

# Tragende Gründe

zum 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),  $\geq 3$   
Vortherapien)

Vom 16. Juni 2022

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>13</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf.....</b>	<b>13</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Ripretinib ist der 1. Januar 2022. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 23. Dezember 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Ripretinib zur Behandlung fortgeschrittener gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2022 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G22-02) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Ripretinib nicht abgestellt.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ripretinib (Qinlock) gemäß Fachinformation**

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 zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ripretinib wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen

#### **Begründung:**

Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie INVICTUS zugrunde. In der Studie wird Ripretinib in Kombination mit Best Supportive Care (BSC) gegenüber Placebo und BSC (im Folgenden: Ripretinib gegenüber Placebo) verglichen.

Eingeschlossen wurden Erwachsene mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die mindestens drei Kinase-Hemmer (Imatinib, Sunitinib und Regorafenib) erhalten haben.

Insgesamt 129 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 2:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert (Prüfarm: N = 85, Kontrollarm: N = 44). Es erfolgte eine Stratifizierung nach Anzahl vorheriger Therapien (3 vs.  $\geq$  4) sowie Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS; 0 vs. 1 oder 2).

Die Patientencharakteristika waren zwischen beiden Studienarmen weitgehend ausbalanciert, jedoch waren Studienteilnehmende im Placebo-Arm im Median 5,5 Jahre älter als im Ripretinib-Arm. Zudem unterschieden sich die Studienteilnehmenden hinsichtlich der Lokalisation des Primärtumors und der Histologie bei der initialen Diagnose. Gemäß den Aussagen der klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens spielen diese Faktoren – Alter, Primärlokalisation zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, Mutationsstatus – in der vorliegenden Therapiesituation keine prädiktive Rolle, sodass die aufgetretenen Imbalancen für die Analyse und die Aussagekraft der Studie aus klinischer Sicht keinerlei Relevanz haben.

Die Behandlung erfolgte in beiden Armen bis zur Krankheitsprogression gemäß mRECIST-Kriterien (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1; GIST-spezifisch) in einer doppelblinden Phase, im Anschluss wurden die Patientinnen und Patienten in eine offene Phase überführt.

In der geschlossenen Phase erfolgte die Behandlung im Prüfarm mit 150 mg Ripretinib 1 x täglich entsprechend der Fachinformation. Art der Verabreichung, Aussehen und Einnahme des Placebopräparats im Kontrollarm erfolgte identisch zur Prüfintervention. Es liegen jedoch keine Informationen darüber vor, was unter BSC verstanden wird. Nach Krankheitsprogression wurden die Studienteilnehmenden in eine Open-Label-Phase überführt. Hierbei standen für Patientinnen und Patienten aus dem Prüfarm nach Absprache mit dem Prüfarzt bzw. der Prüffärztin folgende Optionen zur Verfügung: eine Dosiserhöhung (2 x täglich 150 mg), eine Weiterbehandlung bei gleichbleibender Dosierung oder der Abbruch der Studienmedikation. Studienteilnehmende aus dem Kontrollarm konnten zwischen einem Wechsel in den Prüfarm (150 mg Ripretinib, 1 x täglich) und dem Abbruch der Studienmedikation wählen, bei einer weiteren Krankheitsprogression standen ihnen die gleichen Optionen zur Verfügung, die Patientinnen und Patienten im Ripretinib-Arm nach einer Krankheitsprogression hatten.

Die Studie INVICTUS wurde an 29 Zentren in 12 Ländern (USA, Australien, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Polen, Singapur, Spanien und Großbritannien) durchgeführt. Die Studie startete im Februar 2018 und ist noch laufend. Es liegen aktuell drei Datenschnitte vor. Bei dem Datenschnitt vom 31. Mai 2019 handelt es sich um die a priori festgelegte primäre Analyse zum primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben. Der 2. Datenschnitt vom 10. August 2020 wurde von der EMA angefordert und bildet die Grundlage dieser Nutzenbewertung. Bei dem dritten Datenschnitt vom 15. Januar 2021 handelt es sich um einen ad hoc durchgeführten Datenschnitt, der für einen Kongress initiiert wurde.

### Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie INVICTUS als Zeit zwischen Randomisierung und Tod jeglicher Ursache definiert.

Die Analysen zum Gesamtüberleben basieren auf der ITT-Population, wodurch auch Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm, die nach Krankheitsprogression in den Prüfarm wechselten oder Patientinnen und Patienten, die eine Dosiserhöhung erhielten, einbezogen wurden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ripretinib gegenüber Placebo.

Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine sehr deutliche Verbesserung gewertet.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben*

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie INVICTUS dar. Es ist operationalisiert als Zeit (in Wochen) ab der Randomisierung bis zur ersten nachgewiesenen Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache.

Unter Ripretinib ist das PFS im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant verlängert.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach RECIST-V1.1-Kriterien (modifiziert nach GIST) und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen

hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

### *Symptomatik (EORTC QLQ-C30)*

Die Krankheitssymptomatik wird in der Studie INVICTUS anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um  $\geq 10$  Punkte bzw. 15 % der Skalenspannweite für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung vor.

Die Analysen beziehen sich jedoch ausschließlich auf die ITT-Population in der doppelblinden Phase und somit nicht auf die Open-Label-Phase. Laut Studienprotokoll wurde der EORTC QLQ-C30 jedoch auch nach Cross-over bis Behandlungsende erhoben.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung über den gesamten Studienzeitraum nachgereicht. Diese Auswertungen werden trotz Unsicherheiten für die vorliegende Bewertung herangezogen. Die Unsicherheiten basieren insbesondere auf einer unklaren Nachbeobachtung bis Studienende, der großen Unterschiede bei den Rücklaufquoten zwischen den beiden Studienarmen sowie dem Cross-over und der Entblindung der Studienteilnehmenden. Laut Studienprotokoll erfolgte die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte über die gesamte Studiendauer bis Behandlungsende. Es ist jedoch unklar, bei wie vielen Patientinnen und Patienten, die nach Krankheitsprogression (insbesondere im Ripretinib-Arm) die Studie abbrachen, keine Erhebung mehr erfolgte. Zudem liegt zu Beginn von Zyklus 3 und 6 sowie ab Zyklus 12 der Unterschied in der Rücklaufquote zwischen den Behandlungsgruppen bei  $> 15\%$ . Bei einem Progress konnten Patientinnen und Patienten aus dem Placebo- in den Ripretinib-Arm wechseln, wobei eine Entblindung erfolgte. Auch für die Patientinnen und Patienten im Ripretinib-Arm, die nach Progress weiterbehandelt wurden, erfolgte eine Entblindung. Zudem sind die Zensierungsgründe nicht in jedem Fall bekannt.

Bei der stratifizierten Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte zeigt sich für keinen der Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, sodass sich für Ripretinib gegenüber Placebo weder Vor- noch Nachteile ergeben.

### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Der Gesundheitszustand wird in der Studie INVICTUS mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen operationalisiert als die Zeit bis zur 1. Verschlechterung mit einer Veränderung um  $\geq 15$  Punkte vor.

Unter Berücksichtigung der Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“ werden für die vorliegende Nutzenbewertung die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Auswertungen zum Gesundheitszustand basierend auf der Zeit bis zur 1. Verschlechterung über den gesamten Studienzeitraum herangezogen.

Für den Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ripretinib im Vergleich zu Placebo. Es verbleiben jedoch dieselben Unsicherheiten, die bereits im Abschnitt Symptomatik aufgeführt werden.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich bei der erhobenen Symptomatik weder Vor- noch Nachteile für Ripretinib gegenüber Placebo. Im Endpunkt

Gesundheitszustand zeigt sich ein positiver Effekt für die Behandlung mit Ripretinib. Unter Berücksichtigung des vorliegenden fortgeschrittenen Erkrankungs- und Behandlungsstadiums sowie der Größe des Effektes wird trotz vorliegender Unsicherheiten ein Vorteil für Ripretinib beim Gesundheitszustand festgestellt.

### Lebensqualität

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt in der Studie INVICTUS anhand der Funktionskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus (Gesamteinschätzung) des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30. Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um  $\geq 10$  Punkte bzw. 15 % der Skalenspannweite für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung vor.

Unter Berücksichtigung der Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“ werden für die vorliegende Nutzenbewertung die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Auswertungen zur Lebensqualität basierend auf der Zeit bis zur 1. Verschlechterung über den gesamten Studienzeitraum herangezogen.

