

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Ripretinib (Gastrointestinale Stromatumoren (GIST), ≥ 3
Vortherapien)

Vom 16. Juni 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. Mai 2022 (BAnz AT 05.07.2022 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ripretinib wie folgt ergänzt:**

Ripretinib

Beschluss vom: 16. Juni 2022

In Kraft getreten am: 16. Juni 2022

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. November 2021):

Qinlock wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Juni 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Ripretinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patientinnen, Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Ripretinib:

Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteil beim Gesundheitszustand
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil bei körperlicher Funktion und Rollenfunktion
Nebenwirkungen	↑	Insgesamt Vorteil im therapeutischen Nutzen. Die Ergebnisse zu den Endpunkten sind nur eingeschränkt interpretierbar.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie INVICTUS

Studiendesign: doppelblind, placebokontrolliert, Phase-III-Studie
 doppelblinde Phase gefolgt von offener Extensionsphase

Vergleich: Ripretinib + Best Supportive Care (BSC) vs. Placebo + BSC (2:1)

Datenschnitt: Zweiter Datenschnitt vom 10. August 2020

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. April 2022) und dem Amendment, sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Ripretinib + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamtüberleben					
	85	79,1 [57,1; n. b.] 44 (51,8)	44	27,4 [17,9; 43,4] 35 (79,5)	0,42 [0,27; 0,67] < 0,001 AD: + 51,7 Wochen

Morbidität

Endpunkt	Ripretinib + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Progressionsfreies Überleben (PFS)^c					
	85	27,571 [20,000; 35,286] 68 (80,00)	44	4,143 [4,000; 7,286] 37 (84,09)	0,165 [0,100; 0,270] < 0,0001 AD: + 23,4 Wochen
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung^d					
Fatigue	85	4,1 [2,4; 8,0] 60 (70,6)	44	2,6 [2,1; 6,9] 34 (77,3)	0,77 [0,50; 1,18] 0,229
Übelkeit und Erbrechen	85	12,1 [4,4; 20,1] 53 (62,4)	44	9,4 [5,0; 19,6] 29 (65,9)	1,00 [0,64; 1,58] 0,992
Schmerzen	85	8,1 [4,3; 20,4] 48 (56,5)	44	7,3 [4,1; 10,1] 29 (65,9)	0,74 [0,47; 1,18] 0,208

(Fortsetzung)

Endpunkt	Ripretinib + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Dyspnoe	85	20,1 [11,9; 32,1] 48 (56,5)	44	10,1 [6,9; 37,0] 24 (54,6)	0,87 [0,53; 1,42] 0,577
Appetitverlust	85	16,1 [8,1; 24,1] 52 (61,2)	44	7,0 [4,1; 11,7] 30 (68,2)	0,72 [0,46; 1,13] 0,157
Schlaflosigkeit	85	16,3 [4,4; 36,3] 47 (55,3)	44	7,6 [4,1; 17,0] 27 (61,4)	0,74 [0,46; 1,19] 0,209
Obstipation	85	8,3 [8,0; 20,1] 50 (58,8)	44	9,0 [4,1; 27,6] 25 (56,8)	0,97 [0,60; 1,57] 0,911
Diarrhö	85	21,1 [12,0; 32,1] 48 (56,5)	44	27,3 [13,1; n. b.] 17 (38,6)	1,41 [0,81; 2,44] 0,229
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung^e					
	85	35,0 [20,3; 89,9] 38 (44,7)	44	6,9 [4,1; 18,0] 27 (61,4)	0,49 [0,30; 0,81] 0,005 AD: + 28,1 Wochen

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Ripretinib + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung^f					
Globaler Gesundheitsstatus	85	22,3 [4,4; 56,3] 40 (47,1)	44	n. e. [54,4; n. b.] 10 (22,7)	2,17 [1,09; 4,30] 0,027 AD: n. b.
körperliche Funktion	85	28,3 [12,0; 52,4] 48 (56,5)	44	7,3 [4,0; 12,6] 32 (72,7)	0,52 [0,33; 0,81] 0,004 AD: + 21,0 Wochen
Rollenfunktion	85	12,7 [8,1; 20,3] 52 (61,2)	44	4,6 [4,0; 7,0] 33 (75,0)	0,49 [0,31; 0,77] 0,002 AD: + 8,1 Wochen
kognitive Funktion	85	20,3 [12,0; 36,4] 49 (57,7)	44	7,3 [4,1; 18,9] 27 (61,4)	0,72 [0,45; 1,15] 0,170
emotionale Funktion	85	24,4 [11,9; 40,1] 47 (55,3)	44	10,0 [5,0; 24,1] 25 (56,8)	0,75 [0,46; 1,21] 0,237
soziale Funktion	85	16,1 [8,4; 29,0] 52 (61,2)	44	7,9 [4,1; 16,1] 28 (63,6)	0,65 [0,41; 1,03] 0,067

