

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 03.11.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Avapritinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie.

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 ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie ^b	<p>individualisierte Therapie^{c-e} unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Midostaurin ▪ Cladribin (nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen) und ▪ Imatinib (nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für mit Midostaurin vorbehandelte Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFRα-Fusionsgen)
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine zytoreduktive Therapie angezeigt ist und eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Avapritinib nicht infrage kommt. Ferner wird erwartet, dass den Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen auch bei Gabe einer zytoreduktiven Therapie, sofern notwendig, eine adäquate Therapie zur Linderung der mediatorbedingten Symptome zur Verfügung steht, welche je nach Symptomatik den Einsatz von H1- und H2-Rezeptorantagonisten, Leukotrienantagonisten, Cromoglicinsäure (vgl. Anlage I und VI der AM-RL), Kortikosteroiden, Protonenpumpenhemmer, Omalizumab, Epinephrin, Bisphosphonaten und anderen Wirkstoffen umfassen kann. Des Weiteren wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten mit SM-AHN, sofern angezeigt, eine dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende Therapie gegen die assoziierte hämatologische Neoplasie durchgeführt wird.</p> <p>c. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird seitens des G-BA 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>d. 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.). Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>e. Die Therapieentscheidung wird gemäß G-BA insbesondere unter Berücksichtigung des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie getroffen. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen.</p> <p>AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; ASM: aggressive systemische Mastozytose; EU: Europäische Union; FIP1L1-PDGFRα: FIP1-Like1-Platelet-Derived-Growth-Factor-Receptor-Alpha; H: Histamin; HTA: Health Technology Assessment; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KIT: V-Kit Hardy-Zuckerman 4 Feline Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MCL: Mastzellleukämie; SM-AHN: systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie</p>	

Der pU weicht von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab und benennt die bestmögliche, patientenindividuell optimierte Behandlung (Best supportive Care) – einschließlich der Behandlung mit Midostaurin – als Vergleichstherapie.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen

Vergleichstherapie des G-BA bleibt ohne Konsequenz, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt, weder gegenüber der von ihm benannten Vergleichstherapie noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCT zum direkten Vergleich von Avapritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Da der pU keine Studien für einen direkten Vergleich identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Avapritinib durch. Dadurch identifiziert er die 1-armigen Studien PATHFINDER (BLU-285-2202) und EXPLORER (BLU-285-2101). Der pU gibt an, die Studie PATHFINDER zur Bewertung eines therapeutischen Zusatznutzens heranzuziehen, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie leitet er nicht ab. Ergänzend stellt er Ergebnisse der 1-armigen Studie EXPLORER sowie die gepoolten Ergebnisse aus PATHFINDER und EXPLORER dar.

Studien PATHFINDER und EXPLORER für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Die vom pU in Modul 4B des Dossiers vorgelegten Daten zu den 1-armigen Studien PATHFINDER und EXPLORER sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da sie keinen Vergleich von Avapritinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Somit liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich von Avapritinib mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

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.

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

Tabelle 3: Avapritinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie ^b	<p>individualisierte Therapie^{c-e} unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Midostaurin ▪ Cladribin (nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen) und Imatinib (nur für mit Midostaurin vorbehandelte Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für mit Midostaurin vorbehandelte Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFRα-Fusionsgen) 	Zusatznutzen nicht belegt

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

b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine zytoreduktive Therapie angezeigt ist und eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Avapritinib nicht infrage kommt. Ferner wird erwartet, dass den Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen auch bei Gabe einer zytoreduktiven Therapie, sofern notwendig, eine adäquate Therapie zur Linderung der mediatorbedingten Symptome zur Verfügung steht, welche je nach Symptomatik den Einsatz von H1- und H2-Rezeptorantagonisten, Leukotrienantagonisten, Cromoglicinsäure (vgl. Anlage I und VI der AM-RL), Kortikosteroiden, Protonenpumpenhemmer, Omalizumab, Epinephrin, Bisphosphonaten und anderen Wirkstoffen umfassen kann. Des Weiteren wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten mit SM-AHN, sofern angezeigt, eine dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende Therapie gegen die assoziierte hämatologische Neoplasie durchgeführt wird.

c. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird seitens des G-BA 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.

d. 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.). Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.

e. Die Therapieentscheidung wird gemäß G-BA insbesondere unter Berücksichtigung des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie getroffen. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen.

AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; ASM: aggressive systemische Mastozytose; EU: Europäische Union; FIP1L1-PDGFRα: FIP1-Like1-Platelet-Derived-Growth-Factor-Receptor-Alpha; H: Histamin; HTA: Health Technology Assessment; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KIT: V-Kit Hardy-Zuckerman 4 Feline Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MCL: Mastzelleukämie; SM-AHN: systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen Erweiterung des Anwendungsgebiets 2022 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren 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.