



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Ripretinib

Vom 16. Juni 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	14
4.	Verfahrensablauf.....	14
5.	Beschluss	16
6.	Anhang	27
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	27
B.	Bewertungsverfahren	34
1.	Bewertungsgrundlagen	34
2.	Bewertungsentscheidung.....	34
2.1	Nutzenbewertung	34
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	35
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	36
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	40
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	41
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	41
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	42
5.1	Stellungnahme der Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.	42

5.2	Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (AIO), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	82
5.3	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	100
5.4	Stellungnahme des Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.....	102
5.5	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	106
D.	Anlagen	110
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	110
2.	Nachgereichte Unterlagen nach der mündlichen Anhörung der Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.	122

A. Tragende Gründe und Beschluss

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) 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ripretinib nicht abgestellt.

¹ 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, Primärlokalisierung 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 Prüfarztin 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 Funktionsskalen 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 ≥ 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 ≥ 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 Responssschwelle 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 ≥ 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 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.

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.

A. 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

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-Taxe: 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) 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

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
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



5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

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 20.07.2022 B3

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
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

(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
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
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.

(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 ^b Absolute Differenz (AD) ^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
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.

(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
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 ^e definiert als Verschlechterung um 15 % (entspricht einer Abnahme um ≥ 15 Punkte der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn ^f definiert als Verschlechterung um 10 % (entspricht einer Abnahme um ≥ 10 Punkte der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn ^g 1 Person war nicht in der Sicherheitspopulation im Placebo-Arm umfasst, da sie keine Dosis Placebo erhalten hat ^h HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazard-Modell, unstratifiziert, post hoc berechnet ⁱ keine adäquate Schätzung					

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
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					

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-Steuer: 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

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses 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

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. 1411/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 erster Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 der Arzneimittel-Nutzenverordnung 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.

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



Eräuterungen:

- ↑: 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

Mortalität

Endpunkt	Ripretinib + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] PatientInnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] PatientInnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert* Absolute Differenz (AD) ^f
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] PatientInnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] PatientInnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert* Absolute Differenz (AD) ^f
Progressionsfreies Überleben (PFS) ^f	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
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



Endpunkt	Ripethilb + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
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*					
	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	Ripethilb + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ^c					
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] PatientInnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N [†]	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] PatientInnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [‡] Absolute Differenz (AD) [§]
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
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 Knochenkrankungen	85	n. e. [n. b.; n. b.] 5 (5,9)	43	n. e. [n. b.; n. b.] 0 (0)	–
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.



Endpunkt	Riprethib + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^g	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^h Absolute Differenz (AD) ^f
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 \geq 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
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. \geq 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 \geq 10 Punkte im Score) im Vergleich zum Studienbeginn

^e definiert als Verschlechterung um 15 % (entspricht einer Abnahme um \geq 15 Punkte der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn

^f definiert als Verschlechterung um 10 % (entspricht einer Abnahme um \geq 10 Punkte der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn

^g 1 Person war nicht in der Sicherheitspopulation im Placebo-Arm umfasst, da sie keine Dosis Placebo erhalten hat

^h HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazard-Modell, unstratifiziert, post hoc berechnet

ⁱ keine adäquate Schätzung

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



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 bis 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-Tabax: 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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Ripretinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib erhalten haben, 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 wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 23. Dezember 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Ripretinib eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 25. Mai 2022 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ripretinib (Gastrointestinale Stromatumoren (GIST), \geq 3 Vortherapien) - Gei



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ripretinib (Gastrointestinale Stromatumoren (GIST), \geq 3 Vortherapien)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ripretinib
- **Handelsname:** Qinlock
- **Therapeutisches Gebiet:** Gastrointestinale Stromatumoren (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.04.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.04.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO;
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Aktuelle Information anlässlich der [Risikobewertung des RKI zu COVID-19](#)

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-01-01-D-782)

Modul 1

(pdf 408,94 kB)

Modul 2

(pdf 448,11 kB)

Modul 3

(pdf 913,37 kB)

Modul 4

(pdf 12,86 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ripretinib (Gastrointestinale Stromatumoren (GIST), ≥ 3 Vortherapien) - Ge
Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.04.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(pdf 1,72 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(pdf 398,78 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.04.2022
 - Mündliche Anhörung: 09.05.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.05.2022 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word
(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.04.2022** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ripretinib - 2022-01-01-D-782*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 Verfo wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 09.05.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.05.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juni 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ripretinib (Gastrointestinale Stromatumoren (GIST), ≥ 3 Vortherapien) - Ge
Zugehörige Verfahren

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9. Mai 2022 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Ripretinib**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.	22.04.2022
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (AIO), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) *	23.04.2022
MSD Sharp & Dohme GmbH	19.04.2022
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	21.04.2022
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.04.2022

* verfristet

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.						
Frau Dr. Beckert	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Pars	ja	nein	nein	ja	nein	ja
Frau Loske	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Schwenke	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (AIO)						
Herr Dr. Reichardt	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Herr Prof. Dr. Bauer	nein	ja	ja	nein	k.A.	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Frau Dr. Luzak	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Seypt	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)						
Herr Dr. Wilken	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Friedmann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Datum	22. April 2022
Stellungnahme zu	Ripretinib/QINLOCK
Stellungnahme von	Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und der Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hinsichtlich der Bewertung der Angaben zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) sowie zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (IQWiG Bericht Nr. 1 321, Dossierbewertung Auftrag G22-02) für den Wirkstoff Ripretinib (QINLOCK) wurde am 01.04.2022 veröffentlicht.</p> <p>Ripretinib ist für das folgende Anwendungsgebiet zugelassen: „<i>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.</i>“ [1]. Damit ist Ripretinib die erste zugelassene Therapieoption ab der Viertlinie bei fortgeschrittenen GIST. Die GIST gehören zu den nicht-epithelialen mesenchymalen Tumoren und sind eine seltene Form von Sarkomen des Weichgewebes [2]. Hauptsächlich werden GIST bei älteren Patienten jeglichen Geschlechts beobachtet; bei Diagnosestellung ist die Mehrheit der Patienten mit GIST zwischen 40 und 80 Jahre alt, mit einem medianen Alter von 65 – 70 Jahren. Die altersstandardisierte Inzidenz beträgt gemäß der aktuellen S3-Leitlinie 1,5 pro 100 000 bei Männern und 1,1 pro 100 000 bei Frauen, womit GIST zu den seltenen Erkrankungen gemäß Definition der Europäischen Kommission gehört und über eine entsprechende Orphan Drug Designation verfügt [3; 4].</p> <p>Aufgrund der unspezifischen Symptome und Anzeichen bei GIST erfolgt die Diagnosestellung häufig erst zu einem Zeitpunkt, bei dem bereits ein</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>fortgeschrittenes Krankheitsstadium vorliegt [5]. Ein fortgeschrittenes GIST liegt vor, wenn mindestens eines der drei folgenden Kriterien erfüllt ist: die Erkrankung kann nicht mehr operativ behandelt werden, die Erkrankung ist wiederkehrend oder der Krebs hat bereits gestreut (metastatisch) [6; 7]. Das Wachstum der meisten GIST wird durch onkogene Mutationen in einer der folgenden zwei Rezeptor-Tyrosinkinasen angetrieben: KIT (auch: Cluster of Differentiation 117 [CD117]) oder PDGFRA (Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha). Ungefähr 80 % der GIST haben eine Mutation im für die KIT-Rezeptor-Tyrosinkinase kodierenden Gen; weitere 5 bis 10 % der GIST weisen eine Mutation im für die PDGFRA-Rezeptor-Tyrosinkinase kodierenden Gen auf. Bei etwa 10 bis 15 % der GIST handelt es sich um Wildtyp-GIST ohne nachweisbare KIT- oder PDGFRA-Mutationen [8; 9].</p> <p>Die GIST sprechen nicht auf konventionelle zytotoxische Chemotherapien oder Radiotherapie an; der etablierte Behandlungsalgorithmus für fortgeschrittene GIST ist der sequenzielle Einsatz der folgenden Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI): Imatinib zur Erstlinien-Therapie, Sunitinib zur Zweitlinien-Therapie und Regorafenib zur Drittlinien-Therapie. Als weiterer TKI zur Behandlung von GIST ist Avapritinib zugelassen, jedoch nur für GIST mit der selten vorliegenden PDGFRA-D842V-Mutation („AYVAKYT ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren [GIST], die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen, indiziert.“). Bei der Behandlung mit TKI treten Sekundärmutationen auf, die zu Resistenzen gegenüber der bestehenden Therapie führen. Diese stellen den limitierenden Faktor der derzeitigen TKI-Therapie mit Imatinib, Sunitinib und Regorafenib dar</p>	

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>[10]. Auch für Avapritinib wurden bereits Sekundärmutationen identifiziert, die zu einer entsprechenden Resistenz führen [11]. Ripretinib ist die erste zugelassene tumorspezifische Behandlungsoption für die Viertlinien-Therapie des GIST. Bei Ripretinib handelt es sich um einen neuartigen, oralen Switch-Control-TKI, der speziell entwickelt wurde, um sowohl den KIT- als auch den PDGFRA-Kinase-Signalweg durch einen dualen Wirkmechanismus effektiv zu hemmen. Damit ist Ripretinib der erste TKI, der bei einem breiten Mutationsspektrum von KIT- und PDGFRA-Kinasen eingesetzt werden kann. Ripretinib ist bereits vor der Zulassung in Europa in der Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) als die einzige Therapiemöglichkeit für Patienten ab der Viertlinie aufgenommen worden, um nach Versagen der anderen TKI die Therapielücke nach der Drittlinien-Therapie zu schließen [6]. Durch den Status als Orphan Drug, welcher im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) bestätigt wurde, gilt der signifikante Nutzen von Ripretinib für Patienten mit fortgeschrittenen GIST ab der Viertlinie bereits als belegt.</p>	

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der pivotalen Studie INVICTUS handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT), welche die Anwendung von Ripretinib in Kombination mit Best Supportive Care (BSC) mit Placebo (ebenfalls in Kombination mit BSC) vergleicht. Die eingeschlossenen Patienten wiesen alle ein fortgeschrittenes GIST auf und hatten bereits – in Übereinstimmung mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet – alle mindestens drei Vortherapien mit anderen TKI erhalten. Die Studie erfolgte bis zu einer Krankheitsprogression der Patienten doppelt verblindet. Nach einer Progression ihres GIST hatten Patienten beider Behandlungsgruppen neben dem Ausscheiden aus der Studie die Möglichkeit, (weiterhin) Ripretinib zu erhalten. Ursprünglich auf Placebo randomisierte Patienten konnten somit ebenfalls auf eine aktive Therapie mit Ripretinib wechseln („Cross-Over“).</p> <p>Dieses mögliche Cross-Over und die Auswertung der Patienten „as randomized“ (d. h. ggf. trotz Erhalt von Ripretinib als Placebo-Patienten ausgewertet) für auch nach der doppelblinden Phase erhobene Endpunkte wie dem Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) führt zu einer Verzerrung zuungunsten von Ripretinib. Trotz dieses Umstandes zeigt sich im OS ein sehr deutlicher Vorteil für Ripretinib im Sinne einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens (Hazard Ratio für den bewertungsrelevanten 2. Datenschnitt: 0,423; d. h. Patienten unter Ripretinib haben eine um ca. 57 % erhöhte Überlebenschance). Auch die drei weiteren Endpunktkategorien Morbidität – hier primär über die patientenberichteten Endpunkte European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30 (EORTC-QLQ-C30) und die visuelle Analogskala (VAS) des EuroQoL Five-Dimension Five-Level (EQ-5D-5L) Fragebogens – sowie Lebensqualität</p>	

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und Sicherheit zeigen deutliche Vorteile für Ripretinib und unterstützen somit den signifikanten Überlebensvorteil der mit Ripretinib behandelten Patienten. Dies gilt gleichsam für die bereits mit dem Nutzendossier vorgelegten Analysen als auch für diejenigen, die mit dieser Stellungnahme eingereicht wurden und die ursprünglichen Analysen der patientenberichteten Endpunkte und der Sicherheit entsprechend bestätigen. Für die hier vorliegende Population der Patienten mit fortgeschrittenem GIST ab der Viertlinie sind keine weiteren Behandlungsoptionen zugelassen. Mit den signifikanten Vorteilen in allen vier Endpunktdimensionen begründet dieser Therapiemehrwert von Seiten Decipheras einen erheblichen Zusatznutzen für Ripretinib, insbesondere unter Berücksichtigung der besonderen Therapiesituation von GIST-Patienten ab der vierten Therapielinie.</p> <p>Deciphera wird nachfolgend näher auf die folgenden spezifischen Aspekte basierend auf der Nutzenbewertung des G-BA eingehen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Verwendbarkeit der Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte EORTC-QLQ-C30 und EQ-5D-5L VAS für die Bewertung des Zusatznutzens von Ripretinib2. Ergänzende Angaben für die Endpunktkategorie Sicherheit3. Weitere Punkte (z. B. weiterführende Angaben zur Studienmethodik)	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>G-BA NB</p> <p>S. 24, Z. 34 ff.</p> <p>S. 26, Z. 17 ff.</p>	<p>1. Verwendbarkeit der Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte EORTC-QLQ-C30 und EQ-5D-5L VAS für die Bewertung des Zusatznutzens von Ripretinib</p> <p><i>„Es bestehen jedoch Unklarheiten, wie lange die Erhebung der EQ-5D-5L-VAS erfolgte, da es eine Diskrepanz zwischen der Beschreibung in Modul 4 und dem Studienprotokoll bezüglich der Erhebung nach einem Wechsel der Kontrollgruppe zu einer Behandlung mit Ripretinib (nach einer Krankheitsprogression) gibt.“</i></p> <p><i>„Es bestehen jedoch Unklarheiten, wie lange die Erhebung des EORTC QLQ-C30 erfolgte, da es eine Diskrepanz zwischen der Beschreibung in Modul 4 und dem Studienprotokoll bezüglich der Erhebung nach einem Wechsel der Kontrollgruppe zu einer Behandlung mit Ripretinib (nach einer Krankheitsprogression) gibt.“</i></p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 32, Z. 28 ff.	<p><i>„Der pU legt Responderanalysen der doppelblinden Phase vor und schließt Patienten und Patientinnen, die nach einem Krankheitsprogress in die Open-Label-Phase übergegangen sind, von der Analyse aus. Dieses Vorgehen wird als nicht adäquat angesehen und eine Analyse über die gesamte Studiendauer (analog der Analyse zum Gesamtüberleben) wäre wünschenswert gewesen. Der pU berechnet die Rücklaufquote basierend auf dem prozentualen Anteil der Patienten und Patientinnen, die Daten des Fragebogens zu einer bestimmten Visite vorliegen haben im Vergleich zur erwarteten Anzahl an Patienten und Patientinnen zu einer bestimmten Visite (Personen, die noch in der doppelblinden Phase sind, minus Personen, die zu einer bestimmten Visite verstorben oder in die Open-Label-Phase gewechselt sind). Da aus den Studienunterlagen nicht hervorgeht, wie viele Personen zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten verstorben sind, wird die Rücklaufquote auf die ITT-Population bezogen (siehe Ergebniskapitel Tabelle 18 und Tabelle 19). Aufgrund der geringen Rücklaufquote im Placebo-Arm (< 70 %) und den großen Unterschieden in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen (≥ 15 %) in beiden Erhebungsinstrumenten werden die Ergebnisse der Analyse als hoch verzerrt eingestuft und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.“</i></p>	

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 34, Z. 1 ff.	<p>„Tabelle 10: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie INVICTUS</p> <p>[...]</p> <p>⁷ In den post hoc durchgeführten Analysen wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (Anzahl vorheriger Therapien [3 vs. ≥4] und ECOG-PS [0 vs. 1 oder 2]) nicht berücksichtigt.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die patientenberichteten Endpunkte wurden gemäß Verfahrensordnung in verschiedenen Operationalisierungen dargestellt. Hauptanalyse war dabei die Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der entsprechenden Skala mit einem Grenzwert von 15 % des Bereichs der Skala für die EQ-5D-5L VAS (= 15mm) und 10 Punkte für den EORTC-QLQ-C30. Die Analysen mit einem Grenzwert für die Response von 15 Punkten für den EORTC-QLQ-C30 wurden ergänzend dargestellt. Die Patientenrelevanz dieser Endpunkte sowie die gewählten Grenzwerte/Relevanzschwellen wurden in der hier vorliegenden Nutzenbewertung durch den G-BA anerkannt.</p> <p>Hinsichtlich der patientenberichteten Endpunkte wird nachfolgend zunächst auf die Rücklaufquoten eingegangen:</p>	

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Nutzendossier waren die Rücklaufquoten für beide Behandlungsgruppen nach Zyklus dargestellt. Für die Bewertbarkeit der Analysen ist gemäß Verfahrensordnung zu zeigen, wie viele Patienten der Intention-to-treat (ITT) Population in die Analyse aufgenommen wurden. Für Ereigniszeitanalysen der „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ gehen dabei diejenigen Patienten in die Analyse ein, die einen Ausgangswert und mindestens einen Wert nach Erhalt der ersten Dosis berichtet haben. Ergänzend zur Darstellung im Nutzendossier hat Deciphera eine weitere Analyse durchgeführt, um den in der Analyse berücksichtigten Anteil Patienten der ITT Population zu bestimmen. Die Ergebnisse der Analyse sind in der folgenden Tabelle 1 für beide patientenberichteten Fragebögen aufgeführt. Die Angaben des EORTC-QLQ-C30 sind für alle Teilkomponenten (Funktionskalen, Symptomskalen sowie den globalen Gesundheitsstatus) identisch, daher wird auf eine Darstellung der Angaben der einzelnen Skalen an dieser Stelle verzichtet, die ausführliche Tabelle ist im Anhang dargestellt.</p>	

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
<p>Tabelle 1: Anzahl und Anteil Patienten mit Daten zum Ausgangs- und mindestens einem Folgewert relativ zur ITT Population in der Studie INVICTUS (2. Datenschnitt: 10.08.2020; doppelblinde Phase)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Ripretinib</th> <th colspan="3">Placebo</th> </tr> <tr> <th>Pat. mit Ausgangs- und mind. einem Folgewert</th> <th>Pat. in der ITT</th> <th>Anteil Pat. in der Analyse (%)</th> <th>Pat. mit Ausgangs- und mind. einem Folgewert</th> <th>Pat. in der ITT</th> <th>Anteil Pat. in der Analyse (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">EORTC-QLQ-C30</td> </tr> <tr> <td>72</td> <td>85</td> <td>84,7</td> <td>39</td> <td>44</td> <td>88,6</td> </tr> <tr> <td colspan="6">EQ-5D-5L VAS</td> </tr> <tr> <td>72</td> <td>85</td> <td>84,7</td> <td>38</td> <td>44</td> <td>86,4</td> </tr> </tbody> </table> <p>EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D-5L: EuroQoL Five-Dimension Five-Level; ITT: Intention-to-treat; VAS: Visuelle Analogskala</p>		Ripretinib			Placebo			Pat. mit Ausgangs- und mind. einem Folgewert	Pat. in der ITT	Anteil Pat. in der Analyse (%)	Pat. mit Ausgangs- und mind. einem Folgewert	Pat. in der ITT	Anteil Pat. in der Analyse (%)	EORTC-QLQ-C30						72	85	84,7	39	44	88,6	EQ-5D-5L VAS						72	85	84,7	38	44	86,4	
Ripretinib			Placebo																																			
Pat. mit Ausgangs- und mind. einem Folgewert	Pat. in der ITT	Anteil Pat. in der Analyse (%)	Pat. mit Ausgangs- und mind. einem Folgewert	Pat. in der ITT	Anteil Pat. in der Analyse (%)																																	
EORTC-QLQ-C30																																						
72	85	84,7	39	44	88,6																																	
EQ-5D-5L VAS																																						
72	85	84,7	38	44	86,4																																	

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wie in Tabelle 1 gezeigt, liegt der Anteil der in den Analysen berücksichtigten Patienten relativ zur ITT Population bei 85 % im Ripretinib-Arm und bei 86 – 89 % im Placebo-Arm. Damit sind deutlich mehr als die minimal geforderten 70 % der ITT Population in die Analyse eingegangen. Damit sind die Symptome der Morbidität und die Funktionsskalen zur Lebensqualität sowie der Gesundheitszustand bzw. globale Gesundheitsstatus bewertbar. Das Verzerrungspotenzial ist als hoch einzustufen, da weniger als 95 % der ITT Population in die Analyse eingehen, jedoch sind die vorliegenden Ergebnisse aufgrund der vorhergehenden Ausführungen als hinreichend sicher für eine Berücksichtigung in der Nutzenbewertung einzustufen.</p> <p>Zusätzlich wurden die Analysen von EORTC-QLQ-C30 und EQ-5D-5L VAS mit einem stratifizierten Modell durchgeführt, um die Konsistenz aufzuzeigen. Diese finden sich in Gegenüberstellung mit den bereits im Nutzendossier dargestellten unstratifizierten Analysen im Anhang zu dieser Stellungnahme. Hier zeigen sich deutlich konsistente Ergebnisse mit den bereits im Nutzendossier dargestellten unstratifizierten Analysen. Beide Analysen sind geeignet, einen Zusatznutzen abzuleiten.</p>	

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Weiterhin hat der G-BA den in der Analyse berücksichtigten Erhebungszeitraum der patientenberichteten Endpunkte angemerkt. Der in den Analysen dargestellte Erhebungszeitraum umfasst alle Zeitpunkte der doppelblinden Phase. Gemäß Studienprotokoll war zwar eine weitere Erhebung dieser Endpunkte geplant, jedoch ist die Ausweitung der Auswertung auf die Open-Label Phase (d. h. nach Krankheitsprogression sowie Entblindung und ggf. Cross-Over der Patienten im Fall einer Studienteilnahme in der Kontrollgruppe) mit einem hohem Verzerrungspotenzial behaftet. Die Auswertung der patientenberichteten Endpunkte bis zur Progression ist ein übliches Vorgehen in der Onkologie, um den Behandlungseffekt zu testen. Für diese Stellungnahme hat Deciphera die entsprechenden Analysen über die gesamte Studiendauer (d. h. unter Berücksichtigung der doppelblinden Phase und der Open-Label-Phase) für den bewertungsrelevanten 2. Datenschnitt durchgeführt, um die Ergebnisse entsprechend transparent darzustellen. Diese befinden sich im Anhang zu dieser Stellungnahme und bestätigen die Ergebnisse der doppelblinden Studienphase.</p>	

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>						
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Anerkennung der Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte zum EORTC-QLQ-C30 und zur EQ-5D-5L VAS für die Endpunktkategorien Morbidität bzw. Lebensqualität im Rahmen der Nutzenbewertung und für die Ableitung des Zusatznutzens von Ripretinib.</p> <p>In der nachfolgenden Tabelle 2 ist die Kategorisierung des Zusatznutzens basierend auf den unstratifizierten und stratifizierten Analysen sowie basierend auf der Auswertung der gesamten Studiendauer (d. h. doppelblinde Phase und Open-Label-Phase) dargestellt:</p> <p>Tabelle 2: Zusammenfassung der bewertungsrelevanten Studienergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte EORTC-QLQ-C30 und EQ-5D-5L VAS (2. Datenschnitt: 10.08.2020)</p> <table border="1" data-bbox="291 1085 1164 1204"> <thead> <tr> <th data-bbox="291 1085 504 1204">Endpunkt Stratifizierung</th> <th data-bbox="504 1085 840 1204">Ripretinib vs. Placebo HR p-Wert ^a</th> <th data-bbox="840 1085 1164 1204">Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="291 1204 1164 1292"> <p>Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um eine Responderchwelle von ≥ 15 mm</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt Stratifizierung	Ripretinib vs. Placebo HR p-Wert ^a	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens	<p>Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um eine Responderchwelle von ≥ 15 mm</p>			<p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Symptomatik (EORTC QLQ-C30)</i></p> <p>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 ≥ 10 Punkte bzw. 15 % der Skalenspannweite für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung vor.</p> <p>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.</p> <p>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</p>
Endpunkt Stratifizierung	Ripretinib vs. Placebo HR p-Wert ^a	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens						
<p>Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um eine Responderchwelle von ≥ 15 mm</p>								

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ohne Stratifizierung – DBP	HR = 0,405; [0,210; 0,776] p = 0,0065	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	<p>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.</p> <p>Bei der stratifizierten Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 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.</p> <p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i></p> <p>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 ≥ 15 Punkte vor.</p>
Mit Stratifizierung – DBP	HR = 0,393; [0,20; 0,77] p = 0,0067	Mit Stratifizierung – DBP + OLP		
Mit Stratifizierung – DBP + OLP	HR = 0,494; [0,30; 0,81] p = 0,0054	<p>Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30: Symptomskala „Finanzielle Schwierigkeiten“ um eine MID von ≥ 10 Punkten</p> <p>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</p>		
Ohne Stratifizierung – DBP	HR = 0,428; [0,220; 0,849] p = 0,0151		Mit Stratifizierung – DBP	
Mit Stratifizierung – DBP	HR = 0,454; [0,23; 0,91] p = 0,0249		Mit Stratifizierung – DBP + OLP	
Mit Stratifizierung – DBP + OLP	HR = 0,572; [0,31; 1,04] p = 0,0672			

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<table border="1"> <tr> <td colspan="3" data-bbox="293 533 1167 612">Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala „Globaler Gesundheitsstatus“ um eine MID von ≥ 10 Punkten</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 612 510 740">Ohne Stratifizierung – DBP</td> <td data-bbox="510 612 842 740">HR = 1,830; [0,850; 3,931] p = 0,1215</td> <td data-bbox="842 612 1167 986" rowspan="3">Kein Zusatznutzen ableitbar</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 740 510 868">Mit Stratifizierung – DBP</td> <td data-bbox="510 740 842 868">HR = 1,861; [0,86; 4,01] p = 0,1128</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 868 510 986">Mit Stratifizierung – DBP + OLP</td> <td data-bbox="510 868 842 986">HR = 2,165; [1,09; 4,30] p = 0,0274</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="293 986 1167 1070">Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala „Physische Funktion“ um eine MID von ≥ 10 Punkten</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1070 510 1198">Ohne Stratifizierung – DBP</td> <td data-bbox="510 1070 842 1198">HR = 0,492; [0,270; 0,883] p = 0,0174</td> <td data-bbox="842 1070 1167 1321" rowspan="2">Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1198 510 1321">Mit Stratifizierung – DBP</td> <td data-bbox="510 1198 842 1321">HR = 0,472; [0,26; 0,86] p = 0,0136</td> </tr> </table>	Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala „Globaler Gesundheitsstatus“ um eine MID von ≥ 10 Punkten			Ohne Stratifizierung – DBP	HR = 1,830; [0,850; 3,931] p = 0,1215	Kein Zusatznutzen ableitbar	Mit Stratifizierung – DBP	HR = 1,861; [0,86; 4,01] p = 0,1128	Mit Stratifizierung – DBP + OLP	HR = 2,165; [1,09; 4,30] p = 0,0274	Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala „Physische Funktion“ um eine MID von ≥ 10 Punkten			Ohne Stratifizierung – DBP	HR = 0,492; [0,270; 0,883] p = 0,0174	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	Mit Stratifizierung – DBP	HR = 0,472; [0,26; 0,86] p = 0,0136	<p>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.</p> <p>Für den Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS zeigt sich ein statisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ripretinib im Vergleich zu Placebo. Es verbleiben jedoch dieselben Unsicherheiten, die bereits im Abschnitt Symptomatik aufgeführt werden.</p> <p>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.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p>
Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala „Globaler Gesundheitsstatus“ um eine MID von ≥ 10 Punkten																				
Ohne Stratifizierung – DBP	HR = 1,830; [0,850; 3,931] p = 0,1215	Kein Zusatznutzen ableitbar																		
Mit Stratifizierung – DBP	HR = 1,861; [0,86; 4,01] p = 0,1128																			
Mit Stratifizierung – DBP + OLP	HR = 2,165; [1,09; 4,30] p = 0,0274																			
Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala „Physische Funktion“ um eine MID von ≥ 10 Punkten																				
Ohne Stratifizierung – DBP	HR = 0,492; [0,270; 0,883] p = 0,0174	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen																		
Mit Stratifizierung – DBP	HR = 0,472; [0,26; 0,86] p = 0,0136																			

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Mit Stratifizierung – DBP + OLP	HR = 0,516; [0,33; 0,81] p = 0,0043		<p>Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt in der Studie INVICTUS anhand der Funktionsskalen 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 ≥ 10 Punkte bzw. 15 % der Skalenspannweite für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung vor.</p> <p>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.</p> <p>Bei der stratifizierten Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zeigt sich für die Endpunkte kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Hinsichtlich der Endpunkte körperliche Funktion und Rollenfunktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ripretinib gegenüber Placebo.</p>
Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala „Rollenfunktion“ um eine MID von ≥ 10 Punkten				
Ohne Stratifizierung – DBP	HR = 0,563; [0,330; 0,958] p = 0,0341	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen		
Mit Stratifizierung – DBP	HR = 0,595; [0,35; 1,03] p = 0,0614			
Mit Stratifizierung – DBP + OLP	HR = 0,491; [0,31; 0,77] p = 0,0020			
Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala „Kognitive Funktion“ um eine MID von ≥ 10 Punkten				
Ohne Stratifizierung – DBP	HR = 0,534; [0,300; 0,961] p = 0,0362	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen		

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Mit Stratifizierung – DBP	HR = 0,517; [0,28; 0,95] p = 0,0333	<p>Für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus zeigt sich dagegen ein statisch 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.</p> <p>Es verbleiben die Unsicherheiten, auf die bereits im Abschnitt Symptomatik eingegangen wurde.</p> <p>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 beigelegt wird.</p>
Mit Stratifizierung – DBP + OLP	HR = 0,718; [0,45; 1,15] p = 0,1703		
<p>^a Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert basierten auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet.</p> <p>DBP: Doppelblinde Phase; EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D-5L: EuroQoL Five-Dimension Five-Level; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference (minimaler relevanter Unterschied); OLP: Open-Label-Phase; VAS: Visuelle Analogskala</p>			

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA NB S. 29, Z. 35 ff.	<p>2. Ergänzende Angaben für die Endpunktkategorie Sicherheit</p> <p><i>„Aufgrund fehlender Informationen in den vom pU mit dem Dossier eingereichten Unterlagen bleibt unklar, welche Ereignisse (nach SOC und PT) einer Progression der Grunderkrankung zugeordnet werden können. Der pU legt mit dem Nutzendossier keine Analysen für die Gesamtraten der UE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SUE und Abbrüche wegen UE unter Herausrechnung dieser erkrankungsbezogenen Ereignisse vor.“</i></p>	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 46, Z. 25 ff., S. 50, Z. 18 ff. und S. 52, Z. 21 ff.</p>	<p><i>„UE in dem PT „Stomatitis“ (10,6 %), „Hypophosphatämie“ (10,6 %), „Dyspnoe“ (15,3 %), „Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom“ (22,4 %) traten nur im Ripretinib-Arm, aber bei keiner Person im Placebo-Arm auf. Es liegen für diese PT keine adäquaten Effektschätzer vor.“</i></p> <p><i>„Schwere UE im SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (5,9 %) und im PT „Hypertonie“ (7,1 %) traten nur im Ripretinib-Arm, aber bei keiner Person im Placebo-Arm auf. Es liegen für diese SOC und PT keine adäquaten Effektschätzer vor.“</i></p> <p><i>„UE von besonderem Interesse (jeglicher Schweregrad) [...]. Für die PT, in denen kein Ereignis im Placebo-Arm aufgetreten ist, liegen keine adäquaten Effektschätzer vor.“</i></p> <p>Anmerkung: Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse (UE) auf Ebene der Gesamtraten für UE jeglichen Schweregrades, schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE unter Herausrechnung erkrankungsbezogener Ereignisse ist aufgrund der unspezifischen Symptomatik der GIST und der hier vorliegenden bereits weit fortgeschrittenen Erkrankung schwierig. Als Annäherung wurden die</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>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.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden von nahezu allen Personen im Ripretinib-Arm (98,8 %) und im Placebo-Arm (97,7 %) berichtet. Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) traten bei 55,3 % der Personen im</p>

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>entsprechenden Analysen unter Ausschluss von Ereignissen der Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen“ durchgeführt. In der nachfolgenden Tabelle 3 sind die Ergebnisse für den bewertungsrelevanten 2. Datenschnitt (10.08.2020) mit und ohne Ausschluss der Ereignisse der vorgenannten SOC dargestellt:</p> <p>Tabelle 3: Effektschätzer für die Zeit bis zum Auftreten von UE der jeweiligen Gesamtraten mit und ohne Ausschluss von Ereignissen der SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen“ in der Studie INVICTUS (2. Datenschnitt: 10.08.2020; doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)</p> <table border="1" data-bbox="288 967 1171 1337"> <thead> <tr> <th data-bbox="288 967 510 1161">Parameter</th> <th data-bbox="510 967 730 1161">Ripretinib (N = 85) n (%)</th> <th data-bbox="730 967 949 1161">Placebo (N = 43) n (%)</th> <th data-bbox="949 967 1171 1161">Ripretinib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" data-bbox="288 1161 1171 1214">UE jeglichen Schweregrades</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1214 510 1337">Einschließlich UE der SOC</td> <td data-bbox="510 1214 730 1337">84 (98,8)</td> <td data-bbox="730 1214 949 1337">42 (97,7)</td> <td data-bbox="949 1214 1171 1337">1,487 [1,020; 2,170] 0,0396</td> </tr> </tbody> </table>	Parameter	Ripretinib (N = 85) n (%)	Placebo (N = 43) n (%)	Ripretinib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert	UE jeglichen Schweregrades				Einschließlich UE der SOC	84 (98,8)	42 (97,7)	1,487 [1,020; 2,170] 0,0396	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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,</p>
Parameter	Ripretinib (N = 85) n (%)	Placebo (N = 43) n (%)	Ripretinib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert											
UE jeglichen Schweregrades														
Einschließlich UE der SOC	84 (98,8)	42 (97,7)	1,487 [1,020; 2,170] 0,0396											

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ohne UE der SOC	84 (98,8)	42 (97,7)	1,49 [1,02; 2,17] 0,0396	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)					
Einschließlich UE der SOC	47 (55,3)	22 (51,2)	0,554 [0,320; 0,950] 0,0316		
Ohne UE der SOC	47 (55,3)	22 (51,2)	0,55 [0,32; 0,95] 0,0312		
SUE					
Einschließlich UE der SOC	29 (34,1)	19 (44,2)	0,336 [0,180; 0,630] 0,0007		
Ohne UE der SOC	29 (34,1)	19 (44,2)	0,34 [0,18; 0,65] 0,0008		
Therapieabbrüche aufgrund von UE					

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Einschließlich UE der SOC	7 (8,2)	5 (11,6)	0,274 [0,070; 1,030] 0,0553	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.
Ohne UE der SOC	7 (8,2)	5 (11,6)	0,27 [0,07; 1,03] 0,0553		
<p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>					
<p>Es lässt sich erkennen, dass sich keine wesentlichen Veränderungen der Analysen durch Ausschluss von Ereignissen der SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen“ im Vergleich zu den ursprünglichen Analysen ergeben. Die Ergebnisse entsprechen im Wesentlichen denjenigen der Analyse unter Einbeziehung der vorgenannten SOC. Die korrespondierenden Kaplan-Meier (KM) Kurven befinden sich im Anhang.</p> <p>In Bezug auf die SOC und Preferred Terms (PT), für die aufgrund von keinem Ereignis in mindestens einem der beiden Behandlungsarme Ereigniszeitanalysen nicht adäquat durchführbar sind, wird in den nachfolgenden Tabellen ersatzweise das relative Risiko (RR) als Effektschätzer dargestellt. Für Berechnungszwecke wurde dabei</p>					

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>jeweils gemäß den methodischen Empfehlungen des IQWiGs eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 für jede der entsprechenden Zellen vorgenommen. Zu berücksichtigen ist dabei, dass die Ergebnisse zuungunsten von Ripretinib verzerrt sind, da die Beobachtungszeit deutlich länger war.</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>Tabelle 4: Effektschätzer für UE, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach PT in der Studie INVICTUS (2. Datenschnitt: 10.08.2020; doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)</p> <table border="1" data-bbox="288 911 1173 1350"> <thead> <tr> <th data-bbox="288 911 512 1107">PT</th> <th data-bbox="512 911 730 1107">Ripretinib (N = 85) n (%)</th> <th data-bbox="730 911 949 1107">Placebo (N = 43) n (%)</th> <th data-bbox="949 911 1173 1107">Ripretinib vs. Placebo RR [95 %-KI] p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="288 1107 512 1230">Dyspnoe</td> <td data-bbox="512 1107 730 1230">13 (15,3)</td> <td data-bbox="730 1107 949 1230">0 (0)</td> <td data-bbox="949 1107 1173 1230">13,81 [0,84; 226,98] 0,0660</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1230 512 1350">Hypophosphatämie</td> <td data-bbox="512 1230 730 1350">9 (10,6)</td> <td data-bbox="730 1230 949 1350">0 (0)</td> <td data-bbox="949 1230 1173 1350">9,72 [0,58; 163,17] 0,1140</td> </tr> </tbody> </table>	PT	Ripretinib (N = 85) n (%)	Placebo (N = 43) n (%)	Ripretinib vs. Placebo RR [95 %-KI] p-Wert	Dyspnoe	13 (15,3)	0 (0)	13,81 [0,84; 226,98] 0,0660	Hypophosphatämie	9 (10,6)	0 (0)	9,72 [0,58; 163,17] 0,1140	
PT	Ripretinib (N = 85) n (%)	Placebo (N = 43) n (%)	Ripretinib vs. Placebo RR [95 %-KI] p-Wert											
Dyspnoe	13 (15,3)	0 (0)	13,81 [0,84; 226,98] 0,0660											
Hypophosphatämie	9 (10,6)	0 (0)	9,72 [0,58; 163,17] 0,1140											

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Palmar-plantares Erythrodermis-syndrom	19 (22,35)	0 (0)	19,95 [1,23; 322,76] 0,0351	
	Stomatitis	9 (10,6)	0 (0)	9,72 [0,58; 163,17] 0,1140	
	KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis				
	<p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>Tabelle 5: Effektschätzer für spezifische schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach SOC und PT in der Studie INVICTUS (2. Datenschnitt: 10.08.2020; doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)</p>				
	SOC bzw. PT n (%)	Ripretinib (N = 85) n (%)	Placebo (N = 43) n (%)	Ripretinib vs. Placebo RR [95 %-KI] p-Wert	

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>																			
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="4">SOC</td> </tr> <tr> <td style="width: 20%;">Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</td> <td style="width: 15%;">5 (5,9)</td> <td style="width: 15%;">0 (0)</td> <td style="width: 50%;">5,63 [0,32; 99,48] 0,2384</td> </tr> <tr> <td colspan="4">PT</td> </tr> <tr> <td>Hypertonie</td> <td>6 (7,1)</td> <td>0 (0)</td> <td>6,65 [0,38; 115,38] 0,1931</td> </tr> </table> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i></p> <p>Tabelle 6: Effektschätzer für UE von besonderem Interesse (jeglicher Schweregrad) nach PT in der Studie INVICTUS (2. Datenschnitt: 10.08.2020; doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)</p>				SOC				Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (5,9)	0 (0)	5,63 [0,32; 99,48] 0,2384	PT				Hypertonie	6 (7,1)	0 (0)	6,65 [0,38; 115,38] 0,1931
SOC																				
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (5,9)	0 (0)	5,63 [0,32; 99,48] 0,2384																	
PT																				
Hypertonie	6 (7,1)	0 (0)	6,65 [0,38; 115,38] 0,1931																	

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	PT 	Ripretinib (N = 85) n (%)	Placebo (N = 43) n (%)	Ripretinib vs. Placebo RR [95 %-KI] p-Wert	
	Hyperkeratose	6 (7,1)	0 (0)	6,65 [0,38; 115,38] 0,1931	
	Keratokanthom	0 (0)	0 (0)	0,51 [0,01; 23,35] 0,7365	
	Melanozytischer Nävus	6 (7,1)	0 (0)	6,65 [0,38; 115,38] 0,1931	
	Plattenepithelkarzinom	3 (3,5)	0 (0)	3,58 [0,19; 67,80] 0,3952	
	KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis				

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für nahezu alle SOC und PT zeigte sich auf Ebene des RR weder ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ripretinib noch zugunsten von Placebo. Lediglich für das PT „Palmar-plantares Erythro-dysästhesiesyndrom“ liegt ein statistisch signifikantes Ergebnis zum Vorteil von Placebo vor (RR: 19,95; 95 %-Konfidenzintervall [KI]: [1,23; 322,76]; p = 0,0351). Zum einen ist wegen der längeren Beobachtungszeit im Ripretinib-Arm der Effekt zuungunsten von Ripretinib verzerrt, zum anderen handelt es sich um eine bekannte und in der Fachinformation aufgeführte Nebenwirkung von Ripretinib [1].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die im Rahmen der Stellungnahme übermittelten ergänzenden Analysen unterstützen die bereits vorliegenden Auswertungen und die positive Bewertung seitens des G-BA zur Sicherheit als auch das durch die EMA als günstig eingestufte Sicherheitsprofil [12].</p>	
G-BA NB S. 33, Z. 5 ff.	<p>3. Weitere Punkte (z. B. weiterführende Angaben zur Studienmethodik)</p> <p>Zu Punkt a) „Tabelle 9: Verzerrungspotential der Studie INVICTUS [...]“</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 34, Z. 1 ff.	<p>² <i>Randomisierungsmethode nicht benannt. [...]</i></p> <p>⁴ <i>Studienteilnehmende, das Personal an den Studienzentren, einschließlich des Prüfarztes / der Prüfarztin, der Standort-Monitor und das Studienteam waren während der doppelblinden Phase verblindet. Das Studienprotokoll erlaubte die Entblindung im medizinischen Notfall. Es liegen in den Studienunterlagen keine Angaben vor, ob eine Notfall-Entblindung auftrat bzw. bei wie vielen Personen diese auftrat.</i></p> <p>⁵ <i>Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass das häufige Auftreten charakteristischer UE wie beispielsweise „Alopezie“ (im Ripretinib-Arm: 51,8 %) oder „Palmar-plantares Erythrodyästhesiesyndrom“ (im Ripretinib-Arm: 22,4 %) zu einer Entblindung der betroffenen Personen und Behandler geführt hat.“</i></p> <p>Zu Punkt b) <i>„Tabelle 10: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie INVICTUS</i> <i>[...]</i></p> <p>⁷ <i>In den post hoc durchgeführten Analysen wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (Anzahl vorheriger Therapien [3 vs. ≥4] und ECOG-PS [0 vs. 1 oder 2]) nicht berücksichtigt.</i> <i>[...]</i></p>	

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	⁹ <i>In Modul 4 des Nutzendossiers macht der pU keine Angaben zu Zensierungsgründen.“</i>	

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 35, Z. 11 ff. S. 36, Z. 1 ff. und S. 37, Z. 13 ff.	<p>Zu Punkt c) <i>„Die mediane Behandlungsdauer in der doppelblinden Phase betrug im Ripretinib-Arm 23,9 Wochen und im Placebo-Arm 6,0 Wochen. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für die doppelblinde Phase und die gesamte Studiendauer konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Laut Modul 4 des Nutzendossiers betrug die mittlere Beobachtungsdauer in der doppelblinden Phase im Ripretinib-Arm 39,2 Wochen und im Placebo-Arm 9,9 Wochen.“</i></p> <p>Zu Punkt d) <i>„²⁾ 2 Personen brachen die Studienmedikation aufgrund anderer Gründe ab: 1 Person wegen „Absetzen des Studienmedikaments für mehr als einen Zyklus (28 Tage)“ und 1 Person wegen „Patient/Patientin begann neue Krebsbehandlung“. Es ist unklar, aus welchen der beiden Gründe die 1 Person im Ripretinib-Arm (in doppelblinder Phase Ripretinib) abgebrochen hat.“</i></p> <p><i>„Es ist unklar, wie viele Personen nach einer Dosisescalation im jeweiligen Behandlungsarm die Open-Label-Phase abgebrochen haben oder noch eine Behandlung mit Ripretinib 150 mg BID zum Datenschnitt vom 10.08.2020 erhielten.“</i></p>	

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p><i>a) Angaben zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene</i></p> <p>Im Rahmen der Studie INVICTUS wurden die Patienten mit Hilfe einer Interactive Response Technology (IRT) im Verhältnis 2 : 1 auf die beiden Studienarme (Ripretinib + BSC vs. Placebo + BSC) randomisiert. Die Zuteilung zu den Gruppen erfolgte damit verdeckt. Für die Randomisierung wurden die Anzahl der vorherigen Krebstherapien (drei vorherige Krebstherapien vs. \geq vier vorherige Krebstherapien) sowie der Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS; 0 vs. 1 oder 2) als Stratifizierungsfaktoren verwendet.</p> <p>Notfall-Entblindungen erfolgten im Rahmen der Studie INVICTUS nicht.</p> <p>Eine potenzielle Entblindung aufgrund des Auftretens charakteristischer Nebenwirkungen ist ein inhärentes Problem bei dem Vergleich einer aktiven Substanz mit ggf. assoziierten spezifischen UE und Placebo als Kontrolle. Im hier vorliegenden Anwendungsgebiet ohne weitere zugelassene Therapieoptionen ist der hier vorliegende Vergleich als adäquat anzusehen und ermöglicht eine quantitative sowie qualitative Bewertung der Sicherheitsdaten von Ripretinib.</p>	

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>b) Angaben zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene</i></p> <p>Die Hinweise zur Stratifizierung im Kontext des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene betreffen zum einen die patientenberichteten Endpunkte EORTC-QLQ-C30 und EQ-5D-5L VAS, zum anderen die Auswertung der Sicherheits-Endpunkte. Bezüglich der patientenberichteten Endpunkte wird auf Punkt 1 dieser Stellungnahme verwiesen. Für die Sicherheit wurden keine stratifizierten Analysen durchgeführt, da diese bei geringen Ereigniszahlen nicht sinnvoll sind. Dies betrifft einige der Analysen zur Sicherheit, so dass sich als identer Ansatz für alle Sicherheits-Endpunkte dazu entschieden wurde, hier keine stratifizierten Analysen durchzuführen.</p> <p>Bezüglich der Zensierungsgründe für die Analysen der Sicherheit sind diese qualitativ im Nutzendossier und auch in der vorliegenden Nutzenbewertung beschrieben (z. B. Tod oder Therapieabbruch). Insgesamt stellen alle potenziellen Zensierungsgründe sicher, dass die Erhebung der Sicherheitsparameter auch hinsichtlich der zensierten Patienten gemäß Studienprotokoll erfolgt ist und die Patienten jeweils so lange wie möglich in Bezug auf die Studienmedikation hinsichtlich der Sicherheit ausgewertet werden. Bezüglich der patientenberichteten Parameter werden alle Patienten für die Betrachtung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung zensiert, wenn sie kein entsprechendes Ereignis</p>	

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aufweisen. Die Zensurierung erfolgte, wenn keine weiteren Daten mehr vorlagen. Nicht in jedem Fall ist der Grund klar angegeben. Gründe waren z. B. eine Krankheitsprogression oder Tod, aber auch die Entscheidung des Patienten, keinen Fragebogen ausfüllen zu wollen. Wie in Abbildung 1 gezeigt, bestehen keine Imbalancen zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Abbruchgründe oder der Rate an Studienabbrüchen (22,4 % unter Ripretinib vs. 30,2 % unter Placebo). Insgesamt sieht Deciphera keine andere Bewertung der Studienergebnisse, wenn die Gründe für die Zensurierung gelistet werden und damit auch keine andere Ableitbarkeit eines Zusatznutzens.</p> <p><i>c) Angaben zur medianen Beobachtungsdauer</i></p> <p>Für den bewertungsrelevanten 2. Datenschnitt betrug die mediane Beobachtungsdauer in der doppelblinden Phase 27,6 Wochen für Patienten des Ripretinib-Arms und 7,0 Wochen für Patienten des Placebo-Arms. Betrachtet man die gesamte Studie einschließlich der Open-Label-Phase ergeben sich mediane Beobachtungsdauern von 64,1 Wochen für Patienten des Ripretinib-Arms und von 27,1 Wochen für Patienten des Placebo-Arms.</p>	

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>d) Patientenfluss im Verlauf der Studie INVICTUS</i></p> <p>Beide in Fußnote 2 genannten Patienten waren ursprünglich auf Ripretinib randomisiert worden und brachen die Studie in der Open-Label-Phase ab. Eine der beiden Personen brach die Studie aus „anderen Gründen“ nach Eintritt in die Open-Label-Phase, aber vor Dosisescalation, die andere Person, die aus „anderen Gründen“ die Studie abbrach, brach diese ebenfalls nach Eintritt in die Open-Label-Phase, aber erst nach Dosisescalation ab. Die nachfolgende Abbildung 1 zeigt den Patientenfluss im Verlauf der Studie INVICTUS zum bewertungsrelevanten 2. Datenschnitt (10.08.2020).</p>	

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

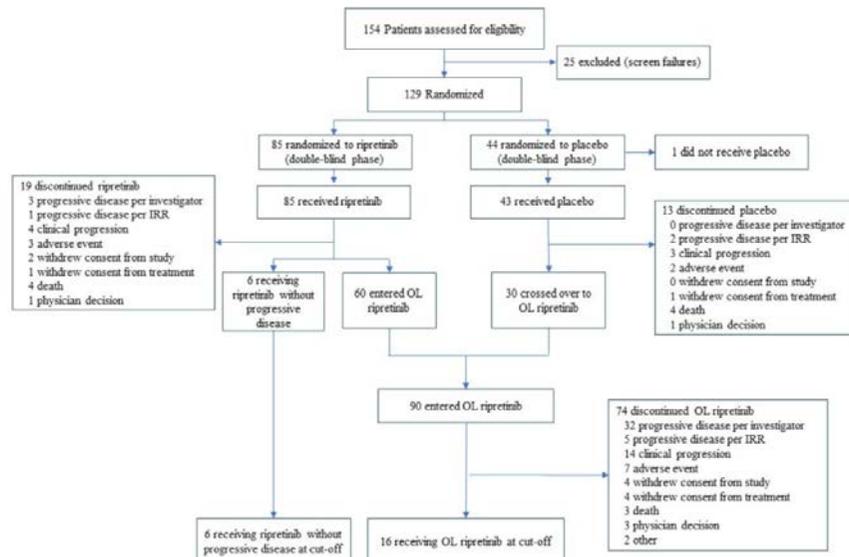


Abbildung 1: Patientenfluss der Studie INVICTUS für die doppelblinde und die Open-Label-Phase (2. Datenschnitt: 10.08.2020) (OL: Open-Label; IRR: Independent Radiologic Review)

Insgesamt befinden sich zum bewertungsrelevanten 2. Datenschnitt (10.08.2020) noch 22 Patienten in der Studie INVICTUS auf Behandlung: Von den ursprünglich auf Ripretinib randomisierten Patienten befinden sich 6 Patienten in der doppelblinden Phase und

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>9 Patienten in der Open-Label-Phase. Von diesen erhalten 2 Patienten Ripretinib in der Ursprungsdosierung von 150 mg einmal täglich und 7 Patienten die eskalierte Dosis von 150 mg zweimal täglich. Alle in der Studie verbliebenen 7 Patienten, die ursprünglich auf Placebo randomisiert wurden, befinden sich in der Open-Label-Phase. Von diesen erhalten 3 Patienten Ripretinib 150 mg einmal täglich und 4 Patienten Ripretinib 150 mg zweimal täglich.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die dargestellten Punkte dienen der Vervollständigung der für die Nutzenbewertung vorliegenden Informationen und unterstreichen die hohe Qualität der Studie INVICTUS bezüglich des Studiendesigns, der Randomisierung und Erhebung der Daten für die Analyse. Insgesamt ergibt sich kein Hinweis auf ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Auf Endpunktebene findet sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein hohes Verzerrungspotenzial zuungunsten von Ripretinib. Die in dieser Stellungnahme nachgereichten Ergebnisse bekräftigen die im Dossier eingereichten Vorteile von Ripretinib ohne Einschränkungen in der Sicherheit. Im Gegenteil finden sich auch in den Sicherheitsanalysen analog dem Gesamtüberleben und der Morbidität durchgängig statistisch signifikante und relevante Vorteile für Ripretinib.</p>	<p><u>Aussagekraft der Nachweise</u></p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen der aktuell noch laufenden, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie INVICTUS.</p> <p>Auf Studienebene ist für die doppelblinde Phase grundsätzlich von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.</p> <p>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:</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.</p>

Literaturverzeichnis

1. Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V. 2021. Fachinformation QINLOCK 50 mg Tabletten. Stand: November 2021.
2. Aubin, F. & Blanke, C. D. 2011. Metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*, 67 Suppl 1, S9-14.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG) & Deutschen Krebshilfe e. V. 2021. S3-Leitlinie Adulte Weichgewebesarkome (Version 1.0 - September 2021) [Online]. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Adulte_Weichgewebesarkome/LL_Weichgewebesarkome_Langversion_1.0.pdf [Zugriff am 16.11.2021].
4. European Medicines Agency (EMA) 2018. Public summary of opinion on orphan designation: 1-[4-Bromo-5-[1-ethyl-7-(methylamino)-2-oxo-1,2-dihydro-1,6-naphthyridin-3-yl]-2-fluorophenyl]-3-phenylurea for the treatment of gastrointestinal stromal tumours. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/17/1936-public-summary-opinion-orphan-designation-1-4-bromo-5-1-ethyl-7-methylamino-2-oxo-12-dihydro-16_en.pdf.
5. Stamatakis, M., Douzinas, E., Stefanaki, C., Safioleas, P., Polyzou, E., Levidou, G. & Safioleas, M. 2009. Gastrointestinal stromal tumor. *World J Surg Oncol*, 7, 61.
6. Casali, P. G., Blay, J. Y., Abecassis, N., Bajpai, J., Bauer, S., Biagini, R., Bielack, S., Bonvalot, S., Boukovinas, I., Bovee, J., Boye, K., Brodowicz, T., Buonadonna, A., De Alava, E., Dei Tos, A. P., Del Muro, X. G., Dufresne, A., Eriksson, M., Fedenko, A., Ferraresi, V., Ferrari, A., Frezza, A. M., Gasperoni, S., Gelderblom, H., Guin, F., Grignani, G., Haas, R., Hassan, A. B., Hindi, N., Hohenberger, P., Joensuu, H., Jones, R. L., Jungels, C., Jutte, P., Kasper, B., Kawai, A., Kopeckova, K., Krakorova, D. A., Le Cesne, A., Le Grange, F., Legius, E., Leithner, A., Lopez-Pousa, A., Martin-Broto, J., Merimsky, O., Messiou, C., Miah, A. B., Mir, O., Montemurro, M., Morosi, C., Palmerini, E., Pantaleo, M. A., Piana, R., Piperno-Neumann, S., Reichardt, P., Rutkowski, P., Safwat, A. A., Sangalli, C., Sbaraglia, M., Scheipl, S., Schoffski, P., Sleijfer, S., Strauss, D., Strauss, S. J., Hall, K. S., Trama, A., Unk, M., van de Sande, M. A. J., van der Graaf, W. T. A., van Houdt, W. J., Frebourg, T., Gronchi, A., Stacchiotti, S., Esmo Guidelines Committee, E. & clinicalguidelines@esmo.org, G. E. a. 2021. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*.
7. von Mehren, M. & Joensuu, H. 2018. Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Clin Oncol*, 36, 136-43.
8. Patel, S. R. & Reichardt, P. 2021. An updated review of the treatment landscape for advanced gastrointestinal stromal tumors. *Cancer*, 127, 2187-95.
9. National Comprehensive Cancer Network 2020. Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs) Version 1.2021 - October 30, 2020 [Online]. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gist.pdf [Zugriff am 08.12.2021].
10. Smith, B. D., Kaufman, M. D., Lu, W. P., Gupta, A., Leary, C. B., Wise, S. C., Rutkowski, T. J., Ahn, Y. M., Al-Ani, G., Bulfer, S. L., Caldwell, T. M., Chun, L., Ensinger, C. L., Hood, M.

- M., McKinley, A., Patt, W. C., Ruiz-Soto, R., Su, Y., Telikepalli, H., Town, A., Turner, B. A., Vogeti, L., Vogeti, S., Yates, K., Janku, F., Abdul Razak, A. R., Rosen, O., Heinrich, M. C. & Flynn, D. L. 2019. Ripretinib (DCC-2618) Is a Switch Control Kinase Inhibitor of a Broad Spectrum of Oncogenic and Drug-Resistant KIT and PDGFRA Variants. *Cancer Cell*, 35, 738-51 e9.
11. Grunewald, S., Klug, L. R., Muhlenberg, T., Lategahn, J., Falkenhorst, J., Town, A., Ehrt, C., Wardelmann, E., Hartmann, W., Schildhaus, H. U., Treckmann, J., Fletcher, J. A., Jung, S., Czodrowski, P., Miller, S., Schmidt-Kittler, O., Rauh, D., Heinrich, M. C. & Bauer, S. 2021. Resistance to Avapritinib in PDGFRA-Driven GIST Is Caused by Secondary Mutations in the PDGFRA Kinase Domain. *Cancer Discov*, 11, 108-25.
 12. European Medicines Agency (EMA) 2021. Qinlock (Ripretinib): European public assessment report EMEA/H/C/005614/0000.

5.2 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (AIO), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Datum	22. April 2022
Stellungnahme zu	Ripretinib (Qinlock®)
Stellungnahme von	AIO, DGHO, DGVS

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Ripretinib (Qinlock®) ist das dritte Verfahren zu einem neuen Arzneimittel bei gastrointestinalen Stromatumoren (GIST). Ripretinib ist zugelassen zur Therapie von Patient*innen mit fortgeschrittenen GIST, gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben. Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde der Bericht vom G-BA erstellt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><i>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</i></p> <table border="1" data-bbox="165 932 1370 1222"> <thead> <tr> <th></th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>-</td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	-	erheblich	Hinweis	-	-	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA															
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit														
-	-	erheblich	Hinweis	-	-														

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Viele Patient*innen mit fortgeschrittenen, gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) sind auch im Progress nach ≥ 3 Vortherapien mit Kinase-Inhibitoren in gutem Allgemeinzustand. Hier besteht ein ungedeckter medizinischer Bedarf. Für die Evaluation neuer Arzneimittel ist eine Placebo-kontrollierte Studie auf der Basis von Best Supportive Care angemessen. • Ripretinib ist ein sogenannter Switch-Control-TKI mit einem dualen Wirkmechanismus. Ripretinib inhibiert den KIT- und auch den PDGFRA-Kinase-Signalübertragungsweg. • Basis der frühen Nutzenbewertung von Ripretinib ist die INVICTUS Studie, eine internationale, randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Ripretinib vs Placebo. Die Randomisierung erfolgt 2:1 zugunsten des Verum-Arms. • Ripretinib führte zu einer statistisch hoch signifikanten Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens und der medianen Gesamtüberlebenszeit sowie der Überlebensrate nach 24 Monaten. Die Ansprechrate ist mit ca. 10 % vs. 0% bemerkenswert, jedoch knapp nicht signifikant erhöht. • Die Rate schwerer Nebenwirkungen im Grad 3/4 ist niedrig. <p>Für Patient*innen mit progredientem GIST nach Vortherapie mit mindestens 3 Kinase-Hemmern ist Ripretinib jetzt die Therapie der Wahl.</p>	
<p>2. Einleitung</p>	<p>Die weiteren einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gastrointestinale Stromatumoren sind mesenchymalen Ursprungs und gehören zu den seltenen malignen Tumoren. Männer und Frauen sind etwas gleich häufig betroffen, das mediane Erkrankungsalter liegt bei 65-70 Jahren. Die häufigsten Primärlokalisationen liegen im Bereich des Magens und des Dünndarms [1].</p> <p>Bei lokalisierten, resektablen GIST ist eine Resektion die primäre Therapie der Wahl. Bei Tumoren mit einem hohen Rezidivrisiko ist eine adjuvante Therapie mit Imatinib indiziert. Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren sowie Patient*innen mit metastasierter Erkrankung ist eine medikamentöse Tumorthherapie Mittel der Wahl. Hierfür stehen bei Imatinib-sensiblen Tumoren in der Erstlinientherapie Imatinib, in der Zweitlinientherapie Sunitinib und in der Drittlinientherapie Regorafenib als zugelassene Substanzen zur Verfügung [2].</p> <p>Die Mehrzahl von GIST-Tumoren weisen aktivierende Mutationen des KIT-Rezeptors [3], ein kleinerer Teil weist Mutationen im PDGFRA auf [4]. Bei etwa 10% der Fälle lassen sich weder KIT noch PDGFRA Mutationen nachweisen [5].</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die zielgerichtete Hemmung von KIT und PDGFRA durch Imatinib gilt als einer der ersten großen Durchbrüche in der personalisierten Tumorthherapie [6, 7]. Langanhaltende Remissionen oder Krankheitsstabilisierungen lassen sich bei der großen Mehrzahl der Patient*innen erreichen [8, 9]. Die mediane Überlebenszeit gegenüber historischen Kontrollen konnte seit Zulassung von Imatinib mehr als verdreifacht werden [9]. Bei 10% aller Patient*innen, die in der Zulassungsstudie mit Imatinib behandelt wurden, ist auch nach einer Nachbeobachtungszeit von mehr als 10 Jahren keine Progression zu beobachten [10]. Alle</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>anderen Patient*innen haben im Verlauf eine Resistenz entwickelt, die meist auf die Selektion bzw. Bildung von Tumorklonen zurückzuführen ist, die sekundäre Mutationen im Bereich der ATP-Bindungsdomäne oder der Aktivierungsschleife von KIT tragen [11]. Eine verbesserte Wirkung gegen diese Resistenz-Mutationen war die Rationale zur klinischen Testung weiterer KIT-Inhibitoren, Sunitinib und Regorafenib, die später als Zweit- und Dritt-Linientherapie für GIST zugelassen wurden [12, 13].</p> <p>Eine Behandlungslücke bestand bei Patient*innen mit Nachweis einer D842V-Mutation im <i>PDGFRA</i>-Gen. Diese wurde im September 2020 durch die Zulassung von Avapritinib auf der Basis einer nicht-randomisierten Studie geschlossen [14].</p> <p>Herausforderung ist jetzt die Behandlung von Patient*innen mit Progress nach Therapie mit verschiedenen Tyrosinkinase-Inhibitoren. Viele dieser Patient*innen sind weiterhin in gutem Allgemeinzustand und therapiefähig. Medikamentöse Optionen sind eine Wiederholung der Therapie mit Imatinib [15] oder die Gabe von Pazopanib [16]. Beide Strategien führen gegenüber Best Supportive Care zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Allerdings sind letztere Daten aufgrund Crossover nur eingeschränkt bewertbar. Pazopanib ist in dieser Indikation nicht zugelassen.</p> <p>Ripretinib ist ein sogenannter Switch-Control-TKI mit einem dualen Wirkmechanismus. Es stabilisiert die Kinase in einer inaktiven Konformation und inhibiert damit den KIT- und auch den PDGFRA-Kinase-Signalübertragungsweg. Ripretinib wird oral appliziert. Ergebnisse randomisierter, klinischer Studien mit Ripretinib bei Patient*innen mit fortgeschrittenem GIST sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p>	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
<p>Tabelle 2: Ripretinib bei Patient*innen mit fortgeschrittenem GIST</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Patient*innen</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ³ HR⁴</th> <th>ÜLR⁵ HR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>INVICTUS [17, Dossier]</td> <td>GIST⁶, nach Therapie mit ≥ 3 TKI, darunter Imatinib</td> <td>Placebo</td> <td>Ripretinib</td> <td>129 (2:1)</td> <td>0 vs 11,8⁶</td> <td>4,1 vs 27,6 0,164⁷ p < 0,0001</td> <td>27,4 vs 79,1 0,414 p = 0,0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N - Anzahl Patient*innen; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreies Überleben oder TTP - Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁵ ÜLR - Gesamtüberleben, in Wochen; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie;</p> <p>Ripretinib wird oral appliziert. Aufgrund der vorliegenden Daten wurde es im Mai 2020 von der FDA und im November 2021 von der EMA zugelassen.</p>								Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ HR ⁴	ÜLR ⁵ HR	INVICTUS [17, Dossier]	GIST ⁶ , nach Therapie mit ≥ 3 TKI, darunter Imatinib	Placebo	Ripretinib	129 (2:1)	0 vs 11,8 ⁶	4,1 vs 27,6 0,164 ⁷ p < 0,0001	27,4 vs 79,1 0,414 p = 0,0001
Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ HR ⁴	ÜLR ⁵ HR																
INVICTUS [17, Dossier]	GIST ⁶ , nach Therapie mit ≥ 3 TKI, darunter Imatinib	Placebo	Ripretinib	129 (2:1)	0 vs 11,8 ⁶	4,1 vs 27,6 0,164 ⁷ p < 0,0001	27,4 vs 79,1 0,414 p = 0,0001																

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Ripretinib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Entsprechend dem Status von Ripretinib als Arzneimittel für seltene Erkrankungen wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Standard bei diesen Patient*innen ist Best supportive Care.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die INVICTUS Studie, eine internationale, randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Ripretinib versus Best Supportive Care. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Ripretinib-Arms. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Letzter Datenschnitt war der 15. Januar 2021.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [17].</p>	<p>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.</p> <p>Eingeschlossen wurden Erwachsene mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die mindestens drei Kinase-Hemmer (Imatinib, Sunitinib und Regorafenib) erhalten haben.</p> <p>Insgesamt 129 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 2:1 in die beiden Behandlungsarme</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>randomisiert (Prüfarm: N = 85, Kontrollarm: N = 44). Es erfolgte eine Stratifizierung nach Anzahl vorheriger Therapien (3 vs. ≥ 4) sowie Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS; 0 vs. 1 oder 2).</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Patient*innen-relevante Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patientinnen und Patient*innen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem GIST. Er war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Hier zeigt sich eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,414; Median 51,7 Wochen). Der Effekt von Ripretinib ist nachhaltig. Nach 2 Jahren ist die Überlebensrate im Ripretinib-Arm etwa doppelt so hoch wie im Kontrollarm.</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben ist in der Studie INVICTUS als Zeit zwischen Randomisierung und Tod jeglicher Ursache definiert.</p> <p>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.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ripretinib gegenüber Placebo.</p> <p>Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine sehr deutliche Verbesserung gewertet.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Ripretinib führte zu einer hoch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,164; Median 23,5 Wochen).</p>	<p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>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.</p> <p>Unter Ripretinib ist das PFS im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant verlängert.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Die Remissionsrate lag im Kontrollarm bei 0, im Ripretinib bei 11,8%. Komplette Remissionen wurden nicht erzielt.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden mittels der validierten Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EQ-5D-5L VAS erhoben. Der EQ-5D-5L VAS zeigte eine Verbesserung des Gesundheitsstatus im Ripretinib-Arm (+3,7), während dieser sich im Placebo-Arm verschlechterte (-8,9). In den Fragebögen des EORTC-QLQ-C30 fanden sich bei den Ripretinib-Patient*innen Verbesserungen in der körperlichen und in der Rollenfunktion.</p>	<p>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.</p> <p>Für die Lebensqualität zeigen sich deutliche Vorteile in den Endpunkten körperliche Funktion und Rollenfunktion.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Die häufigsten Nebenwirkungen waren Alopezie, Myalgie, Übelkeit, Fatigue, palmoplantare Dysästhesie (Hand-Fuß-Syndrom) und Diarrhoe. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 waren Anstieg der Lipase (5%), Hypertonie (4%), Fatigue (2%) und Hypophosphatämie (2%). Bei 6% der Patient*innen im Ripretinib-Arm wurde die Dosis aufgrund von Nebenwirkungen reduziert, bei 5% abgebrochen.</p>	<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Ausmaß des Zusatznutzens ist vor diesem Hintergrund nicht möglich.
	<p>4. 4. Bericht des G-BA</p> <p>Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Er enthält keinen Vorschlag zur Festlegung des Zusatznutzens.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patient*innen-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Ripretinib 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 [18, 19].</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ESMO-MCBS v1.1 für Ripretinib: 3</p> <p>Die relativ niedrige Bewertung ist vor allem durch die Methodik bedingt. Sie gibt der Ansprechrate bei Therapie mit nicht-kurativem Anspruch einen eigenen Wert. Bei Ripretinib war die Ansprechrate nicht signifikant erhöht.</p>	
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>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 auf, pathophysiologisch relevant ist auch die Aktivierung des PDGFRA.</p> <p>Bei Patient*innen mit fortgeschrittenem GIST nach systemischer Vortherapie mit mindestens 3 Kinase-Inhibitoren besteht ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf. Ripretinib ist aufgrund seines neuen, dualen Wirkmechanismus imstande, sowohl die Aktivierung des KIT- als auch des PDGFRA-Signalübertragungswegs zu hemmen. Im Kontext der Zulassungsstudie sind zu diskutieren:</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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 therapierelevanten Nutzens im Anwendungsgebiet festgestellt wird, insbesondere vor dem Hintergrund der fortgeschrittenen Therapielinie und der damit</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine ZVT wurde aufgrund des Orphan-Drug-Status nicht festgelegt. In der Studie wurde Placebo im Kontrollarm eingesetzt. Allerdings stehen mit der Imatinib-Retherapie und mit Pazopanib zwei Kinase-Inhibitoren zur Verfügung, die zu einer Steigerung der Remissionsraten und des progressionsfreien Überlebens führen können [14, 15]. Da beide Arzneimittel formal in dieser Indikation nicht zugelassen sind, ist eine Placebo-kontrollierte Studie angemessen und dem Zulassungsstatus entsprechend.</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <p>Ripretinib ist hochwirksam in Bezug auf die Endpunkte progressionsfreies Überleben und Gesamtüberlebenszeit. Ein Hazard Ratio <0,2 beim PFS und <0,5 beim OS ist eine Rarität in der Onkologie. Die Ansprechrate wird durch Ripretinib nicht signifikant gesteigert. Allerdings spielt die Höhe der Ansprechrate in der Therapie von Patient:innen mit intensiv vorbehandeltem, fortgeschrittenem GIST klinisch keine wesentliche Rolle. Hier steht zweifelsfrei die z. T. langanhaltende Krankheitskontrolle ganz im Vordergrund. Dennoch ist die Ansprechrate von über 10%, auch im Vergleich zu den geringeren Ansprechraten der zugelassenen Zweit- und Drittlinientherapien, bemerkenswert. Von großer Bedeutung sind auch die</p>	<p>verbundenen ungünstigen Prognose der Patientinnen und Patienten.</p> <p>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.</p> <p>Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird als Anhaltspunkt eingestuft.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Daten zum Patient-Reported-Outcome. Die „Schere“ zwischen der Lebensqualität im Ripretinib- und dem Kontrollarm geht zunehmend auseinander. Die Lebensqualität wird also durch die gute Wirksamkeit verbessert, ohne durch ausgeprägte Nebenwirkungen wieder kompromittiert zu werden.</p> <p>Für Patient*innen mit progredientem GIST nach Vortherapie mit mindestens 3 Kinase-Hemmern ist Ripretinib jetzt die Therapie der Wahl. Eine Alternative steht nicht zur Verfügung.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gastrointestinale Stromatumore. Onkopedia Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status, April 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/gastrointestinale-stromatumoren-gist/@@guideline/html/index.html>
2. Falkenhorst, J., Hamacher, R. & Bauer, S. New therapeutic agents in gastrointestinal stromal tumours. *Curr Opin Oncol* 31, 322-328 (2019). DOI: [10.1097/CCO.0000000000000549](https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000549)
3. 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](https://doi.org/10.1126/science.279.5350.577)
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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000303)
6. Verweij, J., Judson, I. & van Oosterom, A. STI571: a magic bullet? *Eur. J. Cancer* 37, 1816-1819 (2001). DOI: [10.1016/s0959-8049\(01\)00237-4](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(01)00237-4)
7. Demetri, G.D., *et al.* Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N. Engl. J. Med* 347, 472-480 (2002). DOI: [10.1056/NEJMoa020461](https://doi.org/10.1056/NEJMoa020461)
8. Verweij, J., *et al.* Early efficacy comparison of two doses of imatinib for the treatment of advanced gastro-intestinal stromal tumors (GIST): Interim results of a randomized phase III trial from the EORTC-STBSG, ISG and AGITG. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22, 3272-3272 (2003).
9. Blanke, C.D., *et al.* Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J. Clin. Oncol* 26, 626-632 (2008). DOI: [10.1200/JCO.2007.13.4452](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.4452)
10. Blanke, C.D., *et al.* Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J. Clin. Oncol* 26, 620-625 (2008). DOI: [10.1200/JCO.2007.13.4403](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.4403)
11. Heinrich, M.C., *et al.* Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 24, 4764-4774 (2006). DOI: [10.1200/JCO.2006.06.2265](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.2265)
12. Demetri, G.D., *et al.* Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 368, 1329-1338 (2006). DOI: [10.1016/S0140-6736\(06\)69446-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69446-4)
13. Demetri, G.D., *et al.* Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal

- stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 381, 295-302 (2013). DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)61857-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61857-1)
14. Kang Y-K, Ryu M-H, Yoo C et al.: Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:1175–1182 (2013). DOI:[10.1016/S1470-2045\(13\)70453-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70453-4)
 15. 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](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30269-2)
 16. Mir O, Cropet C, Toulmonde M et al.: Pazopanib plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to imatinib and sunitinib (PAZOGIST): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17:632–641 (2016). DOI:[10.1016/S1470-2045\(16\)00075-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00075-9)
 17. Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, et al.. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 21: 923–934 (2020). DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30168-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30168-6)
 18. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
 19. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

5.3 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	19.04.2022
Stellungnahme zu	Ripretinib/ Qinlock®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) sieht in seiner Nutzenbewertung zu Ripretinib die Responderschwelle für das Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 von 10 Punkten als geeignet an.</p> <p>Dabei heißt es konkret in der Nutzenbewertung von Ripretinib:</p> <p>„Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptome bei Krebspatientinnen und -patienten. Eine Responderschwelle von 10 Punkten wird als adäquat angesehen.“</p> <p>MSD begrüßt die Einschätzung des G-BAs. Es empfiehlt sich eine indikations- und studienspezifische Abwägung der Erhebungsinstrumente und der verwendeten Relevanzschwellen. Bereits in der Praxis etablierte und validierte Schwellenwerte zur Beurteilung einer klinischen Relevanz, welche zudem in verschiedenen Nutzenbewertungsverfahren bereits akzeptiert worden sind, sollten beibehalten werden.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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 ≥ 10 Punkte bzw. 15 % der Skalenspannweite für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung vor.</p> <p>Bei der erhobenen Symptomatik zeigen sich weder Vor- noch Nachteile für Ripretinib gegenüber Placebo.</p> <p>Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt in der Studie INVICTUS anhand der Funktionsskalen 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 ≥ 10 Punkte bzw. 15 % der Skalenspannweite für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung vor.</p> <p>Für die Lebensqualität zeigen sich deutliche Vorteile in den Endpunkten körperliche Funktion und Rollenfunktion.</p>

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme des Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	21. April 2022
Stellungnahme zu	Ripretinib / Qinlock
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einordnung in den therapeutischen Kontext</p> <p>Der Wirkstoff Ripretinib ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben.</p> <p>Die GIST im fortgeschrittenen Stadium sind eine sehr seltene, schwerwiegende und lebensbedrohliche Erkrankung. Die GIST sprechen nicht auf konventionelle Chemotherapien oder Radiotherapie an. Etabliert für fortgeschrittene GIST ist der sequenzielle Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI). Bei der Behandlung mit TKI treten Sekundärmutationen auf. Diese führen zu Resistenzen gegenüber der bestehenden Therapie. Für diese Fälle steht nun mit Ripretinib eine zugelassene medikamentöse Behandlungsoption bei fortgeschrittenen GIST ab der Viertlinie zur Verfügung, die Vorteile beim Gesamtüberleben gezeigt hat.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Einfluss Cross-Over auf Gesamtüberleben</p> <p>In der Dossierbewertung wird auf Seite 57 ausgeführt:</p> <p><i>„In der Studie INVICTUS zeigte sich bei hohem Verzerrungspotential ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben von Ripretinib im Vergleich zu Placebo. Maßgeblich für das hohe Verzerrungspotential ist, dass Patienten und Patientinnen im Placebo-Arm nach einer Krankheitsprogression die Möglichkeit hatten in den Ripretinib-Arm zu wechseln, daher ist der Effekt von Ripretinib auf das Gesamtüberleben verzerrt.“</i></p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben ist in der Studie INVICTUS als Zeit zwischen Randomisierung und Tod jeglicher Ursache definiert.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Zulassungsstudie INVICTUS vergleicht randomisiert kontrolliert die Anwendung von Ripretinib in Kombination mit Best Supportive Care (BSC) mit Placebo (ebenfalls in Kombination mit BSC). Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wiesen ein fortgeschrittenes GIST auf. Sie hatten bereits (entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet) mindestens drei Vortherapien mit anderen TKI erhalten. Bis zu einer Krankheitsprogression verlief die Studie doppelt verblindet. Nach Progression gab es für Patienten beider Behandlungsgruppen die Möglichkeiten, entweder aus der Studie auszusteigen oder weiterhin Ripretinib zu erhalten. Ursprünglich auf Placebo randomisierte Patienten konnten somit nach Progression auf eine aktive Therapie mit Ripretinib wechseln („Cross-Over“). Dieses Cross-Over und die Auswertung der Patienten entsprechend Ihrer ursprünglichen Randomisierungsgruppe für auch nach der doppelblinden Phase erhobene Endpunkte wie dem Gesamtüberleben führt zu einer Verzerrung zuungunsten von Ripretinib. Dennoch zeigt sich im Gesamtüberleben ein Vorteil für Ripretinib als statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens.</p> <p>Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind daher im Kontext der Zusatznutzenbewertung ohne Einschränkungen anzuerkennen.</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ripretinib gegenüber Placebo.</p> <p>Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine sehr deutliche Verbesserung gewertet.</p> <p><u>Aussagesicherheit</u></p> <p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.5 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	22.04.2022
Stellungnahme zu	Ripretinib (Qinlock)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. April 2022 eine Nutzenbewertung zu Ripretinib (Qinlock) von Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V. veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Ripretinib ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben.</p> <p>Die Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle basiert auf einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie. In einer zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse sieht die Geschäftsstelle Vorteile beim Gesamtüberleben sowie schweren Nebenwirkungen. Der Zusatznutzen für das Orphan Drug gilt durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Aussagen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte wie PFS oder Gesamtansprechen nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss der Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa patientenrelevant und sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> <p>Generell ist zudem zu kritisieren, dass die Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>Unter Ripretinib ist das PFS im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant verlängert.</p> <p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses**

hier: Ripretinib

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 09. Mai 2022

von 10:00 Uhr bis 10:46 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B. V.**

