



DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

23. Februar 2026

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

**Avapritinib
(Neubewertung Orphan >30 Mio: Gastrointestinale Stromatumoren)**

**veröffentlicht am 2. Februar 2026
Vorgangsnummer 2025-11-01-D-1263
IQWiG Bericht Nr. 2174**

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. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Kombinationstherapie
7. Diskussion
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese erneute Nutzenbewertung von Avapritinib (Ayvakyt®) bei gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) wird nach Überschreiten der gesetzlich festgelegten Umsatzschwelle durchgeführt. Avapritinib ist zugelassen zur Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit inoperablem oder metastasiertem GIST und Nachweis einer *PDGFRA-D842V*-Mutation. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Best Supportive Care	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Pat. mit fortgeschrittenen und metastasierten, gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) und der Mutation *PDGFRA D842V* sprechen auf die zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren nicht an. Einzige therapeutische Optionen sind chirurgisch oder andere, lokal tumorablativ Verfahren mit geringem therapeutischem Nutzen. Die ZVT ‚Best Supportive Care‘ bildet diese Situation korrekt ab.
- Basis dieser erneuten Nutzenbewertung von Avapritinib sind die zulassungsbegründende, einarmige Phase-I-Studie NAVIGATOR und die in China durchgeführte Studie CS3007-101 (BLU-285-1105). Im Dossier werden die Daten der mit der Anfangsdosierung von 300 mg behandelten Pat. ausgewertet.
- Avapritinib führte in beiden Studien bei >90% der GIST-Pat. mit *PDGFRA-D842V*-Mutation zu einer partiellen oder kompletten Remission. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit lag bei 22-24 Monaten. Die mediane Gesamtüberlebenszeit wurde in NAVIGATOR nicht erreicht. Diese Auswertung beruht auf dem Datenschnitt von 2021.
- Daten zur Lebensqualität und zum PRO wurden in den Zulassungsstudien nicht erhoben.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag bei >90%. Besonders zu beachten sind neurokognitive Symptome.
- Der Bericht des IQWiG und fokussiert auf den fehlenden Vergleich gegenüber der ZVT. Er wurde ohne fachärztliche Expertise erstellt.
- ESMO-MCBS v1.1 Avapritinib: 3

Avapritinib hat sich in den letzten Jahren als Standard bei Pat. mit metastasiertem GIST und Mutation *PDGFRA D842V* etabliert. Der Effekt bei den Remissionsraten kann als dramatisch bezeichnet werden. Leider liegen im jetzt vorgelegten Dossier des pU weder vergleichende noch aktuelle Daten zur zulassungsbegründenden Studie NAVIGATOR vor.

2. Einleitung

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) stellen die häufigsten mesenchymalen Tumoren des Gastrointestinaltrakts dar und machen ca. 20-25% aller malignen Weichteiltumoren aus. Ihre Inzidenz beträgt ca. 10-15 / 10⁶ Einwohner und Jahr. Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt bei ca. 65-70 Jahren (Bereich: 16-94 Jahre), die Geschlechtsverteilung ist nahezu ausgeglichen. Die überwiegende Mehrzahl

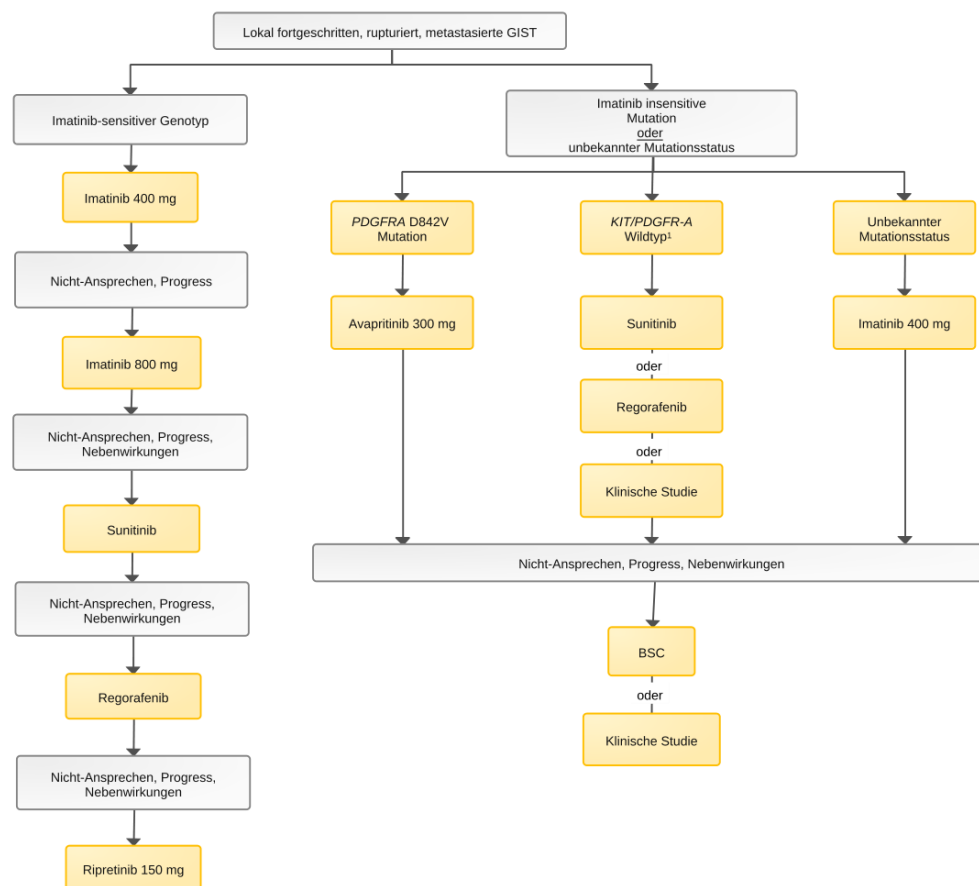
der GIST tritt sporadisch auf. Häufigste Lokalisationen sind Magen (50-60%) und Dünndarm (20-30%); seltener kommen GIST im Kolorektum (5-10%) und Ösophagus ($\leq 1\%$) vor.

3. Stand des Wissens

Eine optimale Behandlungsstrategie für gastrointestinale Stromatumoren erfordert die Zusammenarbeit der verschiedenen Fachbereiche bereits bei Diagnosestellung. Sie hat zwei Ziele: die lokoregionale Tumorkontrolle und die Prävention/Therapie der Fernmetastasierung. Die Behandlungsstrategie wird vom Tumorstadium, Prognosefaktoren wie Histologie, Mitoserate, Größe und Lokalisation sowie patientenindividuellen Faktoren bestimmt.

Der Therapie - Algorithmus für die medikamentöse Therapie bei fortgeschrittenen GIST in der Abbildung dargestellt [1].

medikamentöse Therapie bei GIST



Legende:

 palliative Intention

¹ Suche nach sonstigen molekularen Aberrationen: BRAF, KRAS, NRAS, SDH, NF1 (s. Text); bei SDH-Defizienz evtl. Regorafenib

Die Mehrzahl von GIST-Tumoren weisen aktivierende Mutationen des KIT-Rezeptors, ein kleinerer Teil im *PDGFRA*-Gen auf [2-4]. Bei etwa 10% der Fälle lassen sich weder *KIT*- noch *PDGFRA*- Mutationen nachweisen [5]. Die für GIST in der Zweit- und Drittlinie zugelassenen Medikamente weisen weder bei GIST mit *PDGFRA*-Mutationen weder präklinisch noch klinisch eine relevante Wirksamkeit auf [6, 7]. Es bleiben ausschließlich palliative lokaltherapeutische Behandlungsoptionen.

Avapritinib (Entwicklungsname: BLU-285) ist ein niedermolekularer Hemmstoff, der für eine präferentielle Bindung an die aktive Konformation von KIT und *PDGFRA* entwickelt wurde. In biochemischen

Assays weist Avapritinib gegenüber D842V eine Wirksamkeit im subnanomolaren Bereich auf. Ergebnisse klinischer Studien mit Avapritinib bei Pat. mit GIST und Nachweis der Mutation *PDGFRA D842V* sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Avapritinib bei Pat. mit GIST und Nachweis einer *PDGFRA*-Mutation D842V

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ HR ⁴	ÜLR ⁵ HR
NAVIGATOR Dossier	GIST ⁶ <i>PDGFRA D842V</i>	-	Avapritinib 300 mg	28	96,4 ⁷	24,0	n.e. ⁸
CS3007-101, Dossier	GIST <i>PDGFRA D842V</i>	-	Avapritinib 300 mg	28	82,1	22,0	38,83

¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁵ ÜLR - Gesamtüberlebensrate, in %; ⁶ GIST – Gastrointestinale Stromatumore; ⁷ Ergebnis für Neue Therapie; ⁸ n.e. – Median nicht erreicht;

Avapritinib wird oral in einer Anfangsdosis von 300 mg appliziert. Aufgrund der vorliegenden Daten wurde es im Januar 2020 von der FDA und im September 2020 von der EMA für GIST mit *PDGFRA D842V* zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Avapritinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Entsprechend dem Status von Avapritinib als Arzneimittel für seltene Erkrankungen war im ersten Verfahren keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt worden. Standard bei diesen Pat. ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes einschl. chirurgischer und anderer, lokal tumorablativer Verfahren. Dieses Vorgehen ist in Best Supportive Care angemessen abgebildet.

4. 2. Studien

Grundlage dieser frühen Nutzenbewertung sind zwei Studien:

- NAVIGATOR, eine einarmige Phase-I-Studie zur Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und präliminäre Wirksamkeit von Avapritinib bei GIST und anderen, rezidierten oder refraktären soliden Tumoren. Ausgewertet im Dossier wurden Pat. mit der zulassungskonformen Dosierung von 300 mg. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Finaler Datenschnitt war der 25. Januar 2021. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [].
- CS3007-101 (BLU-285-1105), eine offene, einarmige Phase-I-Studie. Die Studie wurde in China durchgeführt. Der letzte Patient schloss die Studie am 11. April 2023 ab.

4. 3. Patienten-relevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit fortgeschrittenem oder metastasiertem GIST. Er wird im Dossier jetzt als ‚weiterer‘ oder ‚explorativer‘ Endpunkt bezeichnet. Der Median

der Gesamtüberlebenszeit war in NAVIGATOR zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts (2021) nicht erreicht, in CS3007-101 lag er bei 39 Monaten.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Die progressionsfreie Überlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Avapritinib führt in der Zulassungseiner signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einer Hazard Ratio von 0,64 und einem medianen Unterschied von 5,3 Monaten.

4. 3. 2. 2. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Die progressionsfreie Überlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudien. Die mediane, progressionsfreie Überlebenszeit für Avapritinib lag in den beiden Studien bei 22 bzw. 24 Monaten.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer verweist in diesem Dossier auf das vorangehende Verfahren, in dem Daten aus der VOYAGER-Studie präsentiert worden sind.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer, unerwünschter Ereignisse (CTCAE ≥ 3) lag in NAVIGATOR bei 96,4%, die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse bei 35,7%.

In CS3007-101 lag die Rate unerwünschter Ereignisse (CTCAE ≥ 3) bei 93,2%, die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse bei 11,9%.

Von besonderer Bedeutung sind neurokognitive Nebenwirkungen, die insbesondere bei älteren Pat. in über 50% der Fälle auftreten können. Bei der Aufklärung zu diesen Nebenwirkungen sollten immer auch Personen aus dem direkten sozialen Umfeld einbezogen werden, um diese für die vielschichtigen Symptome (Störung der Merkfähigkeit und der Bewegung, psychiatrische Symptome, Verhaltensänderungen u.a.) zu sensibilisieren. Eine sofortige Unterbrechung der Therapie für mindestens zwei Wochen, auch bei leichtgradigen Störungen, ist obligat und eine wichtige Voraussetzung, eine langfristige Behandlung mit Avapritinib sicherzustellen [1, 8, 9].

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG fokussiert auf das Fehlen eines direkten Vergleichs und kommt zu dem Fazit, dass die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie NAVIGATOR sowie der chinesischen Brückenstudie CS3007-101 keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Der Bericht wurde ohne fachärztliche Expertise erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir

unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Avapritinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [10].

ESMO-MCBS v1.1 Score für Avapritinib: 3

6. Kombinationstherapie

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

7. Diskussion

Gastrointestinale Stromatumoren sind die häufigsten Weichgewebstumoren des Menschen. Sie entstehen primär in der Wand von Magen und Darm entstehen. Die Mehrzahl von GIST-Tumoren weisen aktivierende Mutationen des KIT-Rezeptors, ein kleinerer Teil weist Mutationen im *PDGFRA*-Gen auf.

Pat. mit einer Mutation im Kodon 842 (D842V) von *PDGFRA* sprechen auf keine der zugelassenen Therapien an und sollten daher auch nicht mit der für andere GIST verwendeten Therapiesequenzen behandelt werden. Die standardmäßig verfügbaren Substanzen Imatinib, Sunitinib und Regorafenib sollten daher nicht eingesetzt werden. Es gibt keine wirksame, verschreibbare Therapie außer Avapritinib. Die in den NCCN-Guidelines erwähnte Empfehlung für einen off-label Einsatz von Dasatinib entbehrt einer wissenschaftlichen Rationale und wird möglicherweise verfälscht durch den Einsatz bei Patienten mit indolentem Verlauf. Es ist kein einziger Fall einer validierten Remission berichtet.

Avapritinib ist ein hochpotenter *PDGFRA*-Inhibitor. In der Zulassungsstudie führte Avapritinib in der Dosierung von 300 mg bei >90% der Pat. zu einer partiellen oder kompletten Remission. Die Ergebnisse der in China durchgeführte Studie CS3007-101 bestätigen diese Ergebnisse. Die Kongruenz der Ergebnisse wird auch beim fast identischen, medianen PFÜ von 22 bzw. 24 Monaten bestätigt.

Die Ansprechrate von Avapritinib mit >90% in der Zulassungsstudie ist als dramatisch zu bezeichnen. Die Ergebnisse der in China durchgeführte Studie CS3007-101 bestätigen diese Ergebnisse. Die Kongruenz der Ergebnisse wird auch beim fast identischen, medianen PFÜ von 22 bzw. 24 Monaten bestätigt.

Das Auftreten neurokognitiver Nebenwirkungen bedarf einer besonderen Diskussion. Hier ist ein sorgfältiges, spezifisches Monitoring zur Vermeidung von Langzeitschäden erforderlich. Konkret ist hier auch ggf. eine zentralisierte / zertifizierte Betreuung für Pat. wünschenswert.

Bei der Bewertung schwerer Nebenwirkungen aus NAVIGATOR muss berücksichtigt werden, dass insbesondere neurokognitive Nebenwirkungen erst in höheren Dosis-Stufen apparent wurden. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Dosisescalation überwiegend bei Patienten mit KIT-Mutationen durchgeführt wurde und bei starker Vorbehandlung Avapritinib nur eine geringe Wirkwahrscheinlichkeit aufweist. Viele Patienten haben daher das Auftreten neurokognitiver Nebenwirkungen nicht erlebt bzw. sind bereits nach der ersten Kontrolle aus der Studie ausgeschieden. Innerhalb von NAVIGATOR war zudem erst im Verlauf der Studie klar, welche vielschichtige Ausprägung die neurokognitiven Nebenwirkungen haben können und wie diesen begegnet werden kann. Mit der Einführung konsequenter Aufklärung, insbesondere der Einbindung von Angehörigen, mit der Maßgabe sofortiger Unterbrechung der Therapie auch bei geringer Ausprägung sowie konsequenter Dosisreduktionen, sind die neurokognitiven Nebenwirkungen im Alltag gut abzufangen. Insbesondere, da Therapiepausen wegen des dramatischen Therapieerfolges häufig nicht mit einem „Disease flare“ einhergehen. Avapritinib ist derart potent, dass auch Dosierungen von 50mg (= ein Sechstel der Empfohlenen Dosis) bei Patienten mit geringer Tumormasse zu langen Krankheitskontrollen führen kann.

Für Pat. mit GIST, die eine PDGFRA D842V-Mutation aufweisen, stellt Avapritinib die erste und einzige wirksame medikamentöse Therapieform dar. Bislang ist die Behandlung für Pat. mit diesem Genotyp alternativlos und der nebenwirkungsbedingte Abbruch prognostisch sehr ungünstig.

8. Literatur

1. Reichardt P et al.: Gastrointestinale Stromatumore. Onkopedia Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status, April 2024. [Gastrointestinale Stromatumoren \(GIST\) — Onkopedia](#)
2. Hirota, S., et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science 279, 577-580 (1998). DOI: [10.1126/science.279.5350.577](#)
3. Heinrich, M.C., et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. Science 299, 708-710 (2003). DOI: [10.1126/science.1079666](#)
4. Heinrich, M.C., et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. J. Clin. Oncol 21, 4342-4349 (2003). DOI: [10.1200/JCO.2003.04.190](#)
5. Pogorzelski, M., Falkenhorst, J. & Bauer, S. Molecular subtypes of gastrointestinal stromal tumor requiring specific treatments. Curr Opin Oncol 28, 331-337 (2016). DOI: [10.1097/CCO.0000000000000303](#)
6. Yoo, C., et al. Efficacy of Imatinib in Patients with Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha-Mutated Gastrointestinal Stromal Tumors. Cancer Res Treat 48, 546-552 (2016). DOI: [10.4143/crt.2015.015](#)
7. Cassier, P.A., 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 18, 4458-4464 (2012). DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-11-3025](#)
8. Heinrich, M.C., et al. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. Lancet Oncol 21, 935-946 (2020). DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30269-2](#)
9. Jones, R.L., et al. Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumours: Long-term efficacy and safety data from the NAVIGATOR phase I trial. Eur J Cancer 145, 132-142 (2021).
10. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Sebastian Bauer (Westdeutsches Tumorzentrum Essen, Schwerpunkt Personalisierte Tumorthherapie, Universitätsklinikum Essen) und Prof. Dr. Markus Möhler (Universitätsmedizin Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Gastroenterologische Onkologie, Mainz) erarbeitet.