

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

23. Februar 2026

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V**

**Avapritinib
(neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittene systemische Mastozytose)**

**veröffentlicht am 2. Februar 2026
Vorgangsnummer 2025-11-01-D-1262
IQWiG Bericht Nr. 2178**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Avapritinib (Ayvakyt®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Sicherheit
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Dieses erneute Verfahren zur Nutzenbewertung von Avapritinib (Ayvakyt®) wird nach Überschreiten der gesetzlich festgelegten Umsatzschwelle durchgeführt. Avapritinib ist zugelassen bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose (engl.: „advanced“, AdvSM) mit den Subtypen aggressive systemische Mastozytose (ASM), systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) und Mastzelleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Vortherapie. Avapritinib hat einen Orphan-Drug-Status. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	- Midostaurin - Cladribin - Imatinib	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht nicht mehr der Versorgung. Inzwischen ist Avapritinib selbst zum Standard in dieser Indikation geworden. Midostaurin ist der Standard in der Erstlinientherapie. Der spezifische KIT-Inhibitor Avapritinib ist in der Zweitlinientherapie nach systemischer Vortherapie, bei den meisten Pat. bei Unverträglichkeit/Unwirksamkeit von Midostaurin, zugelassen. Cladribin ist in dieser Indikation nicht zugelassen, es wird nur selten eingesetzt. Imatinib ist bei der SM in keiner Therapielinie zugelassen und wird nur in sehr seltenen Einzelfällen bei Pat. eingesetzt.
- Basis der frühen Nutzenbewertung von Avapritinib sind die beiden nicht-randomisierten Phase-I- bzw. II-Studien EXPLORER und PATHFINDER mit insgesamt 79 Pat.
- Avapritinib führte in der gepoolten Analyse zu Ansprechraten von 67%, einem medianen progressionsfreien Überleben von 51,3 Monaten und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 60 Monaten.
- Im intraindividuellen Vergleich verbesserten sich Einzelsymptome und Total Symptom Score (TSS).
- Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 83,5% der Pat. in den beiden Studien auf. Im Vordergrund stehen hämatologische Nebenwirkungen wie Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie, sowie periphere und periorbitale Ödeme. Die EXPLORER initial aufgetretenen intrakraniellen, überwiegend subduralen Hämatoome wurden unter der reduzierten Dosis <200 mg/Tag und einem Thrombozytengrenzwert ≥ 50 G/l in PATHFINDER bei 2 Pat. (2,5%) beobachtet.
- Der Bericht des IQWiG fokussiert auf den formalen Aspekt des fehlenden Vergleichs mit der ZVT. Der Bericht wurde ohne fachärztliche Expertise erstellt.

Avapritinib ist die Standardtherapie bei der AdvSM nach systemischer Vortherapie. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist auf der Basis der vorliegenden Daten nicht möglich.

2. Einleitung

Die Systemische Mastozytose (SM) ist eine seltene hämatologische Stammzellerkrankung [1]. Die WHO-Klassifikation 2022 unterscheidet die Subtypen indolente systemische Mastozytose (ISM), ‚Smoldering SM‘ (SSM), die neu definierte ‚Bone Marrow Mastocytosis‘ (BMM), aggressive systemische

Mastozytose (ASM), systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) und die Mastzelleukämie (MCL) [2]. In der Literatur werden angesichts von Klinik und Verlauf ISM, BMM und SSM als non-AdvSM zusammengefasst und ASM, SM-AHN und MCL als AdvSM [3].

Die SM ist eine heterogene Erkrankung [4-12]. Die genetische Grundlage der SM ist die *KIT* D816V Mutation, die sich bei >90% der Pat. findet. Pat. mit AdvSM leiden durch die Freisetzung von Mastzellmediatoren unter einer Vielzahl von belastenden Symptomen (z.B. Allergien, Nahrungsmittel- und Medikamentenunverträglichkeiten, Flushs, Hautbefall, Übelkeit, Diarrhö, Osteopenie/Osteoporose), und Organinfiltration/-dysfunktion als direkte Folge der Infiltration von Mastzellen und Zellen anderer, im Krankheitsprozess beteiligter Zellreihen (z.B. Monozyten, Eosinophile). Betroffen sind vor allem Knochenmark, Leber, Milz und Gastrointestinaltrakt. Die Erkrankung ist regelmäßig von einem mitunter ausgeprägten chronischen Müdigkeitssyndrom (Fatigue) begleitet. Durch verbesserte Diagnostik, erhöhte Aufmerksamkeit versorgender Ärzte (z.B. häufigere Tryptase-Bestimmung, Nachweis der *KIT* D816V Mutation z.B. im Rahmen von NGS-Diagnostik, Awareness bei Hämatopathologen) ist in den letzten Jahren eine zunehmende Zahl an Pat. mit AdvSM in Deutschland diagnostiziert worden.

3. Stand des Wissens

In der Erstlinientherapie der AdvSM ist nur der Multikinase-/KIT-Inhibitor Midostaurin zugelassen [13-16]. Midostaurin ist ein Multikinase-Inhibitor mit Aktivität gegen KIT (einschließlich KIT D816V). In einer Phase-II-Studie zeigte Midostaurin bei 89 auswertbaren Patientinnen und Patienten eine Gesamtansprechrate (engl. overall response rate, ORR) von 60 % nach modifizierten Valent-Kriterien (unabhängig von Subtyp, KIT-Mutationsstatus oder Vortherapie), während die ORR nach den strengeren IWG-MRT-ECNM-Kriterien bei 28 % lag. Die mediane Ansprechdauer betrug 24,1 Monate. Das mediane Gesamtüberleben (engl. overall survival, OS) lag insgesamt bei 28,7 Monaten, wobei es subtypspezifische Unterschiede gab (ASM: nicht erreicht; SM-AHN: 20,7 Monate; MCL: 9,4 Monate). Pat. mit Ansprechen hatten ein deutlich längeres OS als Nicht-Responder (44,4 vs. 15,4 Monate). Eine Reduktion der Knochenmarksmastzellinfiltration um ≥ 50 % wurde bei 57 %, eine Reduktion der Serumtryptase um ≥ 50 % bei 60 % beobachtet. Eine sekundäre AML trat bei 11 % der Behandelten auf. Die meisten Symptome besserten sich im Therapieverlauf signifikant. Hinsichtlich der Verträglichkeit waren die häufigsten nicht-hämatologischen Nebenwirkungen (alle Grade; Grad ≥ 3) Übelkeit (79 %; 6 %), Erbrechen (66 %; 6 %) und Diarrhö (54 %; 8 %); als insgesamt häufigste nicht-hämatologische Ereignisse wurden Fatigue (9 %) und Diarrhö (8 %) berichtet. Relevante hämatologische Toxizitäten traten insbesondere bei vorbestehenden Zytopenien auf. Neue oder sich verschlechternde Grad-3/4-Zytopenien umfassten Neutropenie (24 %), Anämie (41 %) und Thrombozytopenie (29 %) (13). In einer weiteren Phase-II-Studie (NCT00233454) mit 26 Patientinnen und Patienten wurde eine vergleichbare Wirksamkeit berichtet, mit einer ORR von 69 % nach modifizierten Valent-Kriterien und einem medianen OS von 40 Monaten. Wirkung und Nebenwirkungsprofil konnten in verschiedenen retrospektiven Studienergebnissen an Routinedaten bestätigt werden. Midostaurin stellt aufgrund der Zulassungslage weiterhin die Standardoption in der Erstlinie für AdvSM dar, wobei die Tiefe der Remission nach gängigen Kriterien begrenzt sein kann und vollständige Remissionen in den publizierten Datensätzen selten beschrieben wurden.

In Einzelfällen werden/wurden in der Erstlinientherapie auch andere Therapieoptionen eingesetzt. Hierzu zählt das nicht zugelassene Purinanalogon Cladribin [16, 23]. Dazu zählt der Einsatz nach Versagen von Midostaurin und Avapritinib im Hinblick auf die Mastzellkomponente der Erkrankung, sofern keine relevante Progression der AHN vorliegt. Darüber hinaus kann Cladribin bei Patienten mit ausgeprägter Thrombozytopenie unter $50 \times 10^9/L$ (für die eine Behandlung mit einem KIT Inhibitor nicht in Frage kommt) und gleichzeitig hoher Mastzelllast als zytoreduktive Maßnahme („Debulking“) sinnvoll sein. Auch bei KIT D816V-negativen Patienten ohne WDSM-Phänotyp kann Cladribin in Betracht kommen. Schließlich kann Cladribin auch als möglicher Bestandteil intensiver Therapieansätze bei SM-AML eingesetzt werden.

Für die Adressierung der AHN-Komponente stehen bei anderen myeloischen Neoplasien häufigere eingesetzte Substanzen zur Verfügung, wie hypomethylierenden Therapien (Azazytidin) oder Hydroxyurea. Die einzige kurative Therapieoption ist nach aktuellem Verständnis die allogene hämatopoetische Zelltransplantation [24, 25]. Imatinib ist bei der SM in keiner Linie zugelassen und wird nur in sehr seltenen Einzelfällen bei Patienten mit KIT D816V negativer SM oder der in der Regel KIT D816V negativen „well-differentiated SM (WDSM)“ eingesetzt.

Gelegentlich werden/wurden in der Erstlinientherapie auch andere Therapieoptionen wie das nicht zugelassene Cladribin, sehr viel seltener Interferon-alpha und andere, bei myeloischen Neoplasien häufig eingesetzte Substanzen, z.B. Hydroxyurea eingesetzt. Bei diesen Pat. ist in der Zweitlinientherapie auch eine Therapie mit Midostaurin möglich.

Imatinib ist bei der SM in keiner Linie zugelassen und wird nur in sehr seltenen Einzelfällen bei Patienten mit KIT D816V negativer SM oder der in der Regel KIT D816V negativen „well-differentiated SM (WDSM)“ eingesetzt.

Avapritinib ist ein niedermolekularer Hemmstoff, der für eine präferentielle Bindung an die aktive Konformation von *KIT* und *PDGFRA* entwickelt wurde [17-22]. Ergebnisse der Zulassungsstudien mit Avapritinib bei Pat. mit systemischer Mastozytose sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Avapritinib bei der fortgeschrittenen SM (AdvSM)

Autor / Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR) ⁴	ÜL ⁵
PATHFINDER, Dossier	-	Avapritinib	67	66,7 ⁶	48,0 ⁷	60,0
EXPLORER, Dossier	-	Avapritinib	12	66,7	52,4	52,4
gepoolt, Dossier	-	Avapritinib	79	66,7	51,3	60,0

¹ N – Anzahl Pat.; ² RR – Remissionsrate, in %; ³ PFÜ – progressionsfreies Überleben, in Monaten; ⁴ HR – Hazard Ratio; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebenszeit in Monaten; ⁶ **Ergebnis für Neue Therapie**;

Avapritinib wurde von der FDA im Juni 2021, von der EMA im März 2022 zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Avapritinib

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie ergibt einen falschen Eindruck:

- Midostaurin ist der Standard in der gezielten Erstlinientherapie. Bei der rezidierten / refraktären, systemischen Mastozytose (nach Midostaurin) ist Midostaurin nicht indiziert.
- Cladribin ist bei der SM nicht zugelassen, wird aber weiterhin in speziellen Krankheitssituationen, z.B. bei hoher Krankheitslast in sequentieller Kombination mit Midostaurin oder Avapritinib, nach Versagen von Midostaurin oder Avapritinib, oder bei sehr fortgeschrittener Erkrankung als Teil einer intensiven Chemotherapie bei SM mit assoziierter akuter myeloischer Leukämie (AML) eingesetzt.
- Imatinib ist bei der SM in keiner Linie zugelassen und wird nur in sehr seltenen Einzelfällen bei Patienten mit KIT D816V negativer SM oder der in der Regel KIT D816V negativen „well-differentiated SM (WDSM)“ eingesetzt.

Beim aktuellen Standard der Versorgung müsste Avapritinib gegen sich selbst verglichen werden.

4. 2. Studien

Grundlage der Nutzenbewertung sind die Phase-I-Studie EXPLORER und die Phase-II-Studie PATHFINDER. Die meisten Pat. waren vorbehandelt, 83,5% mit Midostaurin. Die Verteilung der verschiedenen Subtypen der AdvSM innerhalb der Studien auf der Basis des Dossiers gliederte sich wie folgt:

- ASM 19,0 %
- SM-AHN 60,8 %
- MCL 20,3 %

Datenschnitt für PATHFINDER war der 13. 3. 2025, für EXPLORER der 10. 4. 2023.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit AdvSM. Sie war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudien. In der gepoolten Analyse lag die mediane Überlebenszeit bei 60 Monaten.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Der Median des progressionsfreien Überlebens lag in der gepoolten Analyse bei 51,7 Monaten.

4. 3. 2. 2. Ansprechrate

Die Gesamtansprechraten liegen in den beiden Zulassungsstudien bei 66,7%.

4. 3. 2. 3. Sicherheit

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 83,5% der Pat. in den beiden Studien auf. Im Vordergrund stehen hämatologische Nebenwirkungen: Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie. Die häufigsten, nicht-hämatologischen Nebenwirkungen aller Schweregrade waren periphere Ödeme, periorbitale Ödeme, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Fatigue. Kognitive Störungen traten in der gepoolten Analyse bei 17,7% der Pat. auf, dazu gehörten Verwirrtheit und Gedächtnisstörungen. Kopfschmerzen traten bei 20,3% der Pat. auf. Ein subdurales Hämatom wurde bei 2 Pat. (2,5%) diagnostiziert.

4. 3. 2. 4. Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden mittels des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des krankheitsspezifischen AdvSM SAF erhoben. Dabei zeigten sich Verbesserungen bei mehreren Symptomen einschli. Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Diarrhoe und finanzielle Schwierigkeiten.

In der PATHFINDER-Studie berichteten die Pat. anhand des AdvSM SAF für fast alle Einzelsymptome, für die Haut-Domäne, die gastrointestinale Domäne und den Total Symptom Score (TSS) im Mittel eine anhaltende Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist deskriptiv. Er fokussiert auf das Fehlen eines direkten Vergleichs und kommt zu dem Fazit, dass die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studien PATHFINDER und EXPLORER keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Der Bericht wurde ohne fachärztliche Expertise erstellt.

5. Kombinationstherapie

Avapritinib wird nicht in Kombination mit „neuen“ Arzneimitteln eingesetzt.

6. Diskussion

Die AdvSM ist eine heterogene Erkrankung. Eine der relevanten Pathomechanismen ist die Aktivierung des KIT-Rezeptors. Der hochselektive Tyrosinkinase-Inhibitor Avapritinib besetzt die ATP-Bindungsstelle.

In den beiden nicht-randomisierten Zulassungsstudien EXPLORER und PATHFINDER führte Avapritinib bei Pat. mit AdvSM in den verschiedenen klinischen Manifestationen zu Ansprechraten von 60-70%.

Studiendesign

Die Zulassungsstudien sind nicht randomisiert. Das erschwert die Nutzenbewertung im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Vergleiche mit historischen Daten geben Hinweise/Anhaltspunkte für einen Vorteil, ersetzen aber die randomisierte Studie nicht. Eine solche ist allerdings jetzt, >3 Jahre nach Einsatz von Avapritinib in der Versorgung nicht mehr möglich.

Endpunkte

Pat. mit einer AdvSM sind durch Krankheitssymptome durch die Mastzelldegranulation sowie durch die durch die Mastzellinfiltration bestehende Organdysfunktion sehr belastet. Deshalb ist ein entscheidender Endpunkt - neben den Ansprechraten und der potentiellen Verlängerung der progressionsfreien und des Gesamtüberlebenszeit - vor allem die Verbesserung der Lebensqualität. Im intraindividuellen Vergleich der Zulassungsstudien wurde dieser Endpunkt erreicht, und bestätigt die bisherigen, klinischen Erfahrungen.

Vergleichende Real-World-/Komparativdaten (nicht randomisiert)

Aufgrund der niedrigen Inzidenz und Prävalenz der AdvSM gibt es bislang und sicher auch zukünftig keine randomisiert kontrollierten Studien. Daher gewinnen komparative Analysen an Bedeutung. In einer vergleichenden Auswertung, die Patientinnen und Patienten aus Avapritinib-Studien (EXPLORER/PATHFINDER) mit einer externen Kohorte unter bester verfügbarer Therapie (engl. best available therapy, BAT; überwiegend Midostaurin) verglich, zeigten sich – nach Adjustierung mittels Gewichtung nach der inversen Wahrscheinlichkeit der Behandlung (engl. inverse probability of treatment weighting, IPTW) für prognostisch relevante Variablen (z. B. Alter, Geschlecht, Zytopenien, Serumtryptase, Vorbehandlungen) – überlegene Überlebens- und Behandlungsdauern zugunsten von Avapritinib sowohl in der Erstlinien-Analyse als auch in späteren Therapielinien. Diese Ergebnisse sind aufgrund des nicht-randomisierten Designs grundsätzlich mit methodischen Limitationen (Residualkonfounding, Kohortenunterschiede) zu interpretieren, liefern jedoch wichtige Hinweise auf klinische Effektstärken im Versorgungsalltag [21, 22].

Sicherheit

Die initial beobachteten intrakraniellen Blutungen waren mit der applizierten Dosis und niedrigen Thrombozytenwerten korreliert, unter $\leq 200\text{mg/Tag}$ und Meidung des Beginns oder der Fortsetzung der Therapie bei Thrombozyten $< 50 \times 10^9$ trat diese Nebenwirkung nur noch sehr selten (2%) auf.

Avapritinib ist die Standardtherapie bei der AdvSM nach systemischer Vortherapie.

7. Literatur

1. Akin C, Arock M, Carter MC, George TI, Valent P. Mastocytosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2025;11(1):30.
2. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-19.
3. Radia DH. How I diagnose and treat systemic mastocytosis with an associated hematologic neoplasm. *Blood*. 2025;145(16):1747-57.
4. Hoermann G, Sotlar K, Jawhar M, Kristensen T, Bachelot G, Nadoszytko B, et al. Standards of Genetic Testing in the Diagnosis and Prognostication of Systemic Mastocytosis in 2022: Recommendations of the EU-US Cooperative Group. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022.
5. Navarro-Navarro P, González-Tablas M, Pérez-Pons A, Sánchez-Muñoz L, Henriques A, Álvarez-Twose I, et al. Improved diagnostic screening and classification of clonal mast cell diseases by ultrasensitive KIT p.D816V detection. *Blood*. 2025.
6. Reiter A, George TI, Gotlib J. New developments in diagnosis, prognostication, and treatment of advanced systemic mastocytosis. *Blood*. 2020;135(16):1365-76.
7. Lübke J, Naumann N, Dangelo V, Fabarius A, Metzgeroth G, Horny HP, et al. Leukocytosis, Monocytosis, and Eosinophilia in Systemic Mastocytosis: Analysis of Phenotype, Genetics and Prognosis in 596 Patients From the GREM Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2025.
8. Lübke J, Schwaab J, Christen D, Elberink HO, Span B, Nadoszytko M, et al. Prognostic Impact of Organomegaly in Mastocytosis: An Analysis of the European Competence Network on Mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(2):581-90.e5.
9. Lübke J, Naumann N, Hoffmann O, Horny HP, Sotlar K, Rudelius M, et al. A clinical, morphological and molecular study of 70 patients with gastrointestinal involvement in systemic mastocytosis. *Sci Rep*. 2024;14(1):702.
10. Riffel P, Schwaab J, Lutz C, Naumann N, Metzgeroth G, Fabarius A, et al. An increased bone mineral density is an adverse prognostic factor in patients with systemic mastocytosis. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2020;146(4):945-51.
11. Lübke J, Schmid A, Christen D, Oude Elberink HNG, Span LFR, Nadoszytko M, et al. Serum chemistry profiling and prognostication in systemic mastocytosis: a registry-based study of the ECNM and GREM. *Blood advances*. 2024;8(11):2890-900.
12. Schwaab J, Cabral do OHN, Naumann N, Jawhar M, Weiß C, Metzgeroth G, et al. Importance of adequate diagnostic work-up for correct diagnosis of advanced systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020.
13. Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, Akin C, Sotlar K, Hermine O, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *The New England journal of medicine*. 2016;374(26):2530-41.

14. DeAngelo DJ, George TI, Linder A, Langford C, Perkins C, Ma J, et al. Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial. *Leukemia*. 2018;32(2):470-8.
15. Lübke J, Naumann N, Brand T, Steiner L, Repp R, Metzgeroth G, et al. Midostaurin in daily clinical practice of patients with advanced systemic mastocytosis. *British journal of haematology*. 2025;207(4):1388-96.
16. Lübke J, Schwaab J, Naumann N, Horny HP, Weiß C, Metzgeroth G, et al. Superior Efficacy of Midostaurin Over Cladribine in Advanced Systemic Mastocytosis: A Registry-Based Analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2022;40(16):1783-94.
17. Lübke J, Naumann N, Kluger S, Schwaab J, Metzgeroth G, Evans E, et al. Inhibitory effects of midostaurin and avapritinib on myeloid progenitors derived from patients with KIT D816V positive advanced systemic mastocytosis. *Leukemia*. 2019;33(5):1195-205.
18. DeAngelo DJ, Radia DH, George TI, Robinson WA, Quiery AT, Drummond MW, et al. Safety and efficacy of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: the phase 1 EXPLORER trial. *Nat Med*. 2021;27(12):2183-91.
19. Gotlib J, Reiter A, Radia DH, Álvarez-Twose I, Deininger MW, George TI, et al. Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: 4-year follow-up of the PATHFINDER study. *Blood advances*. 2026.
20. Gotlib J, Reiter A, Radia DH, Deininger MW, George TI, Panse J, et al. Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial. *Nat Med*. 2021;27(12):2192-9.
21. Reiter A, Gotlib J, Álvarez-Twose I, Radia DH, Lübke J, Bobbili PJ, et al. Avapritinib versus midostaurin or cladribine in advanced systemic mastocytosis: A retrospective real-world external control study. *Leukemia research*. 2025;157:107919.
22. Reiter A, Gotlib J, Álvarez-Twose I, Radia DH, Lübke J, Bobbili PJ, et al. Efficacy of avapritinib versus best available therapy in the treatment of advanced systemic mastocytosis. *Leukemia*. 2022;36(8):2108-20.
23. Lübke J, Naumann N, Metzgeroth G, Kreil S, Brand T, Horny HP, et al. Response and resistance to cladribine in patients with advanced systemic mastocytosis: a registry-based analysis. *Ann Hematol*. 2023;102(8):2077-85.
24. Lübke J, Christen D, Schwaab J, Kaiser A, Naumann N, Shoumariyeh K, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Advanced Systemic Mastocytosis: A retrospective analysis of the DRST and GREM registries. *Leukemia*. 2024;38(4):810-21.
25. McLornan DP, Czerw T, Damaj G, Ethell M, Gurnari C, Hernández-Boluda JC, et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for advanced systemic mastocytosis: Best practice recommendations on behalf of the EBMT Practice Harmonisation and Guidelines Committee. *Leukemia*. 2024;38(4):699-711.

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD Dr. Johannes Lübke, Prof. Dr. Andreas Reiter und Prof. Dr. Juliana Schwaab (Exzellenzzentrum für Mastozytose des European Competence Network on Mastocytosis (ECNM), III. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, und PD Dr. Jens Panse (Universitätsklinikum RWTH Aachen, Medizinische Klinik IV, Aachen) erarbeitet.