

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

24. Juli 2022

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

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

veröffentlicht am 1. Juli 2022

Vorgangsnummer 2022-04-01-D-798

IQWiG Bericht Nr. 1372

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. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 5. Bericht des G-BA
 6. Ausmaß des Zusatznutzens
 7. Literatur

1. Zusammenfassung

Dies ist das zweite Verfahren zu Avapritinib (Ayvakyt®) und das zweite Verfahren zu einem neuen Arzneimittel für Patientinnen und Patienten (Pat.) mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose (*engl.: „advanced“*, AdvSM). Avapritinib wurde bereits in der Therapie der gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) bewertet. Es ist jetzt auch zugelassen zur Behandlung der AdvSM mit den Subtypen aggressive systemische Mastozytose (ASM), systemischen Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) und Mastzelleukämie (MCL), nach zumindest einer systemischen Vortherapie. Avapritinib hat einen Orphan-Drug-Status. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	-	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	Anhaltspunkt	-	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die SM ist eine seltene hämatologische Stammzellerkrankung. Ihre genetische Grundlage ist die *KIT* D816V Mutation, die sich bei >90% der Pat. findet. Pat. mit AdvSM leiden unter einer Vielzahl von belastenden Symptomen, überwiegend verursacht durch Organdysfunktion 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. Des Weiteren kommt es durch die Freisetzung von Mastzellmediatoren u. a. zu allergischen Reaktionen, Flushs. Unverträglichkeiten und/oder Diarrhöen. Die Erkrankung ist regelmäßig von einem mitunter ausgeprägten chronischen Müdigkeitssyndrom (Fatigue) begleitet.
- In der Erstlinientherapie der AdvSM ist nur der Multikinase-/KIT-Inhibitor Midostaurin zugelassen. Eine Standardtherapie für die Zweitlinientherapie gibt es bisher nicht, auch keine zugelassenen Arzneimittel.
- Basis der frühen Nutzenbewertung von Avapritinib, einem spezifischen Inhibitor von *KIT* D816V, bei der AdvSM nach Vorbehandlung sind die beiden nicht-randomisierten Phase-I- bzw. II-Studien EXPLORER und PATHFINDER mit 86 bzw. 62 Pat, in die Patienten mit und ohne Vorbehandlung eingeschlossen wurden. Die Auswertung des Ansprechens wurde jeweils bei 53 (davon 32 vorbehandelt) und 32 (davon 23 vorbehandelt) Patienten mit evaluierbarem Ansprechen durchgeführt:
- Avapritinib führte in beiden Studien zu Gesamtansprechraten von 75%, zu einer signifikanten Reduktion einer Vielzahl krankheitsassoziierter Befunde (z.B. Reduktion von Knochenmarkinfiltration, Serum-Tryptase, Splenomegalie, *KIT* D816V Mutationslast) und zu einer signifikanten Verbesserung der krankheitsassozierten Symptome und der Lebensqualität. Insgesamt erreichten 36% (Explorer) und 19% (Pathfinder) der Patienten eine komplette Remission bzw. eine komplette Remission mit inkompletter Normalisierung des Blutbildes. Des Weiteren zeigte sich in beiden Studien, eine signifikante (>50%ige) Reduktion der Mastzellinfiltration im Knochenmark und der Mastzelltryptase im Serum sowie der *KIT* D816V Mutationslast. Das Ansprechen in der Zweitlinientherapie unterschied sich nicht signifikant vom dem in der Erstlinientherapie. Die Verbesserung der Krankheitsaktivitätsparameter übersetzte sich ferner in ein verbessertes Symptombild gemessen mittels standardisierter Fragebogenanalysen (AdvSM-SAF).
- Die Gesamtüberlebenszeit ist im Vergleich mit historischen Kontrollen verlängert.

- Im indirekten Vergleich mit Midostaurin, der einzig zugelassenen Erstlinientherapie bei der AdvSM, ist die Verträglichkeit von Avapritinib insbesondere im Bereich der gastrointestinalen Toxizität besser. Das Toxizitätsprofil insgesamt entspricht dem anderer Tyrosinkinase-Inhibitoren mit hämatologischer Toxizität als Hauptgrund für Dosismodifikationen, mitunter auch Pausieren bzw. Absetzen.

Avapritinib ist ein hochwirksames, oral applizierbares Arzneimittel bei der AdvSM nach Vorbehandlung. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist auf der Basis der vorliegenden Daten nicht möglich.

2. Einleitung

Die systemische Mastozytose (SM) ist eine seltene hämatologische Stammzellerkrankung. Sie wird in die fortgeschrittene SM (*engl.*: „advanced“, AdvSM) mit sehr schlechter Prognose und die Non-AdvSM (indolente SM [ISM] und smoldering SM [SSM]), mit in der Regel normaler Lebenserwartung, unterteilt. Nur ein kleiner Anteil der Patienten mit ISM und SSM entwickeln im Verlauf eine AdvSM. Die AdvSM wird in drei Subtypen unterteilt: die am häufigsten vorkommende SM mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN), sowie die selteneren Subtypen aggressive SM (ASM) und Mastzelleukämie (MCL) [1-4]. In der überwiegenden Zahl der Fälle (>90%) ist eine aktivierende Mutation (vorwiegend D816V) in der Tyrosinkinase *KIT* (auch CD117, c-Kit oder Stammzellefaktor-Rezeptor) nachweisbar, die als krankheitsinitiierend gilt. Für Diagnose und Verlaufsbeurteilung sehr wichtig ist eine bei nahezu allen Pat. mit AdvSM im Serum nachweisbare Erhöhung der von Mastzellen produzierten Tryptase. Durch verbesserte Diagnostik, durch erhöhte Aufmerksamkeit versorgender Ärzte (z.B. häufigere Tryptase-Bestimmung, Nachweis der *KIT*D816V Mutation z.B. im Rahmen von NGS-Diagnostik) ist in den letzten Jahren eine zunehmende Zahl an Pat. mit AdvSM in Deutschland diagnostiziert worden [5].

Bei Pat. mit AdvSM führt die Organinfiltration durch Mastzellen und der in vielen Fällen vorliegenden AHN zu Organdysfunktionen und einer Vielzahl pathologischer Befunde, diese werden als sogenannte C-Findings bezeichnet. Ihr Vorliegen definiert z.B. die ASM: Anämie, Thrombozytopenie, Leberfunktionsstörung, Hypersplenismus mit Zytopenie, Malabsorption mit Gewichtsverlust, selten auch große Osteolysen mit pathologischen Frakturen. Daneben kommt es durch unkontrollierte Freisetzung von Mastzell-Mediatoren zu hoher Symptomlast bei den Pat., z.B. Fatigue, Allergien, Unverträglichkeiten, Juckreiz, Diarrhö, Tenesmen etc.

3. Stand des Wissens

Bis zur Einführung einer zielgerichteten Therapie mit dem Multikinase-/KIT-Inhibitor Midostaurin durch die FDA (2016) und die EMA (2017) hat es keine zugelassene medikamentöse Therapie zur Behandlung der Patienten mit AdvSM gegeben [6-9]. Die Therapie mit Midostaurin erfordert eine strikte antiemetische Begleittherapie aufgrund von sehr häufig auftretender Übelkeit, bis hin zum Erbrechen. Bei Nichtansprechen/Progression oder Unverträglichkeit auf Midostaurin steht gegenwärtig keine zugelassene Therapie zur Verfügung. Es werden daher regelhaft Therapieoptionen wie das nicht zugelassene Cladribin oder sehr viel seltener Interferon-alpha und andere, bei myeloischen Neoplasien häufig eingesetzte Substanzen, z.B. Hydroxyurea, oder, bei sehr aggressivem Verlauf, eine AML-typische intensive Chemotherapie eingesetzt [10-14]. Ihre Wirksamkeit ist lediglich durch retrospektive Fallserien und nicht-randomisierte Studien an kleinen und inhomogenen Patientenkollektiven gezeigt worden.

Avapritinib 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 D816V eine Wirksamkeit im subnanomolaren Bereich auf. Ergebnisse der Zulassungsstudien mit Avapritinib bei Pat. mit systemischer Mastozytose sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst. Dazu sind Daten von zwei retrospektiven Vergleichen zum Vergleich von Avapritinib mit der jeweils bestverfügbaren Therapie aufgeführt.

Tabelle 2: Avapritinib bei der fortgeschrittenen SM (AdvSM)

Autor / Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR) ⁴	ÜL ⁵
EXPLORER, 2021 [15], Dossier	-	Avapritinib	12	75	n. e. ⁷	n. e.
PATHFINDER, 2021 [16], Dossier	-	Avapritinib	67	75	n. e.	n. e.
Dossier	Bestverfügbare Therapie	Avapritinib	152			17,2 vs n. e. 0,37 p = 0,006
Reiter et al., 2022 [17]	Bestverfügbare Therapie	Avapritinib	317			23,4 vs n. e. 0,39 ⁸ p < 0,001
Reiter et al., 2022 [18]	Zweitlinie	Avapritinib	84	71 (in 31 Pati- enten mit evaluierba- rem Anspre- chen)	n. e. vs n. e.	n. e. vs n. e.

¹ N – Anzahl Pat.; ² RR – Remissionsrate; ³ PFÜ – progressionsfreies Überleben, in Monaten; ⁴ HR – Hazard Ratio; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ n. e. – Median nicht erreicht; ⁸ Hazard Ratio 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

Aufgrund des Orphan-Drug-Status hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Da es keinen gültigen Standard und keine zugelassenen Arzneimittel nach einer systemischen Vortherapie gibt, wäre eine Vergleichstherapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes sinnvoll.

4.2. Studien

Grundlage der Nutzenbewertung sind die Phase-I-Studie EXPLORER und die Phase-II-Studie PATHFINDER. Die meisten Pat. waren vorbehandelt, die Mehrzahl davon mit Midostaurin. Die Verteilung der verschiedenen Subtypen der AdvSM innerhalb der Studien gliederte sich wie folgt:

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

Die Daten beider Studien wurden in hochrangigen Peer-Review-Journals publiziert [2, 4]. Zudem wurde die Wirksamkeit von Avapritinib speziell in der Zweitlinientherapie in einer aktuellen Analyse der gepoolten Daten beider Studien genau untersucht [18].

In einer weiteren aktuellen Studie wurde Avapritinib mit der bestmöglichen Therapie (*engl.*: „best available therapy“, BAT) verglichen [17].

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 PATHFINDER waren zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts 11 Pat., in EXPLORER waren 3 Pat. verstorben. Die Überlebensrate nach 12 Monaten liegt in beiden Studien über 80%.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Der Median des progressionsfreien Überlebens war in beiden Studien und in den drei Subgruppen zum Zeitpunkt der Datenschnitte nicht erreicht.

4. 3. 2. 2. Ansprechrate

Die Gesamtansprechraten liegen in den beiden Zulassungsstudien bei 75%. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Ansprechen in der Erst- oder Zweitlinientherapie. Tabelle 3 zeigt die Ansprechraten über die verschiedenen Studien.

Tabelle 3: Ansprechraten von Avapritinib

	Anzahl Patienten (%)	Davon vorbehandelte Patienten (%)
EXPLORER	53	32
ORR	40 (75)	22 (69)
CR	19 (36)	9 (28)
PATHFINDER	32	
ORR	24 (75)	17 (74)
CR	5 (19)	3 (13)

4. 3. 2. 3. Endpunkt Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei mehr als der Hälfte der Pat. auf. Im Vordergrund stehen hämatologische Nebenwirkungen: Neutropenie (23%), Anämie (8%) und Thrombozytopenie (15%). Die häufigsten, nicht-hämatologischen Nebenwirkungen aller Schweregrade waren periphere Ödeme, peri-orbitale Ödeme, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Fatigue. Kognitive Störungen traten in PATHFINDER bei 11% der Pat. auf. Dazu gehörten Verwirrtheit und Gedächtnisstörungen. In EXPLORER kam es bei 9 Patienten zu intrakraniellen Blutungen, meistens subdurale Hämatome, die bei Patienten mit einer Dosis >200mg/Tag und/oder bei Thrombozyten <50 x10⁹/ul vor oder unter Therapie auftraten. Nach Protokollamendment in EXPLORER und Anpassung der Kriterien in PATHFINDER (Dosis ≤200mg/Tag, Thrombozyten >50 x10⁹/ul vor Therapiestart, Anpassung der Dosis and Thrombozytenzahl und Pausieren/Absetzen bei Thrombozyten <50 x10⁹/ul) kam es in PATHFINDER nur zu einem Blutungsereignis (Subduralthämatom, ebenfalls bei einem Patienten mit ausgeprägter Thrombozytopenie <40 x10⁹/ul. Die Zulassung wurde daher auf Patienten mit Thrombozyten >50 x10⁹/ul begrenzt. In

PATHFINDER erhielten über 80% der Patienten die Medikation mit Avapritinib über das Studienende hinaus, nur 12% der Patienten brachen die Studie aufgrund von Nebenwirkungen ab.

4. 3. 2. 4. Endpunkt Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden mittels des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 und dem AdvSM SAF erhoben. Dabei zeigten sich Verbesserungen bei einer Vielzahl von Parametern der körperlichen Funktion, der Rollenfunktion, der emotionalen sowie der sozialen Funktion.

Die Verbesserung diverser Krankheits-assoziiertes Parameter wie die Reduktion der Knochenmarksinfiltration, der Serumtryptase und der *KIT* D816V Allel-Last waren mit einer klaren Verbesserung der subjektiven Krankheitswahrnehmung assoziiert. Auch die Reduktion der Milzgröße geht bei vielen myeloproliferativen Neoplasien unmittelbar mit einer Verbesserung der Lebensqualität einher, so auch bei der AdvSM. Die Splenomegalie führt oft zu einem frühen Völlegefühl und abdominellem Unbehagen, was sich durch die Reduktion der Milzgröße unter effektiver Therapie verbessern kann. Auch die niedrige Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen untermauert die Verbesserung der Lebensqualität durch geringe Toxizität bei guter Wirksamkeit.

5. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA ist deskriptiv, bedingt durch das Fehlen einer Kontrollpopulation. Der Vergleich mit einer retrospektiven Vergleichskohorte wird vor allem aufgrund des Fehlens einer systematischen Confounder-Identifizierung nicht für die Bewertung akzeptiert.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

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 60-75%. Der Median des progressionsfreien Überlebens und der Überlebenszeit war in beiden Studien zum Zeitpunkt der Datenschnitte noch nicht erreicht. Parameter der Lebensqualität wurden im intraindividuellen Vergleich deutlich verbessert. Eine spezielle Analyse der Wirksamkeit von Avapritinib bei vorbehandelten Patienten erbrachte vergleichbare Ansprechraten wie bei Patienten in der Erstlinientherapie.

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.

Unserer Meinung nach ist das Nichtheranziehen von historischen Kontrollen bei diesen seltenen Erkrankungen höchst problematisch. Die retrospektive Vergleichskohorte wurde gemäss aller zur Verfügung stehenden statistischen Mittel zur Balancierung und Vermeidung von Confoundern ausgewählt. Eine Head-to-Head Studie bei sehr seltenen Erkrankungen ist praktisch nicht möglich und wird auch bei der AdvSM nicht durchgeführt werden können, was die Notwendigkeit und Wertigkeit der Durchführung historischer Vergleiche unterstreicht.

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 des Progressions-freien und des Gesamtüberlebens - vor allem die Verbesserung der Lebensqualität. Im intraindividuellen Vergleich der Zulassungsstudien wurde dieser Endpunkt erreicht, und bestätigt die bisherigen, klinischen Erfahrungen.

Wirksamkeit

Unabhängig davon, ob die Therapie in Erst- oder Zweitlinie durchgeführt wird, liegen die Gesamtansprechraten unter Avapritinib bei der AdvSM bei 75%, Diese sind dauerhaft und verbessern sich über die Zeit weiterhin.

Unter der Therapie mit Avapritinib zeigten sich relevante Krankheitsparameter signifikant verbessert, wie zum Beispiel eine signifikante Reduktion der Knochenmarksinfiltration in nahezu 90% der Patienten, was in letzter Konsequenz zu einer Verbesserung der originären Hämatopoese mit sich bringt und das Erreichen einer >50%igen Reduktion der Serumtrypsinase als Surrogatparameter der Erkrankungsschwere in >90% der behandelten Patienten. Ein Abfall der *KIT* D816V Mutationslast konnte in 60% der behandelten Patienten beobachtet werden, in etwa 20% der Patienten konnte sogar eine komplette Remission im Rahmen der Avapritinibtherapie beobachtet werden. In jeweils über 80% fand sich zudem ein signifikantes Ansprechen von Monozytose und/oder Eosinophilie als Zeichen der Wirksamkeit auch auf die Nicht-Mastzell-Komponente bei der SM-AHN. Diese positiven Veränderungen sind eng mit Verbesserungen von spezifischen Symptomen und der Lebensqualität verbunden.

Avapritinib ist ein hochwirksames, oral applizierbares Arzneimittel bei der AdvSM. Die bisher vorliegenden Daten zeigen einen wichtigen Stellenwert in der Zweitlinientherapie. Die Ergebnisse übertreffen die der bisher einzig zugelassenen Therapie mit Midostaurin, mit exzellenten Ansprechraten auch in der Zweitlinie. Das Nebenwirkungsprofil unterscheidet sich nicht signifikant von anderen Kinaseinhibitoren, die häufigsten Nebenwirkungen sind periphere und periorbitale Ödeme sowie Zytopenien, die jeweils mittels Dosismodifikation gut einstellbar sind. 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.

6. Literatur

1. Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Advances in the Classification and Treatment of Mastocytosis: Current Status and Outlook toward the Future. *Cancer Res.* Mar 15 2017;77(6):1261-1270. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-16-2234](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-2234)
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* May 19 2016;127(20):2391-405. DOI: [10.1182/blood-2016-03-643544](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544)
3. Valent P, Horny HP, Escribano L, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res.* Jul 2001;25(7):603-25. DOI: [S0145-2126\(01\)00038-8](https://doi.org/S0145-2126(01)00038-8) [pii]
4. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2021 Update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* Apr 1 2021;96(4):508-525. DOI: [10.1002/ajh.26118](https://doi.org/10.1002/ajh.26118)
5. Schwaab J, Cabral do OHN, Naumann N, et al. Importance of Adequate Diagnostic Workup for Correct Diagnosis of Advanced Systemic Mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* Oct 2020;8(9):3121-3127 e1. DOI: [10.1016/j.jaip.2020.05.005](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.05.005)
6. Gotlib J, Kluijn-Nelemans HC, George TI, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med.* Jun 30 2016;374(26):2530-41. DOI: [10.1056/NEJMoa1513098](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1513098)

7. Chandesris MO, Damaj G, Canioni D, et al. Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med.* Jun 30 2016;374(26):2605-7. DOI: [10.1056/NEJMc1515403](https://doi.org/10.1056/NEJMc1515403)
8. DeAngelo DJ, George TI, Linder A, et al. Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial. *Leukemia.* Feb 2018;32(2):470-478. DOI: [10.1038/leu.2017.234](https://doi.org/10.1038/leu.2017.234)
9. Jawhar M, Schwaab J, Naumann N, et al. Response and progression on midostaurin in advanced systemic mastocytosis: KIT D816V and other molecular markers. *Blood.* Jul 13 2017;130(2):137-145. DOI: [10.1182/blood-2017-01-764423](https://doi.org/10.1182/blood-2017-01-764423)
10. Lim KH, Pardanani A, Butterfield JH et al.: Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol* 84:790-794, 2009. DOI: [10.1002/ajh.21561](https://doi.org/10.1002/ajh.21561)
11. Kluijn-Nelemans HC, Oldhoff JM, Van Doormaal JJ, et al. Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *Blood.* Dec 15 2003;102(13):4270-6. DOI: [10.1182/blood-2003-05-1699](https://doi.org/10.1182/blood-2003-05-1699)
12. Tefferi A, Li CY, Butterfield JH, Hoagland HC. Treatment of systemic mast-cell disease with cladribine. *N Engl J Med.* Jan 25 2001;344(4):307-9. DOI: [10.1056/NEJM200101253440415](https://doi.org/10.1056/NEJM200101253440415)
13. Hauswirth AW, Simonitsch-Klupp I, Uffmann M, et al. Response to therapy with interferon alpha-2b and prednisolone in aggressive systemic mastocytosis: report of five cases and review of the literature. *Leuk Res.* Mar 2004;28(3):249-57. DOI: [S0145212603002595](https://doi.org/S0145212603002595) [pii]
14. Casassus P, Caillat-Vigneron N, Martin A, et al. Treatment of adult systemic mastocytosis with interferon-alpha: results of a multicentre phase II trial on 20 patients. *Br J Haematol.* Dec 2002;119(4):1090-7. DOI:[10.1046/j.1365-2141.2002.03944.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03944.x)
15. DeAngelo DJ, Radia D, George TI et al.: Safety and efficacy of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: the phase 1 EXPLORER trial. *Nat Med* 27:2183-2191, 2021. DOI: [10.1038/s41591-021-01538-9](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01538-9)
16. Gotlib J, Reiter A, Radia DH et al.: Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial. *Nat Med* 27:2192-2199, 2021. DOI: [10.1038/s41591-021-01539-8](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01539-8)
17. Reiter A, Gotlib J, Álvarez-Twose I et al.: Efficacy of avapritinib versus best available therapy in the treatment of advanced systemic mastocytosis. *Leukemia* 2022, Jul 5; DOI: [10.1038/s41375-022-01615-z](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01615-z)
18. Reiter A, Schwaab J, DeAngelo DJ et al.: Efficacy and Safety of Avapritinib in Previously Treated Patients with Advanced Systemic Mastocytosis. *Blood Adv* May 31, 2022; online ahead of print. DOI: [10.1182/bloodadvances.2022007539](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007539)

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Andreas Reiter und Dr. Juliana Schwaab (Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät der Universität Heidelberg, III. Medizinische Klinik Hämatologie und Onkologie, Mannheim) erarbeitet.