Nebenwirkungen

Endpunkt	Ripretinib + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N ^g	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^h Absolute Differenz (AD) ^b
Unerwünschte Ereignisse gesamt - ergänzend dargestellt					
	85	84 (98,8)	43	42 (97,7)	-
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	85	28,00 [12,86; 41,86] 47 (55,3)	43	8,14 [6,14; 18,86] 22 (51,2)	0,55 [0,32; 0,95] 0,031 AD: + 19,86 Wochen
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	85	73,57 [42,57; n. b.] 29 (34,1)	43	10,29 [6,14; n. b.] 19 (44,2)	0,34 [0,18; 0,63] < 0,001 AD: + 63,28 Wochen
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	85	n. e. [n. b.; n. b.] 7 (8,2)	43	n. e. [n. b.; n. b.] 5 (11,6)	0,27 [0,07; 1,03] 0,055
Schwere UE des CTCAE-Grades ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 %) SOC					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	85	n. e. [n. b.; n. b.] 9 (10,6)	43	n. e. [11,71; n. b.] 7 (16,3)	0,36 [0,13; 1,03] 0,056
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	85	n. e. [n. b.; n. b.] 17 (20,0)	43	n. e. [n. b.; n. b.] 6 (14,0)	0,74 [0,27; 1,99] 0,548

(Fortsetzung)

Endpunkt	Ripretinib + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N ^g	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^h Absolute Differenz (AD) ^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	85	n. e. [n. b.; n. b.] 11 (12,9)	43	n. e. [10,29; n. b.] 9 (20,9)	0,28 [0,11; 0,74] 0,010 AD: n. b.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	85	n. e. [n. b.; n. b.] 7 (8,2)	43	n. e. [19,00; n. b.] 4 (9,3)	0,23 [0,05; 0,99] 0,049 AD: n. b.
Untersuchungen	85	n. e. [n. b.; n. b.] 13 (15,3)	43	n. e. [n. b.; n. b.] 4 (9,3)	0,70 [0,21; 2,38] 0,571
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	85	n. e. [n. b.; n. b.] 11 (12,9)	43	n. e. [n. b.; n. b.] 4 (9,3)	0,70 [0,21; 2,35] 0,559
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	85	n. e. [n. b.; n. b.] 5 (5,9)	43	n. e. [n. b.; n. b.] 0 (0)	- ⁱ
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	85	n. e. [n. b.; n. b.] 2 (2,4)	43	n. e. [n. b.; n. b.] 3 (7,0)	0,11 [0,01; 0,97] 0,046 AD: n. b.
Gefäßerkrankungen	85	n. e. [n. b.; n. b.] 7 (8,2)	43	n. e. [n. b.; n. b.] 1 (2,3)	1,35 [0,15; 11,98] 0,789
Schwerwiegende UE (SUE) (Inzidenz ≥ 5 %)					
SOC					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	85	n. e. [n. b.; n. b.] 12 (14,1)	43	n. e. [12,57; n. b.] 6 (14,0)	0,50 [0,17; 1,45] 0,204

(Fortsetzung)

Endpunkt	Ripretinib + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N ^g	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^h Absolute Differenz (AD) ^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	85	n. e. [n. b.; n. b.] 5 (5,9)	43	n. e. [10,29; n. b.] 6 (14,0)	0,13 [0,04; 0,49] 0,003 AD: n. b.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	85	n. e. [n. b.; n. b.] 4 (4,7)	43	n. e. [19,00; n. b.] 4 (9,3)	0,10 [0,02; 0,60] 0,011 AD: n. b.
UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrades PT					
Plattenepithelkarzinom	85	n. e. [n. b.; n. b.] 3 (3,5)	43	n. e. [n. b.; n. b.] 0 (0)	- ⁱ
Aktinische Keratose	85	n. e. [n. b.; n. b.] 5 (5,9)	43	n. e. [n. b.; n. b.] 1 (2,3)	0,49 [0,05; 4,77] 0,538
Keratoakanthom	85	n. e. [n. b.; n. b.] 0 (0)	43	n. e. [n. b.; n. b.] 0 (0)	- ⁱ
Hyperkeratose	85	n. e. [n. b.; n. b.] 6 (7,1)	43	n. e. [n. b.; n. b.] 0 (0)	- ⁱ
Melanozytischer Nävus	85	n. e. [n. b.; n. b.] 6 (7,1)	43	n. e. [n. b.; n. b.] 0 (0)	- ⁱ

^a Cox-Proportional-Hazard-Modell adjustiert nach Anzahl vorheriger Therapien (3 vs. ≥ 4) und ECOG-PS (0 vs. 1 oder 2); p-Wert basierend auf zweiseitigem stratifiziertem Log-Rank-Test

^b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^c aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (Modul 4)

^d definiert als Verschlechterung um 10 % (entspricht einer Zunahme um ≥ 10 Punkte im Score) im Vergleich zum Studienbeginn

Endpunkt	Ripretinib + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N ^g	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^h Absolute Differenz (AD) ^b
<p>^e definiert als Verschlechterung um 15 % (entspricht einer Abnahme um ≥ 15 Punkte der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn</p> <p>^f definiert als Verschlechterung um 10 % (entspricht einer Abnahme um ≥ 10 Punkte der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn</p> <p>^g 1 Person war nicht in der Sicherheitspopulation im Placebo-Arm umfasst, da sie keine Dosis Placebo erhalten hat</p> <p>^h HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazard-Modell, unstratifiziert, post hoc berechnet</p> <p>ⁱ keine adäquate Schätzung</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; BSC = Best Supportive Care; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = Unerwünschtes Ereignis; vs. = versus</p>					

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben

ca. 220 – 300 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Qinlock (Wirkstoff: Ripretinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. Januar 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qinlock-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ripretinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie

Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ripretinib	302 991,37 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2022)

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Juni 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Juni 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken