlen.

Zudem bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Operationalisierung der ISM. So ist nicht auszuschließen, dass durch den Diagnosecode D47.0 auch Patientinnen und Patienten aufgegriffen wurden, die keine ISM aufweisen. Vor dem Hintergrund der deutlichen Reduzierung der Patientenzahlen in Schritt 5 durch das M2Q-Kriterium ist weiterhin denkbar, dass bereits in diesem Schritt (teilweise) eine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Symptombild erfolgt, sodass unklar ist, inwieweit darauf der von den Expertinnen und Experten geschätzte Anteilswert von 25 % bis 35 % mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, übertragbar ist.

Zusätzlich liegt zwar zur Hochrechnung (Schritt 7) ein 95 %-Konfidenzintervall vor [3], welches der pU jedoch nicht verwendet, um die mit der Hochrechnung in Verbindung stehende Unsicherheit zu adressieren.

Insgesamt ist aus den oben genannten Gründen auch in diesem Verfahren die vom pU gemachte Angabe zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU ermittelt für das Jahr 2021 auf Basis der Angaben in der InGef-Forschungsdatenbank eine Anzahl von 3,89 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ISM pro 100 000 Einwohner (151 Patientinnen und Patienten aus Abschnitt II 1.3.1, Schritt 6, geteilt durch 3 876 822 Versicherte in der InGef-Forschungsdatenbank, die zwischen dem 01.01.2021 und 31.12.2021 kontinuierlich beobachtbar waren). Durch Multiplikation dieser Rate mit den vom Statistischen Bundesamt durch das Schätzverfahren G2-L2-W2 (moderate Entwicklung der Geburten, Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) prognostizierten Bevölkerungszahlen für Deutschland [4] berechnet der pU eine leicht steigende Anzahl an Patientinnen und Patienten mit ISM und schätzt für das Jahr 2030 – unter Beibehaltung der weiteren Berechnungsschritte (Ausnahme: konstanter GKV-Anteil von 89,4 % für die Jahre 2025 bis 2030) – eine Anzahl von 741 bis 1037 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Avapritinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann	714–999	Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unsicher. Maßgeblich hierfür ist die vom pU angegebene Spanne für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, basierend auf Expertenmeinungen ohne ausreichende Angaben zu deren Erhebung.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ISM: indolente systemische Mastozytose; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

## **II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Avapritinib benannt:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Cladribin,
- Peginterferon alpha-2a +/- Prednison,
- Midostaurin und
- Best supportive Care (BSC).

Im Anwendungsgebiet der ISM sind laut G-BA außer Avapritinib keine Arzneimittel zugelassen. Der Einsatz der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt gemäß Angaben des G-BA eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar.

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Der G-BA gibt an, dass im Rahmen einer klinischen Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet symptomabhängig derzeit für BSC folgende Wirkstoffe als geeignet erachtet werden: H1 und H2 Rezeptorantagonisten, Leukotrienantagonisten, Cromoglicinsäure (vgl. Anlage I und VI der Arzneimittel-Richtlinie), Kortikosteroide, Protonenpumpenhemmer, Omalizumab, Epinephrin, Bisphosphonate und andere Wirkstoffe. Weiter führt der G-BA aus, dass die unter BSC genannten Wirkstoffe nicht für die Behandlung der ISM, sondern nur für die Behandlung der mediatorbedingten Symptome zugelassen sind.

Der pU gibt an, dass für BSC die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist nachvollziehbar. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu BSC in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.5.

### **Allgemeine Hinweise zur Darstellung und Bewertung der Kosten**

Der pU zieht für die Kostenberechnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Therapieprotokolle der Empfehlungen zur systemischen Mastozytose der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) [5], sofern darin die jeweilige Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie angegeben ist. In diesen Therapieprotokollen ist Prednison nicht aufgeführt. Vor diesem Hintergrund zieht der pU für diesen Wirkstoff zunächst die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [6] heran. In der Leitlinie wird Prednison zwar genannt, jedoch kein zugehöriger Behandlungsmodus angegeben. Vor diesem

Hintergrund zieht der pU die in der Leitlinie zitierten Primärquellen [7-9] zu Prednison heran. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

Identifizierte Abweichungen von den Angaben des pU werden in den entsprechenden Abschnitten kommentiert. Der pU stellt die Kosten für das 1. Behandlungsjahr dar.

## **II 2.1 Behandlungsdauer**

Sofern in der jeweiligen Quelle keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

### **Zu bewertende Therapie**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Avapritinib entsprechen der Fachinformation [1].

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Für Cladribin (subkutan und intravenös) legt der pU den Empfehlungen der DGHO [5] entsprechend 3 bis 6 Zyklen mit einer Länge von jeweils 28 Tagen und mit 5 Behandlungstagen je Zyklus zugrunde.

Für Peginterferon alpha-2a legt der pU rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde in Anlehnung an das herangezogene Therapieprotokoll von Peginterferon alpha-2a in den Empfehlungen der DGHO [5]. Demnach wird Peginterferon alpha-2a langfristig 1-mal pro Woche verabreicht [5]. Für Prednison veranschlagt der pU unter Verweis auf 3 Publikationen [7-9] eine tägliche Gabe über das gesamte Jahr. Es ist darauf hinzuweisen, dass sich die Angaben in den Publikationen auf eine Kombination mit Interferon alpha [8,9] bzw. Interferon alpha-2b [7] sowie teilweise auf Prednisolon [7,9] beziehen. Explizite Angaben zur Behandlungsdauer lassen sich für Peginterferon alpha-2a + Prednison nicht entnehmen.

Für Midostaurin legt der pU rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde in Anlehnung an das herangezogene Therapieprotokoll in den Empfehlungen der DGHO [5]. Demnach wird Midostaurin 2-mal täglich verabreicht.

## **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Avapritinib entsprechen der Fachinformation [1].

Die Angaben des pU zum Verbrauch der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den in Abschnitt II 2.1 für die Bewertung herangezogenen Quellen, wobei Folgendes zu beachten ist:

- Für Prednison in der Kombination mit Peginterferon alpha-2a geht der pU von einer initialen Dosis von 50 mg und einer anschließenden Reduzierung auf 5 mg täglich aus, woraus er eine Spanne von 5 mg bis 50 mg täglich bildet. Da sich die Quellen auf andere Kombinationspartner beziehen (siehe Abschnitt II 2.1), ist unklar, ob und ggf. inwieweit die Dosis von Prednison bei Kombination mit Peginterferon alpha-2a abweicht. Einer der vom pU angeführten Publikationen [8] lässt sich außerdem eine höhere initiale Dosis von 60 mg entnehmen, die sich allerdings auf Prednisolon anstatt Prednison bezieht.

Der Verbrauch von Cladribin richtet sich nach dem Körpergewicht. Zur Berechnung des Verbrauchs legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht von Erwachsenen (77,7 kg) gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [10] zugrunde.

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten sämtlicher Wirkstoffe geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2025 wieder.

Für Prednison steht für die obere Grenze eine wirtschaftlichere Stückelung (2-mal 20 mg und 1-mal 10 mg pro Gabe) zur Verfügung, die jedoch weniger zweckmäßig ist als die vom pU veranschlagte Stückelung (1-mal 50 mg pro Gabe).

### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Für Avapritinib ist dies im vorliegenden Anwendungsgebiet nachvollziehbar [1].

Allerdings können teilweise für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, wie beispielsweise für die Infusionstherapie bei der intravenösen Darreichungsform von Cladribin. Für Cladribin, Peginterferon alpha-2a und Midostaurin ist aufgrund der fehlenden Zulassung unklar, inwieweit (weitere) zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im vorliegenden Anwendungsgebiet zum Tragen kommen.

Der pU weist Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für Cladribin (intravenös) aus. Die Angaben des pU sind je applikationsfertiger Einheit zum Stand 01.06.2025 plausibel [11].

### **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

### **Zu bewertende Therapie**

Der pU ermittelt für Avapritinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 173 780,88 €, welche aus Arzneimittelkosten bestehen und plausibel sind.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Der pU ermittelt für Cladribin Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 10 502,10 € bis 31 936,20 €, die sich für die untere Grenze aus der subkutanen Darreichungsform und für die obere Grenze aus der intravenösen Darreichungsform ergeben. Die Therapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten sowie – nur im Fall der intravenösen Darreichungsform (obere Grenze) – Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Für die intravenöse Darreichungsform von Cladribin können zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Verabreichung einer Infusion veranschlagt werden, die der pU nicht berücksichtigt. Mit Bezug auf beide Darreichungsformen von Cladribin ist darüber hinaus unklar, ob die in den Fachinformationen [12,13] genannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für das betroffene (nicht zugelassene) Anwendungsgebiet zum Tragen kommen.

Der pU ermittelt für die Monotherapie mit Peginterferon alpha-2a Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 10 489,81 € bis 14 105,94 € sowie für Peginterferon alpha-2a in Kombination mit Prednison Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 10 542,89 € bis 14 557,08 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten jeweils ausschließlich Arzneimittelkosten, welche im Fall von Peginterferon alpha-2a als Monotherapie plausibel sind. Für Peginterferon alpha-2a in Kombination mit Prednison sind die Arzneimittelkosten für den vom pU veranschlagten Behandlungsmodus (siehe Abschnitte II 2.1 und II 2.2) in der unteren Grenze plausibel und in der oberen Grenze trotz einer wirtschaftlicheren Stückelung für Prednison (siehe Abschnitt II 2.3) in der Größenordnung plausibel. Es ist sowohl für die Mono- als auch für die Kombinationstherapie unklar, inwieweit Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das betroffene (nicht zugelassene) Anwendungsgebiet zum Tragen kommen.

Der pU ermittelt für Midostaurin Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 354 634,26 €, welche aus Arzneimittelkosten bestehen, die plausibel sind. Es ist unklar, inwieweit Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das betroffene (nicht zugelassene) Anwendungsgebiet zum Tragen kommen.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertende Therapie</b>						
Avapritinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann	173 780,88	0	0	173 780,88	Die Angaben des pU sind plausibel.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Individualisierte Therapie unter Auswahl von</b>						
Cladribin	siehe oben	10 502,10 <sup>b</sup> – 28 936,20 <sup>c</sup>	0	0 <sup>b</sup> –3000,00 <sup>c</sup>	10 502,10 <sup>b</sup> – 31 936,20 <sup>c</sup>	Die Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe fallen ausschließlich im 1. Jahr an und sind plausibel. Zumindest für die intravenöse Darreichungsform fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Peginterferon alpha-2a		10 489,81– 14 105,94	0	0	10 489,81– 14 105,94	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es ist unklar, inwieweit Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das betroffene (nicht zugelassene) Anwendungsgebiet zum Tragen kommen.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Peginterferon alpha-2a + Prednison	siehe oben	10 542,89–14 557,08	0	0	10 542,89–14 557,08	Die Arzneimittelkosten sind für den vom pU veranschlagten Behandlungsmodus in der unteren Grenze plausibel und in der oberen Grenze in der Größenordnung plausibel. Es ist unklar, inwieweit Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das betroffene (nicht zugelassene) Anwendungsgebiet zum Tragen kommen.
Midostaurin		354 634,26	0	0	354 634,26	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es ist unklar, inwieweit Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das betroffene (nicht zugelassene) Anwendungsgebiet zum Tragen kommen.
BSC		nicht bestimmbar, da patientenindividuell unterschiedlich				Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
a. Angaben des pU b. subkutane Darreichungsform c. intravenöse Darreichungsform  BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ISM: indolente systemische Mastozytose; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU benennt als Kontraindikation eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil, deren Häufigkeit jedoch nicht geschätzt werden könne. Er gibt an, dass Behandlungen vollständig im ambulanten Bereich zu erwarten seien. Eine Bestimmung der Versorgungsanteile sei laut pU auf Basis der ungenauen Angaben zu Kontraindikationen und Patientenrelevanz nicht möglich.

### **II 3    Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)**

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

## II 4 Literatur

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

1. Blueprint Medicines. Fachinformation AYVAKYT 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg/300 mg Filmtabletten [Stand: April 2024]. 2024.
2. Blueprint Medicines. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Avapritinib (AYVAKYT). Modul 3 A. 2023.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Avapritinib (indolente systemische Mastozytose); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/G23-32>.
4. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021). 12421-0001: Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung. BEV-VARIANTE-02 [online]. 2025 [Zugriff: 01.09.2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0001&bypass=true&levelindex=0&levelid=1677508395292#abreadcrumb>.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia-Leitlinie zur systemischen Mastozytose [Stand: Januar 2024]. 2024.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Systemic Mastocytosis (Version 1.2025) [Stand: Februar 2025] [online]. 2025. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/mastocytosis.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mastocytosis.pdf).
7. 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(3): 249-257. [https://doi.org/10.1016/s0145-2126\(03\)00259-5](https://doi.org/10.1016/s0145-2126(03)00259-5).
8. 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(12): 790-794. <https://doi.org/10.1002/ajh.21561>.
9. Delaporte E, Piérard E, Wolthers BG et al. Interferon- $\alpha$  in combination with corticosteroids improves systemic mast cell disease. Br J Dermatol 1995; 132(3): 479-482. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1995.tb08689.x>.

10. Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht [online]. 2025 [Zugriff: 01.09.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>.
11. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01\\_Rechtlich\\_unverbindliche\\_Lesefassung\\_Anlage\\_3\\_zur\\_Hilfstaxe\\_idF\\_37.EV.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf).
12. Atnahs Pharma. Leustatin 10 mg/10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 03.2025 [Zugriff: 14.11.2025]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/default.aspx?p=12000>.
13. Lipomed. LITAK 2 mg/ml Injektionslösung [online]. 12.2024 [Zugriff: 14.11.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.