Bei der stratifizierten Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte zeigt sich für die Endpunkte kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich der Endpunkte körperliche Funktion und Rollenfunktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ripretinib gegenüber Placebo.

Für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus zeigt sich dagegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ripretinib gegenüber Placebo. Im Vergleich zu den anderen Endpunkten des EORTC QLQ-C30 traten für diesen Endpunkt nur wenige Ereignisse auf und ein hoher Anteil (77,3 %) der Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm war zensiert. Die Zensierungsgründe wurden nicht angegeben. Vor dem Hintergrund einer akzeptablen Rücklaufquote und zahlreicher Todesfälle im Placebo-Arm wird davon ausgegangen, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten verstarb, bevor die Responsschwelle erreicht wurde. Aus diesem Grund wird aus dem Ergebnis zum globalen Gesundheitsstatus für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine Schlussfolgerungen abgeleitet.

Es verbleiben die Unsicherheiten, auf die bereits im Abschnitt Symptomatik eingegangen wurde.

Insgesamt zeigen sich für die Endpunktkategorie Lebensqualität zwei positive Effekte für Ripretinib für die Endpunkte körperliche Funktion und Rollenfunktion, denen unter Berücksichtigung des vorliegenden fortgeschrittenen Erkrankungs- und Behandlungsstadiums und der Größe der gezeigten Effekte trotz Unsicherheiten eine hohe Bedeutung beigemessen wird.

### Nebenwirkungen

Die Auswertung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen basiert auf der doppelblinden Phase der Sicherheitspopulation. Die Erhebung aller Endpunkte der Kategorie UE erfolgt bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation.

Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden von nahezu allen Personen im Ripretinib-Arm (98,8 %) und im Placebo-Arm (97,7 %) berichtet. Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) traten bei 55,3 % der Personen im Ripretinib-Arm und bei 51,2 % im Placebo-Arm auf. Schwerwiegende

unerwünschte Ereignisse (SUE) traten bei 34,1 % der Personen im Ripretinib-Arm, 44,2 % im Placebo-Arm auf. UE, die zum Therapieabbruch führten, traten bei 7 Personen (8,2 %) im Ripretinib-Arm und 5 Personen (11,6 %) im Placebo-Arm auf.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Dossier post-hoc berechnete Ereigniszeitanalysen dargelegt. Diese zeigen für die Endpunkte schwere UE und schwerwiegende UE jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Ripretinib im Vergleich zu Placebo. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Vor dem Hintergrund unterschiedlicher Behandlungs- und Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen stellen Ereigniszeitanalysen grundsätzlich adäquate Auswertungen dar. Sofern unerwünschten Ereignisse in die UE-Erhebung und damit auch in die Auswertung eingehen, die erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) darstellen, sollen allerdings für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Hinsichtlich des vorliegenden fortgeschrittenen Krankheitsstadiums ist davon auszugehen, dass in einem relevanten Umfang auch Progressionsereignisse oder Ereignisse, die der Symptomatik der Grunderkrankung entsprechen, in beiden Studienarmen erhoben worden und in die Auswertungen zu den UE eingegangen sind. Insbesondere in dieser Situation sind zusätzliche UE-Analysen erforderlich, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben.

Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier keine entsprechenden Analysen vorgelegt. In seiner schriftlichen Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer als Annäherung weitere Analysen der unerwünschten Ereignisse unter Ausschluss von Ereignissen der SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ vor. Weitere Symptome oder Ereignisse, die auf das Fortschreiten der Grunderkrankung zurückzuführen sein könnten, werden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht erörtert. Aus Sicht des G-BA ist das gewählte Vorgehen nicht geeignet, um Progressionsereignisse angemessen aus den Nebenwirkungen herauszurechnen.

Aus diesen Gründen ergeben sich große Unsicherheiten in Bezug auf die Interpretation der Ergebnisse auf Basis der vorgelegten Auswertungen zu den UE. Unter Berücksichtigung dessen, dass es sich vorliegend um den Vergleich einer aktiven, gegen den Tumor gerichteten Therapie im Vergleich zu Placebo handelt und angesichts weniger Patientinnen und Patienten, die die Therapie aufgrund von UE abgebrochen haben, wird insgesamt von einem Vorteil im therapeutischen Nutzen hinsichtlich der Nebenwirkungen von Ripretinib ausgegangen. Eine Quantifizierung der vorliegenden Ergebnisse in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für das Ausmaß des Zusatznutzens ist vor diesem Hintergrund nicht möglich; die Ergebnisse sind nur eingeschränkt interpretierbar.

### Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung von Ripretinib zur Behandlung Erwachsener mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben, liegen Daten aus der Studie INVICTUS zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ripretinib in Kombination mit Best-Supportive Care (BSC) gegenüber Placebo in Kombination mit BSC. Das Ausmaß des Effektes wird als eine sehr deutliche Verbesserung gewertet.



In der Gesamtbetrachtung der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich bei der erhobenen Symptomatik weder Vor- noch Nachteile für Ripretinib gegenüber Placebo. Im Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich dagegen ein deutlicher Vorteil für die Behandlung mit Ripretinib.

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität zeigen sich deutliche Vorteile in den Endpunkten körperliche Funktion und Rollenfunktion.

Unter Berücksichtigung des vorliegenden fortgeschrittenen Erkrankungs- und Behandlungsstadiums sowie der Größe dieser Effekte wird den Vorteilen bei der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität trotz vorliegender Unsicherheiten eine hohe Bedeutung beigemessen.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen ergeben sich große Unsicherheiten in Bezug auf die vorgelegten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen (UE). Angesichts des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums ist davon auszugehen, dass in einem relevanten Umfang auch Progressionsereignisse oder Ereignisse, die der Symptomatik der Grunderkrankung entsprechen, in beiden Studienarmen erhoben worden und in die Auswertungen zu den UE eingegangen sind. Geeignete zusätzliche UE-Analysen, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.

Unter Berücksichtigung dessen, dass es sich vorliegend um den Vergleich einer aktiven, gegen den Tumor gerichteten Therapie im Vergleich zu Placebo handelt und angesichts weniger Patientinnen und Patienten, die die Therapie aufgrund von UE abgebrochen haben, wird insgesamt von einem vorteilhaften Nebenwirkungsprofil von Ripretinib ausgegangen. Eine Quantifizierung der vorliegenden Ergebnisse in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für das Ausmaß des Zusatznutzens ist vor diesem Hintergrund nicht möglich.

In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass aufgrund des Ausmaßes der Verlängerung der Überlebensdauer und in Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten Gesundheitszustand, körperliche Funktion und Rollenfunktion sowie zu den Endpunkten schwere UEs und SUEs, die den Zusatznutzen insgesamt stützen, für Ripretinib eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Anwendungsgebiet festgestellt wird, insbesondere vor dem Hintergrund der fortgeschrittenen Therapielinie und der damit verbundenen ungünstigen Prognose der Patientinnen und Patienten.

In der Gesamtbewertung wird für Ripretinib bei Erwachsenen mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben, ein erheblicher Zusatznutzen festgestellt.

#### Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen der aktuell noch laufenden, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie INVICTUS.

Auf Studienebene ist für die doppelblinde Phase grundsätzlich von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Für die offene Phase (nach Progress) ist unter anderem aufgrund des möglichen Cross-Overs von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen. Zudem wird die Ergebnissicherheit der Ergebnisse zu allen Endpunkten basierend auf dem jeweiligen hohen Verzerrungspotenzial als eingeschränkt eingestuft:

Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm hatten nach einer Krankheitsprogression die Möglichkeit in den Ripretinib-Arm zu wechseln, daher ist der Effekt von Ripretinib auf das Gesamtüberleben verzerrt.

Die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aufgrund relevanter Unsicherheiten insbesondere bei der Nachbeobachtung bis Studienende, großer Unterschiede bei den Rücklaufquoten zwischen den beiden Studienarmen sowie dem Cross-over und der Entblindung der Studienteilnehmenden nach Progress, verzerrt. Zudem sind die Zensierungsgründe nicht in jedem Fall bekannt.

Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen umfassen auch Ereignisse, die auf die Progression und Symptomatik der Grunderkrankung zurückzuführen sind, weshalb diese als potenziell hoch verzerrt anzusehen sind.

Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Qinlock mit dem Wirkstoff Ripretinib.

Ripretinib ist zugelassen zur Behandlung Erwachsener mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben.

Der Bewertung liegt die randomisierte, multizentrische Phase III-Studie INVICTUS zugrunde, in der Ripretinib in Kombination mit Best-Supportive-Care (BSC) gegenüber Placebo und BSC untersucht worden ist. Bis zur Progression war die Studie doppelblind, im Anschluss offen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ripretinib. Das Ausmaß des Effektes wird als eine sehr deutliche Verbesserung gewertet.

In der Gesamtbetrachtung der Morbidität zeigt sich im Endpunkt Gesundheitszustand ein deutlicher Vorteil für die Behandlung mit Ripretinib gegenüber Placebo. Bei der erhobenen Symptomatik zeigen sich weder Vor- noch Nachteile für Ripretinib gegenüber Placebo.

Für die Lebensqualität zeigen sich deutliche Vorteile in den Endpunkten körperliche Funktion und Rollenfunktion.

Unter Berücksichtigung des vorliegenden fortgeschrittenen Erkrankungs- und Behandlungsstadiums sowie der Größe dieser Effekte wird den Vorteilen bei der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität trotz vorliegender Unsicherheiten eine hohe Bedeutung beigemessen.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen ergeben sich große Unsicherheiten in Bezug auf die vorgelegten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen (UE). Angesichts des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums ist davon auszugehen, dass in einem relevanten Umfang auch Progressionsereignisse oder Ereignisse, die der Symptomatik der Grunderkrankung entsprechen, in beiden Studienarmen erhoben worden und in die Auswertungen zu den UE eingegangen sind. Geeignete zusätzliche UE-Analysen, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.

Unter Berücksichtigung dessen, dass es sich vorliegend um den Vergleich einer aktiven, gegen den Tumor gerichteten Therapie im Vergleich zu Placebo handelt und angesichts weniger Patientinnen und Patienten, die die Therapie aufgrund von UE abgebrochen haben, wird insgesamt von einem vorteilhaften Nebenwirkungsprofil von Ripretinib ausgegangen. Eine Quantifizierung der vorliegenden Ergebnisse in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für das Ausmaß des Zusatznutzens ist vor diesem Hintergrund nicht möglich.

In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass aufgrund des Ausmaßes der Verlängerung der Überlebensdauer und in Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten Gesundheitszustand, körperliche Funktion und Rollenfunktion, die den Zusatznutzen insgesamt stützen, für Ripretinib eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Anwendungsgebiet festgestellt wird, insbesondere vor dem Hintergrund der fortgeschrittenen Therapielinie und der damit verbundenen ungünstigen Prognose der Patientinnen und Patienten.

In der Gesamtbewertung wird für Ripretinib bei Erwachsenen mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben, ein erheblicher Zusatznutzen festgestellt.

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird als Anhaltspunkt eingestuft.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind aufgrund von Limitationen unsicher. Insbesondere die angegebene Obergrenze ist, auch im Vergleich zu vorangegangenen Verfahren in anderen Therapielinien (Regorafenib, Avapritinib), potenziell unterschätzt. Diese Unterschätzung geht zum Teil darauf zurück, dass progrediente Patientinnen und Patienten nicht ausreichend bei der Berechnung der Zielpopulation berücksichtigt wurden. In Ermangelung einer besseren Datenlage werden dennoch die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Patientenzahlen herangezogen.

## **2.3 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](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 Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 2022).

Entsprechend der Fachinformation von Ripretinib wird im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Dosis von 150 mg Ripretinib einmal täglich empfohlen solange wie ein Nutzen beobachtet wird oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ripretinib	1 x täglich	365	1	365

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ripretinib	150 mg (= 3 Tabletten)	150 mg	3 x 50 mg	365	1095 x 50 mg

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten

wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

#### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ripretinib	90 TAB	26 410,17 €	1,77 €	1 505,00 €	24 903,40 €
Abkürzungen: TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Tabax: 1. Juni 2022

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

### 3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### 4. Verfahrensablauf

Am 23. Dezember 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ripretinib beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. April 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. April 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Mai 2022 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten wurde am 25. Mai 2022 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Juni 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	29. März 2022	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	4. Mai 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Mai 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Mai 2022 1. Juni 2022	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Juni 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Juni 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken