

# **Avapritinib**

## **(gastrointestinale Stromatumoren)**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

### **DOSSIERBEWERTUNG**



Projekt: A25-138    Version: 1.0    Stand: 27.01.2026    IQWiG-Berichte – Nr. 2174

DOI: 10.60584/A25-138

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Avapritinib (gastrointestinale Stromatumoren) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

31.10.2025

## Interne Projektnummer

A25-138

## DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-138>

## 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 (gastrointestinale Stromatumoren); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-138>.

### Schlagwörter

Avapritinib, Gastrointestinale Stromatumoren, Nutzenbewertung

### Keywords

Avapritinib, Gastrointestinal Stromal Tumors, Benefit Assessment

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung wurden keine Betroffenen eingebunden.

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

- Anne Hüning
- Tobias Effertz
- Ulrike Lampert
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender
- Regine Potthast
- Katherine Rascher
- Min Ripoll
- Corinna ten Thoren

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Verlauf des Projekts.....</b>	<b>1</b>
<b>1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung .....</b>	<b>2</b>
<b>1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....</b>	<b>2</b>
<b>Teil I: Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.1</b>
<b>Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....</b>	<b>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 als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha(PDGFR $\alpha$ )-D842V-Mutation aufweisen, indiziert.

### 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.

Für die vorliegende Bewertung war grundsätzlich die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte 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 umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Zudem war grundsätzlich die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – der pU legt selbst keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger und Betroffener bzw. Patientenorganisationen verzichtet.

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	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li></ul>
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li><li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li></ul>
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 bis II 3	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li><li>▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li><li>▪ Modul 3 C, 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)</li></ul>

pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen 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.

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis .....	I.3
I Abkürzungsverzeichnis .....	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.7
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....	I.8
I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz .....	I.9
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	I.11
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.12
I 6 Literatur.....	I.13
I Anhang A Suchstrategien.....	I.14
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	I.15

# I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Avapritinib.....	I.5
Tabelle 3: Avapritinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.6
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Avapritinib.....	I.7
Tabelle 5: Avapritinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.12

# I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIST	gastrointestinaler Stromatumor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PDGFRA	Platelet-derived Growth Factor Receptor alpha (Thrombozyten-Wachstumsfaktorrezeptor-alpha)
PS	Propensity Score
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor

## 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 Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktorrezeptor-alpha(PDGFRα)-D842V-Mutation aufweisen.

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 inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktorrezeptor-alpha(PDGFRα)-D842V-Mutation aufweisen	BSC <sup>b</sup>

<sup>a</sup> a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
<sup>b</sup> b. Als BSC wird gemäß G-BA diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GIST: gastrointestinaler Stromatumor; PDGFRα: Thrombozyten-Wachstumsfaktorrezeptor-alpha

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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 für die vorliegende Fragestellung keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT)

identifiziert, die einen direkten Vergleich von Avapritinib gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.

Da der pU keine Studien für einen direkten Vergleich identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Avapritinib durch. Dadurch identifiziert er die zulassungsbegründende 1-armige Studie NAVIGATOR sowie die nicht randomisierte Studie CS3007-101 (chinesische Brückenstudie zur Studie NAVIGATOR). Diese Studien ermöglichen somit keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und sind damit für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet.

### 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 <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktorrezeptor-alpha(PDGFRα)-D842V-Mutation aufweisen	BSC <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b. Als BSC wird gemäß G-BA diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GIST: gastrointestinaler Stromatumor; PDGFRα: Thrombozyten-Wachstumsfaktorrezeptor-alpha

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 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.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Avapritinib im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktorrezeptor-alpha(PDGFRα)-D842V-Mutation aufweisen.

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 inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktorrezeptor-alpha(PDGFRα)-D842V-Mutation aufweisen	BSC <sup>b</sup>

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b. Als BSC wird gemäß G-BA diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GIST: gastrointestinaler Stromatumor; PDGFRα: Thrombozyten-Wachstumsfaktorrezeptor-alpha

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Avapritinib (Stand zum 15.09.2025)
- bibliografische Recherchen zu Avapritinib (letzte Suche am 15.09.2025)
- Suchen in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Avapritinib (letzte Suche am 17.09.2025)
- Suchen 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

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für die vorliegende Fragestellung keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) identifiziert, die einen direkten Vergleich von Avapritinib gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.

Da der pU keine Studien für einen direkten Vergleich identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Avapritinib durch. Dadurch identifiziert er die zulassungsbegründende 1-armige Studie NAVIGATOR [2] sowie die nicht randomisierte Studie CS3007-101 (chinesische Brückenstudie zur Studie NAVIGATOR) [3]. Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU nicht durch. Der pU gibt zwar an, die Studie NAVIGATOR zur Bewertung eines therapeutischen Zusatznutzens heranzuziehen und die Daten aus der Studie CS3007-101 ergänzend darzustellen. Einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie leitet der pU jedoch nicht ab.

Die vom pU vorgelegten Studien NAVIGATOR und CS3007-101 sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Avapritinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zu treffen. In Abschnitt I 3.1 werden die vom pU vorgelegten Studien beschrieben und die Nichteignung für die Nutzenbewertung begründet.

Es ist anzumerken, dass der pU ergänzend bei der Darstellung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3.3 in Modul 4 C) sowie bei der zusammenfassenden Beschreibung des Zusatznutzens von Avapritinib (Abschnitt 4.4.2 in Modul 4 C) im Fließtext

vergleichend auf Ergebnisse der vom pU bereits im Dossier der Orphan Drug-Bewertung [4] vorgelegten Daten der Studie VOYAGER [5], eines Propensity-Score(PS)-adjustierten indirekten Vergleichs mit den Studien NAVIGATOR und BLU-285-1002 [4] und der retrospektiven Studie Cassier 2012 [6] verweist. Die Studie VOYAGER vergleicht eine Behandlung von Avapritinib mit Regorafenib. Der PS-adjustierte indirekte Vergleich mit den Studien NAVIGATOR und BLU-285-1002 betrachtet einen Vergleich von Avapritinib mit verschiedenen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs), und Cassier 2012 stellt eine retrospektive Untersuchung zu Imatinib dar. Ungeachtet dessen, dass die vom pU vorgelegten Angaben zum Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien in Modul 4 C unzureichend aufgearbeitet sind, legt der pU nicht dar, inwiefern die in diesen Studien verwendeten Vergleichstherapien einer BSC entsprechen. Insgesamt sind diese Analysen für die Bewertung des Zusatznutzens von Avapritinib nicht geeignet. Eine weitere Prüfung dieser Studien erfolgt daher nicht.

### I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz

#### Studie NAVIGATOR

Die Studie NAVIGATOR ist eine 1-armige, multizentrische Phase-I-Studie mit Avapritinib, die sich in eine Dosisescalationsphase (Teil 1) und eine Erweiterungsphase (Teil 2) gliedert.

In Teil 1 wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablen GIST oder anderen fortgeschrittenen soliden Tumoren eingeschlossen. Die Patientinnen mit inoperablen GIST mussten zuvor mit mindestens 2 in den Einschlusskriterien der Studie festgelegten TKI behandelt worden sein, darunter Imatinib, und ein Fortschreiten der Erkrankung aufweisen. Alternativ musste bei den Patientinnen und Patienten eine Substitutionsmutation an Position 842 von Asparaginsäure zu Valin (D842V) im PDGFRA-Gen vorliegen. In Teil 1 wurden verschiedene Dosierungen von Avapritinib untersucht um die Dosis für Teil 2 der Studie zu bestimmen.

In Teil 2 der Studie sollten Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Avapritinib in der empfohlenen Dosierung von 400 mg/Tag weiter untersucht werden. Aufgrund von zwischenzeitlich gewonnenen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit wurde im Verlauf des Teils 2 der Studie die tägliche Dosis auf 300 mg Avapritinib reduziert. Es wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablen GIST in 3 Gruppen eingeschlossen, die sich anhand der Vortherapie und einem Progress oder dem Vorhandensein der PDGFRA-D842V-Mutation unterschieden.

Primäre Endpunkte von Teil 2 der Studie sind die Gesamtansprechraten und unerwünschte Ereignisse. Weitere sekundäre Endpunkte sind Endpunkte der Kategorien Mortalität und Morbidität.

Für die Nutzenbewertung berücksichtigt der pU die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten aus Teil 2, deren Tumoren eine PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen und die eine tägliche Dosis von 300 mg Avapritinib entsprechend den Angaben der Fachinformation [7] erhalten haben (n = 28).

### **Studie CS3007-101**

Bei der Studie CS3007-101 handelt es sich um eine nicht randomisierte Phase-I/II-Studie zu Avapritinib, die ausschließlich in China durchgeführt wurde. Die Studie besteht aus einer Dosisescalationsphase (Teil 1), sowie aus einer Erweiterungsphase (Teil 2). In Teil 1 wurden Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST eingeschlossen, deren Erkrankung nach Behandlung mit Imatinib und mindestens 1 weiteren TKI fortgeschritten war oder die eine Standardbehandlung nicht vertragen haben oder deren Tumoren die PDGFRA-D842V-Mutation aufwiesen. In Teil 1 wurden 2 unterschiedliche Dosierungen von Avapritinib (200 mg bzw. 300 mg täglich) untersucht um die Dosis für Teil 2 der Studie zu bestimmen.

In Teil 2 der Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablen GIST abhängig vom Vorhandensein der PDGFRA-D842-Mutation und der Therapielinie in 2 Gruppen eingeschlossen. Es sollten Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Avapritinib in der Dosierung von 300 mg/Tag weiter untersucht werden.

Primärer Endpunkt von Teil 2 der Studie ist die Gesamtansprechrate. Weitere sekundäre Endpunkte sind Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen.

Für die Nutzenbewertung betrachtet der pU die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten aus Teil 1 und 2, deren Tumoren eine PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen und eine tägliche Dosis von 300 mg Avapritinib erhalten haben (n = 28). Sofern für diese Teilpopulation keine separaten Daten vorlagen, hat der pU die Daten aller Patientinnen und Patienten, die eine tägliche Gabe von 300 mg Avapritinib erhielten, aus beiden Studienteilen berichtet (n = 59).

### **Vom pU vorgelegte Evidenz ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet**

Bei den Studien NAVIGATOR und CS3007-101 handelt es sich jeweils um 1-armige Studien mit Avapritinib. Diese Studien ermöglichen keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und sind damit allein für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet.

#### I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Avapritinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avapritinib gegenüber BSC, 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 inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktorrezeptor-alpha(PDGFRα)-D842V-Mutation aufweisen	BSC <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt

<sup>a</sup> Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
<sup>b</sup> Als BSC wird gemäß G-BA diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GIST: gastrointestinaler Stromatumor; PDGFRα: Thrombozyten-Wachstumsfaktorrezeptor-alpha

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht insofern der des pU als dieser keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet. Basierend auf der 1-armigen Studie NAVIGATOR stellt er aber abweichend einen Hinweis auf einen therapeutisch beträchtlichen Zusatznutzen von Avapritinib fest.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 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.

## I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Heinrich MC, Jones RL, von Mehren M et al. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. Lancet Oncol 2020; 21(7): 935-946. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30269-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30269-2).
3. Li J, Zhang X, Deng Y et al. Efficacy and Safety of Avapritinib in Treating Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors: A Phase I/II, Open-Label, Multicenter Study. Oncologist 2023; 28(2): 187-e114. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac242>.
4. Blueprint Medicines Deutschland. Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avapritinib (gastrointestinale Stromatumoren) gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 25.11.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/602/#dossier>.
5. Kang YK, George S, Jones RL et al. Avapritinib Versus Regorafenib in Locally Advanced Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumor: A Randomized, Open-Label Phase III Study. J Clin Oncol 2021; 39(28): 3128-3139. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00217>.
6. Cassier PA, Fumagalli E, Rutkowski P et al. Outcome of patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era. Clin Cancer Res 2012; 18(16): 4458-4464. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-3025>.
7. Blueprint Medicines. AYVAKYT 25 mg/ -50 mg/ -100 mg/ -200 mg/ -300 mg Filmtabletten [online]. 04.2024 [Zugriff: 25.11.2025]. 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 terms]

## I Anhang B 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 Versorgungsaltag 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 x 10<sup>9</sup>/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 Baselinenniveau oder Ausheilung. Fortsetzen der Therapie mit der gleichen Dosis oder einer reduzierten Dosis.
	Grad 2 oder Grad 3	Die Therapie bis zur Verbesserung auf Baselinenniveau, 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 Dosisgabe 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 (*Activities of Daily Living, 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 Vorgesichte eines Gefäßaneurysmas, einer intrakraniellen Blutung oder eines zerebrovaskulären Ereignisses innerhalb des letzten Jahres oder mit gleichzeitiger Anwendung von Antikoagulanzien 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 × 10<sup>9</sup>/l und bei Patienten mit einer Anfangsdosis von ≥ 300 mg erhöht.*

*In Anbetracht dessen muss vor Therapiebeginn eine Bestimmung der Thrombozytenzahl durchgeführt werden. Avapritinib wird bei Patienten mit Thrombozytenzahlen < 50 × 10<sup>9</sup>/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 × 10<sup>9</sup>/l alle 2 Wochen (oder häufiger, wenn klinisch angezeigt), alle 4 Wochen bei Werten zwischen 75 und 100 × 10<sup>9</sup>/l und bei Werten über 100 × 10<sup>9</sup>/l nach klinischer Erfordernis überprüft werden.*

*Thrombozytenzahlen < 50 × 10<sup>9</sup>/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, Verwirrtheitszuständen 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 ≥ 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
II <b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>II.3</b>
II <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>II.4</b>
II <b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1    Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1   Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2   Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3   Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
II 1.3.1   Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.2   Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.10
II 1.3.3   Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.12
II 1.3.4   Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.12
II 1.3.5   Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.12
<b>II 2    Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3).II.13</b>	
<b>II 2.1   Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.2   Verbrauch.....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.3   Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.4   Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.5   Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.6   Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.7   Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 3    Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 C, Abschnitt 3.6) .....</b>	<b>II.17</b>
<b>II 4    Literatur.....</b>	<b>II.18</b>

## II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.12
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.15

## II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation .....	II.7

## II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIST	gastrointestinaler Stromatumor
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
PDGFRA	Platelet-derived Growth Factor Receptor alpha (Thrombozyten-Wachstumsfaktorrezeptor-alpha)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

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

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

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

Der pU stellt die Erkrankung der gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Avapritinib als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die Thrombozyten-Wachstumsfaktorrezeptor-alpha(PDGFRα)-D842V-Mutation aufweisen, angewendet [1].

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

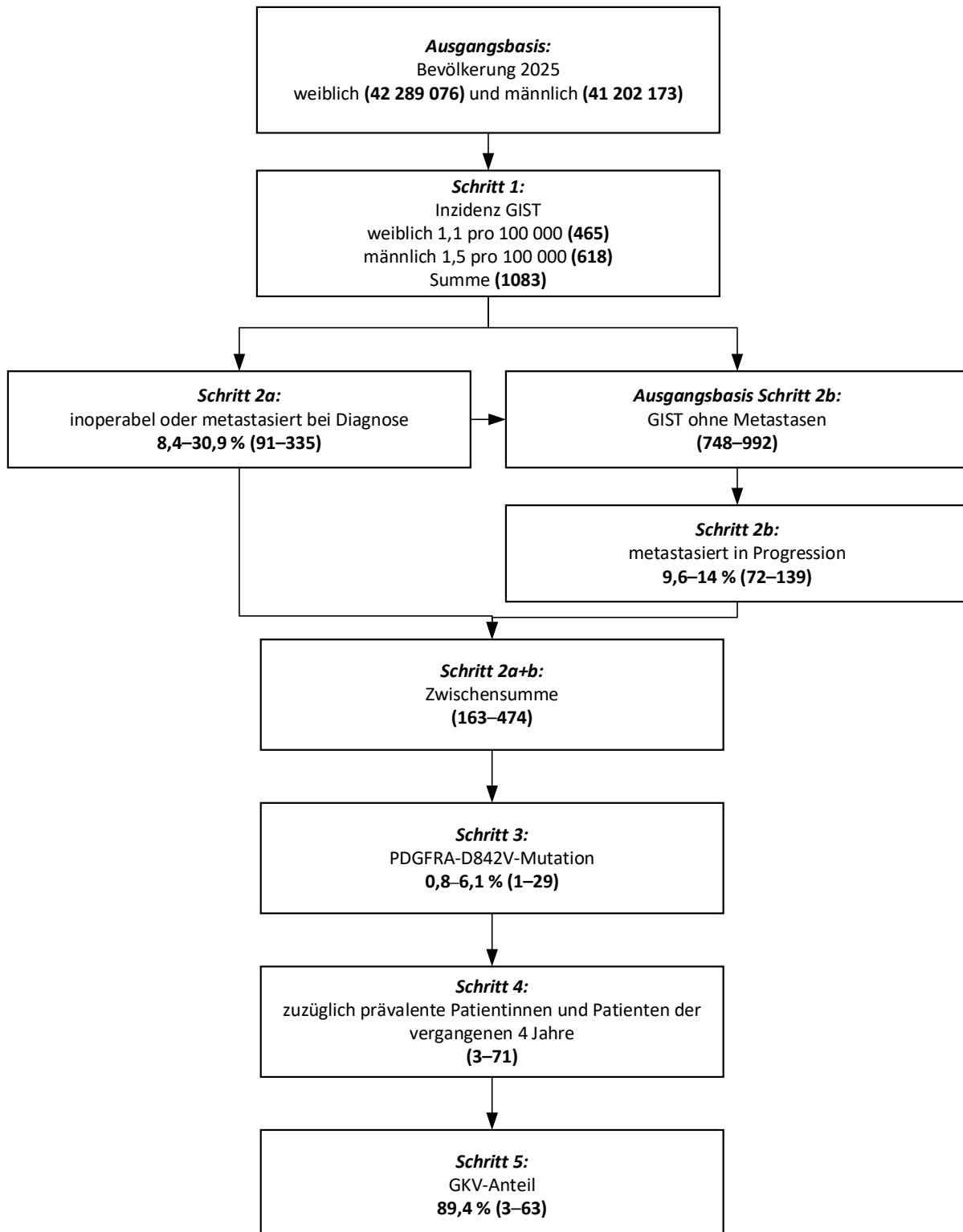
Der pU gibt an, dass eine Therapie mit standardmäßig bei GIST eingesetzten Substanzen wie Imatinib, Sunitinib, Regorafenib und Ripretinib aufgrund schlechter Ansprechraten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht empfohlen wird. Der pU leitet daraus einen erhöhten Bedarf an Wirkstoffen ab, die speziell für GIST mit der PDGFRA-D842V-Mutation bessere Ansprechraten aufweisen.

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

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

Das Vorgehen des pUs zur Zielpopulationsbestimmung gleicht im Wesentlichen dem Vorgehen aus dem Vorgängerverfahren zu Avapritinib im gleichen Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2020 [2,3]. Der pU weist auch im vorliegenden Verfahren zunächst darauf hin, dass GIST nicht in den Standardauswertungen der nationalen Krebsregister enthalten sind und daher keine entsprechenden Daten zur Inzidenz und Prävalenz für Deutschland vorliegen. Die Herleitung der Zielpopulation basiert daher seiner Angabe nach auf den Ergebnissen einer Literaturrecherche (Freihandsuche) in der Datenbank MEDLINE (PubMed), die um Literaturangaben aus der Nutzenbewertung von Regorafenib im Anwendungsgebiet GIST ergänzt wurden.

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Das Vorgehen wird zusammenfassend in Abbildung 1 dargestellt und im Anschluss näher erläutert.



GIST: gastrointestinaler Stromatumor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PDGFRA: Thrombozyten Wachstumsfaktorrezeptor alpha

Angabe der absoluten Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation

## Ausgangsbasis

Die Ausgangsbasis des pUs bildet die aus der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes entnommenen Angaben zur weiblichen und männlichen Bevölkerung in Deutschland (42 289 076 Frauen und 41 202 173 Männer, Stand 30.06.2025) [4].

## Schritt 1: Inzidenz GIST

Im 1. Schritt bestimmt der pU die Inzidenzrate von GIST anhand der Ergebnisse seiner zusammengestellten Literatur. Im Unterschied zum Vorgängerverfahren nutzt der pU eine Publikation Ressing et al. mit Daten vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) aus Deutschland, die eine altersstandardisierte Inzidenzrate für GIST von 1,1 pro 100 000 Frauen und 1,5 pro 100 000 Männer für das Datenjahr 2013 ausweist [5]. Bezogen auf die Ausgangsbasis berechnet er 465 weibliche Fälle und 618 männliche Fälle (zusammen 1083 Fälle).

## Schritt 2a: Inoperable oder metastasierte GIST bei Diagnose

Im nächsten Schritt leitet der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST zum Zeitpunkt der Diagnosestellung her.

Für metastasierte GIST entnimmt der pU den unteren Wert der Spanne (8,4 %) aus einer Publikation von Monges et al. (2010) [6] mit Daten von 136 pathologischen Instituten aus Frankreich aus dem Jahr 2005. Der obere Wert der Spanne (30,9 %) stammt aus der Publikation von Brabec et al. (2009) [7] mit Registerdaten aus der Tschechischen Republik und der Slowakei. 278 Patientinnen und Patienten mit GIST aus den Jahren 2000 bis 2008 wurden in der Studie berücksichtigt. Die Anteilswerte der Spanne wurden auf die summierte Angabe aus Schritt 1 (1083) bezogen, der pU ermittelt so eine Anzahl von 91 bis 335 neu an metastasierten GIST erkrankten Patientinnen und Patienten für das Jahr 2025.

Den Anteil für inoperable GIST in Höhe von 21,8 % leitet der pU aus einer Publikation von Mucciarini et al. (2007) [8] ab, in der Daten des italienischen Krebsregisters der Provinz Modena und des pathologischen Instituts der Universität Modena der Region Emilia-Romagna berichtet werden.

Der pU geht davon aus, dass Inoperabilität in einem Großteil der Fälle durch Metastasen bedingt ist. Da zudem der Anteil der Betroffenen mit inoperablen GIST mit der Spanne der Betroffenen mit metastasierten GIST abgedeckt ist, rechnet der pU mit 91 bis 335 Patientinnen und Patienten weiter.

## Schritt 2b: Metastasierte GIST in Progression

In Schritt 2b bestimmt der pU die Zahl der Patientinnen und Patienten, die während einer Progression Metastasen entwickeln. Dazu zieht er zunächst von den in Schritt 1 ermittelten

1083 neu an GIST erkrankten Patientinnen und Patienten diejenigen ab, die bereits bei Diagnose Metastasen aufwiesen (91 bis 335, siehe Schritt 2a). Es verbleiben 748 bis 992 Patientinnen und Patienten als Ausgangswerte für Schritt 2b.

Aus der Literatur leitet der pU eine Spanne von 9,6 % bis 14 % für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Metastasierung im Rahmen einer Progression ab. Den unteren Wert der Spanne entnimmt er einer Publikation von Bertolini et al. (2008) [9], in der GIST-Fälle eines italienischen Krankenhauses aus dem Zeitraum 1973 bis 2004 analysiert wurden. Dazu wurden die im Zuge einer Operation entfernten Tumoren histopathologisch erneut untersucht. In 114 der Fälle konnte ein Follow-up mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 59 Monaten durchgeführt werden, bei 11 Patientinnen und Patienten wurden Fernmetastasen diagnostiziert.

Der obere Wert der Spanne stammt aus einer Publikation von Tryggvason et al. (2005) [10]. Hier wurden die GIST-Fälle der Jahre 1990 bis 2003 aus Island pathologisch aufbereitet und analysiert. Die Autorinnen und Autoren geben an, dass 14 % der Tumoren metastasierten.

Der pU wendet die Spanne auf die Ausgangswerte für diesen Schritt an und weist 72 bis 139 Patientinnen und Patienten mit metastasierten GIST in Progression aus, die er anschließend mit dem Ergebnis aus Schritt 2a zu einer Zwischensumme von 163 bis 474 Patientinnen und Patienten für den gesamten Schritt 2 addiert.

### **Schritt 3: Inoperable oder metastasierte GIST mit PDGFRA-D842V-Mutation**

Im nächsten Schritt grenzt der pU die Population auf den Anteil mit PDGFRA-D842V-Mutation ein. Er weist darauf hin, dass dieser Anteil bei fortgeschrittenen Erkrankungen im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit lokalisierten Tumoren niedriger liegt. Daher beschränkt sich der pU auf Publikationen, die nach seiner Angabe Anteilsangaben zu Betroffenen mit PDGFRA-D842V-Mutation bei inoperablen oder metastasierten GIST enthalten. Für diese Anteilswerte gibt er eine Spanne von 0,8 % bis 6,1 % an.

Den unteren Wert der Spanne entnimmt er einer Publikation von Debiec-Rychter et al. (2006) [11] in der das klinische Ansprechen auf den Wirkstoff Imatinib im Zusammenhang mit dem Mutationsstatus von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem GIST untersucht wurde. Die Daten waren im Rahmen einer klinischen Phase-III-Studie erhoben worden. 0,8 % der untersuchten GIST wiesen eine PDGFRA-D842V-Mutation auf.

Der obere Wert der Spanne stammt nach Angabe des pU aus der Publikation von Wozniak et al. (2012) [12]. Hier wurden GIST von 427 Patientinnen und Patienten aus den Jahren 1999 bis 2009 aus dem polnischen GIST-Register histopathologisch untersucht. Nach Angabe des pU wiesen 6,1 % der Tumoren eine PDGFRA-D842V-Mutation auf.

Unter Anwendung der Spanne gibt der pU für diesen Schritt eine Anzahl von 1 bis 29 inzidente Patientinnen und Patienten an.

#### **Schritt 4: Zuzüglich prävalente Patientinnen und Patienten der vergangenen 4 Jahre**

Um ausgehend von der Inzidenz die Zahl der prävalenten Patientinnen und Patienten zu ermitteln, weist der pU in diesem Schritt Angaben zum Überleben in der relevanten Population aus.

Dazu bezieht sich der pU auf Überlebensdaten aus einer von ihm durchgeführten retrospektiven Studie aus den USA [13]. Ausgewertet wurden Daten zu 19 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem GIST und mit PDGFRA-D842V-Mutation, deren Erkrankung zwischen den Jahren 2000 und 2016 diagnostiziert wurde. Der pU weist u. a. Überlebensraten für die Jahre 1 bis 5 nach Start einer Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren (eine entsprechende Verordnung begründet für den pU eine Inoperabilität bzw. Metastasierung) bis zum Tod aus. Die Überlebensraten liegen zwischen 0,6061 nach 1 Jahr und 0,1237 nach 5 Jahren [14].

Bezogen auf eine Untergrenze von 1 inzidenten Patientin und Patienten bzw. eine Obergrenze von 29 inzidenten Patientinnen und Patienten und unter zusätzlicher Berücksichtigung der Überlebensraten der letzten 4 Jahre aus seiner Studie ermittelt der pU insgesamt eine Anzahl von 3 bis 71 prävalenten Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

#### **Schritt 5: GKV-Zielpopulation**

Im letzten Schritt reduziert der pU die Zielpopulation auf den Anteil der GKV-Versicherten (89,4 %) [4,15]. Es verbleiben 3 bis 63 Patientinnen und Patienten als GKV-Zielpopulation.

Der pU weist auf die Unsicherheit aufgrund der teilweise breiten Spannen der angegebenen Werte in den einzelnen Schritten hin. Ergänzend zu den Angaben aus der beschriebenen Literatur hat der pU eine Expertenbefragung durchgeführt. Nach Angabe des pU schätzen die befragten Experten die jährliche Inzidenz in der Zielpopulation auf ca. 10 bis 20 und die jährliche Prävalenz auf ca. 20 bis 30 Patientinnen und Patienten.

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

Die Bewertung erfolgt aufgrund der hohen Ähnlichkeit in der Herleitung der Patientenpopulation analog zum Vorgängerverfahren [3]. Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar.

Im Folgenden wird auf weitere Kritikpunkte zu einzelnen Schritten hingewiesen.

### **Zu Schritt 1**

Die vom pU zugrunde gelegte Literatur von Ressing et al. [5] basiert auf Daten vom ZfKD für das Jahr 2013, die inzwischen über 10 Jahre zurückliegen. Die Inzidenzrate für GIST von 1,1 pro 100 000 Frauen und 1,5 pro 100 000 Männer wird zudem auf die europäische Bevölkerung im Jahr 1976 altersstandardisiert. Eine Altersstandardisierung spezifisch für Deutschland wäre angemessener. Trotz der eingeschränkten Aktualität und des unspezifischeren Bevölkerungsbezugs für die Altersstandardisierung ist die Angabe des pU nachvollziehbar, da Ressing et al. [5] epidemiologische Daten für Deutschland darstellt.

### **Zu Schritt 4**

Die Angaben des pU zu den Überlebensraten aus einer von ihm durchgeführten retrospektiven Studie aus den USA basieren auf einer Analyse zu ausschließlich 19 Patientinnen und Patienten [14]. Aufgrund der kleinen Patientenzahl ist die Angabe mit Unsicherheit verbunden.

Allerdings sind die Angaben in der Größenordnung vergleichbar zu der vom pU ebenfalls zitierten Publikation von Cassier et al. (2012) [16]. In dieser retrospektiven europäischen Studie wurde das Ansprechen auf den Wirkstoff Imatinib untersucht. 32 der eingeschlossenen 58 Patientinnen und Patienten wiesen einen fortgeschrittenen GIST mit PDGFRA-D842V-Mutation auf. In dieser Gruppe betrug das mediane Gesamtüberleben 14,7 Monate bei einer Beobachtungsdauer von 46 Monaten.

### **Gesamtbewertung**

Die angegebene Spanne der GKV-Zielpopulation ist trotz der benannten Kritikpunkte in der Größenordnung plausibel.

### **Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren**

Im 1. Verfahren zu Avapritinib im identischen Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2020 [2] gab der pU eine Anzahl von < 1 bis 86 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an (jetzige Angabe des pU: 3 bis 63).

Der Unterschied beruht vor allem auf unterschiedlichen Inzidenzangaben von GIST in Schritt 1 der Herleitung. Während im Vorgänger-dossier eine Spanne von 0,31 bis 1,96 pro 100 000 Einwohner im Europaraum veranschlagt wurde [2], legt der pU im vorliegenden Dossier eine Inzidenzrate von 1,1 pro 100 000 Frauen und 1,5 pro 100 000 Männer in Deutschland zugrunde [5]. Aufgrund der deutschlandspezifischen Inzidenzrate ist die jetzige Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zu bevorzugen.

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

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung 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 geht von einer ungefähr gleichbleibenden jährlichen Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz in den nächsten 5 Jahren für Deutschland aus.

### **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 inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen	3–63	Die Angabe des pU ist in der Größenordnung plausibel.

a. Angaben des pU  
GIST: gastrointestinaler Stromatumor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PDGFRA: Thrombozyten-Wachstumsfaktorrezeptor-alpha; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

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

Der G-BA hat Best supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt.

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. 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.

Es wird davon ausgegangen, dass auch Patientinnen und Patienten der Zielpopulation, die mit Avapritinib behandelt werden, zusätzlich BSC erhalten und dementsprechend zusätzliche Kosten für BSC anfallen.

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen der Fachinformation [1]. Da in dieser 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.

### **II 2.2 Verbrauch**

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

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

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

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

Der pU gibt an, dass keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei der Behandlung mit Avapritinib anfallen. Gemäß Fachinformationen [1] können im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (regelmäßige Überwachung verschiedener Blutparameter: großes Blutbild einschließlich Thrombozyten und Gerinnungsparameter) angesetzt werden.

## II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Avapritinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 232 190,98 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, diese sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

## 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

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 inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen	232 190,98	0	0	232 190,98	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Best supportive Care	siehe oben		patientenindividuell unterschiedlich			Die Angabe des pU ist plausibel.
a. Angaben des pU						
GIST: gastrointestinaler Stromatumor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PDGFRA: Thrombozyten Wachstumsfaktorrezeptor alpha; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

## II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU führt aus, dass die in der Fachinformation von Avapritinib [1] angegebenen Kontraindikationen, Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, berücksichtigt werden müssen. Er erwartet, dass aufgrund fehlender Therapiealternativen im Anwendungsgebiet der Großteil an Patientinnen und Patienten mit GIST eine Therapie mit Avapritinib erhält. Den Angaben des pU zufolge wird Avapritinib ausschließlich ambulant eingesetzt.

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

Der 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. AYVAKYT 25 mg/ -50 mg/ -100 mg/ -200 mg/ -300 mg Filmtabletten [online]. 04.2024 [Zugriff: 25.11.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Blueprint Medicines. Avapritinib (AYVAKYT); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 16.02.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/602/#dossier>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Avapritinib (gastrointestinale Stromatumoren); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g20-26\\_avapritinib\\_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g20-26_avapritinib_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf).
4. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2022 - 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 26.09.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlechtsstaatsangehoerigkeit-basis-2022.html>.
5. Ressing M, Wardelmann E, Hohenberger P et al. Strengthening health data on a rare and heterogeneous disease: sarcoma incidence and histological subtypes in Germany. BMC Public Health 2018; 18(1): 235. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5131-4>.
6. Monges G, Bisot-Locard S, Blay JY et al. The estimated incidence of gastrointestinal stromal tumors in France. Results of PROGIST study conducted among pathologists. Bull Cancer 2010; 97(3): E16-22. <https://doi.org/10.1684/bdc.2010.1041>.
7. Brabec P, Sufliarsky J, Linke Z et al. A whole population study of gastrointestinal stromal tumors in the Czech Republic and Slovakia. Neoplasma 2009; 56(5): 459-464. [https://doi.org/10.4149/neo\\_2009\\_05\\_459](https://doi.org/10.4149/neo_2009_05_459).
8. Mucciarini C, Rossi G, Bertolini F et al. Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study. BMC Cancer 2007; 7: 230. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-7-230>.
9. Bertolini V, Chiaravalli AM, Klersy C et al. Gastrointestinal stromal tumors - frequency, malignancy, and new prognostic factors: the experience of a single institution. Pathol Res Pract 2008; 204(4): 219-233. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2007.12.005>.

10. Tryggvason G, Gislason HG, Magnusson MK et al. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the Icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer* 2005; 117(2): 289-293.  
<https://doi.org/10.1002/ijc.21167>.
11. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42(8): 1093-1103. <https://doi.org/10.1016/j.eica.2006.01.030>.
12. Wozniak A, Rutkowski P, Piskorz A et al. Prognostic value of KIT/PDGFR $\alpha$  mutations in gastrointestinal stromal tumours (GIST): Polish Clinical GIST Registry experience. *Ann Oncol* 2012; 23(2): 353-360. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr127>.
13. Blueprint Medicines. Studienprotokoll BLU-285-1002: A Retrospective Natural History Study of Patients with PDGFR $\alpha$  D842 Mutant Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) Previously Treated with a Kinase Inhibitor. 2016.
14. Blueprint Medicines. Report of the analysis: Indirect comparison for avapritinib in the treatment of gastrointestinal stromal tumors (GIST) with PDGFR $\alpha$  D842V mutation. 2020.
15. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige, und Krankenstand. Monatswerte Januar - August 2025 Ergebnisse der GKV-Statistik KM 1. [Stand 28. August 2025]. 2025. URL:  
[https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_Januar\\_bis\\_August\\_2025.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_August_2025.pdf).
16. Cassier PA, Fumagalli E, Rutkowski P et al. Outcome of patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era. *Clin Cancer Res* 2012; 18(16): 4458-4464. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-11-3025>.