Frau Dr. Beckert

Frau Dr. Pars

Frau Sonja Loske

Herr Dr. Schwenke

Angemeldeter Teilnehmender für die **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO):**

Herr Dr. Reichardt

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Bauer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Luzak

Frau Seypt

Angemeldete Teilnehmende für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken

Frau Dr. Friedmann

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es ist Montag, Anhörungstag. Wir beginnen mit Ripretinib zur Behandlung fortgeschrittener gastrointestinaler Stromatumoren. Wir haben es hier mit einer Markteinführung zu tun, die im Rahmen des § 35 a bewertet wird. Zudem handelt es sich um ein Orphan. Basis der heutigen Anhörung ist das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. April 2022, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, als weitere pharmazeutische Unternehmen MSD Sharp & Dohme, dann gibt es eine gemeinsame Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistischer Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und eine Stellungnahme des BPI und des vfa.

Ich muss zunächst routinemäßig die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, Deciphera Pharmaceuticals, müssten zugeschaltet sein Frau Dr. Beckert, Frau Dr. Pars, Frau Loske und Herr Dr. Schwenke, für die Arbeitsgemeinschaft Internistischer Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft Herr Dr. Reichardt, für die DGHO Herr Professor Bauer – er fehlt, Fragezeichen –, für MSD Frau Luzak und Frau Seypt – sie fehlt auch –, für den BPI Herr Wilken und Frau Friedmann sowie für den vfa Herr Rasch. – Ist sonst noch jemand dabei, der nicht aufgerufen worden ist? – Frau Seypt haben wir jetzt. Frau Seypt, hören Sie uns? – Wir sehen Sie, dann ist sie damit anwesend. Wir müssen nur schauen, ob Herr Bauer noch kommt.

Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung einzugehen, und danach würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pU? – Bitte schön, Frau Dr. Beckert, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Beckert (Deciphera Pharmaceuticals): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank zum einen für die freundliche Begrüßung und Ihre einleitenden Worte. Zu Beginn möchte ich mein Team, das sich schon kurz mit „anwesend“ vorgestellt hat, noch einmal vorstellen. Herr Dr. Carsten Schwenke wird in gewohnter Manier Fragen zu methodischen und statistischen Aspekten beantworten, Frau Sonja Loske hat die Entwicklung des Dossiers bei Deciphera geleitet und aus der Medizin Frau Dr. Melanie Pars von Deciphera. Mein Name ist Ulrike Beckert, und ich vertrete heute Deciphera in meiner Funktion als Direktorin für Market Access.

In der heutigen Anhörung haben wir es, wie eben von Herrn Professor Hecken erwähnt, mit dem Arzneimittel QINLOCK zu tun, einem Orphan Drug mit dem Wirkstoff Ripretinib. Ripretinib ist die erste zugelassene Therapieoption ab der Viertlinie bei fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren, kurz GIST genannt. Fortgeschrittene GIST sind schwerwiegende und lebensbedrohliche Erkrankungen, die mit großen Einschränkungen für die Patienten verbunden sind, insbesondere in späteren Stadien der Erkrankung mit belastenden Symptomen und negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität.

Eine große Herausforderung in der Behandlung der fortgeschrittenen GIST stellt die Entwicklung von Sekundärmutationen unter Tyrosinkinaseinhibitor-Therapie dar, die zu Resistenzen gegenüber den bestehenden Therapien führen. Somit ist die therapeutische Wirksamkeit dieser Substanzen limitiert und der Bedarf an Therapien, diese Resistenzen zu überwinden, hoch. Vor der Zulassung von Ripretinib standen für die Viertlinientherapie keine zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung. Ohne adäquate Therapie verschlechtert sich der Gesundheitszustand bei Patienten mit fortgeschrittenem GIST rapide. Das bedeutet, dass es

nach Versagen der Drittlinie ohne weitere Behandlung zu einer schnellen Progression der Erkrankung und einem zeitnahen Versterben der Patienten kommt; für die Patienten eine nachvollziehbar sehr belastende Situation. Durch die Zulassung von Ripretinib wird somit eine gravierende Versorgungslücke in der Indikation der fortgeschrittenen GIST adressiert. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ripretinib wurde in der interventionellen doppelblinden kontrollierten Phase-III-Studie INVICTUS belegt. Ripretinib zeigte deutliche Vorteile über alle Endpunktkategorien hinweg:

Erstens statistische signifikante Vorteile im Gesamtüberleben mit einer Hazard Ratio von 0,42, einer der besten Hazard Ratios in der Onkologie seit Einführung der Nutzenbewertung, zweitens Morbiditätsvorteile auf einer Bandbreite von Endpunkten, drittens Lebensqualitätsvorteile von beträchtlichem Ausmaß, erhoben mit etablierten, vom G-BA als patientenrelevant anerkannten Fragebögen, sowie viertens beträchtliche Vorteile im Sicherheitsprofil – ein beachtliches Produktprofil für ein Orphan Drug im Bereich der Onkologie in einer so späten Therapielinie – und das trotz Seltenheit der Erkrankung und Einhergehen kleiner Patientenpopulation auf Basis einer qualitativ hochwertigen RCT.

Im Folgenden würde ich gern auf zwei der aufgezählten Aspekte noch einmal genauer eingehen, zum Ersten auf die Vorteile im Gesamtüberleben. Wie bereits erwähnt, liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Ripretinib gegenüber Best Supportive Care mit einer Hazard Ratio von 0,42 vor, die ihresgleichen sucht. Nun wurde in der frühen Nutzenbewertung ein Verzerrungspotenzial durch die Cross-over-Möglichkeit im Rahmen der Studie thematisiert. Wir sind mit Ripretinib in einer Therapiesituation ab der Viertlinie. Die Patienten haben keine Alternative mehr; deshalb war ein Cross over erlaubt. Trotz dieses offensichtlichen Verzerrungspotenzials zuungunsten von Ripretinib zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil. Mögliche Verzerrungen durch ein Cross over stellen daher Vorteile im Gesamtüberleben keinesfalls infrage, wenn überhaupt, bestärken sie diese.

Zum anderen möchte ich gerne auf die Vorteile, die Ripretinib hinsichtlich der Morbidität und Lebensqualität aufweist, eingehen. In der INVICTUS-Studie wurden zwei etablierte Fragebögen erhoben, zum einen der EQ-5D VAS und zum anderen der EORTC QLQ-C30. Wie bereits in der schriftlichen Stellungnahme erläutert, liegt der entsprechende Anteil der in den Analysen berücksichtigten Patienten relativ zur ITT-Population im Bereich um 85 Prozent. Damit sind deutlich mehr als die minimal geforderten 70 Prozent der ITT-Population in die Analyse eingegangen. Deshalb sind die Morbidität und Lebensqualität bewertbar. Die Endpunkte zeigen statistisch signifikante Vorteile von Ripretinib gegenüber Best Supportive Care in einem beträchtlichen bis erheblichen Ausmaß.

Zusammenfassend wird deutlich, dass mit Ripretinib eine hochwirksame Therapiemöglichkeit für eine sehr seltene, tödlich verlaufende Erkrankung vorliegt, für die es zuvor in der Viertlinientherapie keine zugelassene Behandlungsoption gab und Patienten nach der Drittlinientherapie mit einer sehr belastenden Situation, nämlich ihrem zeitnahen Lebensende, konfrontiert waren. Ripretinib zeigt statistisch signifikante Vorteile in allen Endpunktkategorien auf Basis einer qualitativ hochwertigen RCT. Hierdurch wird ein wichtiger therapeutischer Bedarf gedeckt. Dieser Therapiemehrwert begründet aus unserer Sicht einen erheblichen Zusatznutzen für Ripretinib. Die entsprechende Therapierelevanz spiegelt sich schon heute in der Empfehlung von Ripretinib als Therapiestandard ab der Viertlinie und von Fachkreisen anerkannten Leitlinien wider. – Damit möchte ich meine Ausführungen gerne beenden, bedanke mich für Ihr Zuhören, und wir freuen uns auf diese sich nun anschließende Diskussion. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Beckert, für diese Einführung. Ich frage noch einmal: Ist Herr Professor Bauer mittlerweile da? – Nein. Dann geht die Frage an Herrn Reichardt: Wir haben gerade von Frau Beckert gehört, dass die Patienten in der Viertlinie im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits drei oder mehr unterschiedliche TKIs erhalten haben, und mit Ripretinib wird jetzt ein weiterer Tyrosinkinaseinhibitor in die

Therapiekaskade eingeführt. Mich würde interessieren, wie Sie aus der klinischen Praxis in dieser Indikation den Stellenwert dieses neuen TKI sehen, wie hier die Therapiesequenzen aussehen, auch die Therapiesequenzen der anderen Kinaseinhibitoren. Als Zweites würde mich interessieren, wie sich aus Ihrer Sicht die Vorteile von Ripretinib in den schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen gegenüber BSC erklären. Das ist für mich bei der Vorbereitung ein keines Mysterium gewesen, aber vielleicht können Sie uns, Herr Reichardt, dazu zwei, drei Takte sagen. – Sie sind stumm, Herr Reichardt.

Herr Dr. Reichardt (AIO): Entschuldigung. – Vielen Dank, ich kann das gern so aufgreifen. Die Therapie des gastrointestinalen Stromatumors ist vor 20 Jahren mit der Einführung von Imatinib in diese Indikation revolutioniert worden. Im Laufe der Zeit hat sich die Notwendigkeit zur Entwicklung neuer Therapielinien immer mehr herauskristallisiert, 2006 dann als Zweitlinie Sunitinib, 2012 Regorafenib als Drittlinie. Für Patienten, die die Drittlinie erschöpft hatten, gab es bis zur Entwicklung von Ripretinib keine weitere Therapieoption. Es ist eine ganze Reihe von Kinaseinhibitoren in klinischen Studien oder kleinen unkontrollierten Serien untersucht worden. Keine dieser Studien hat ein zulassungsrelevantes Format gehabt, und hier ist auch keine Zulassungsbemühung angestrengt worden.

Vielleicht ist an der Stelle noch wichtig: Die meisten dieser Untersuchungen sind nicht in der jetzt zur Diskussion stehenden Viertlinie durchgeführt worden. Es gibt zum Beispiel eine größere Studie zu Pazopanib, an der wir auch teilgenommen haben, das einen gewissen Stellenwert hat. Das war aber in der Drittlinie, also sozusagen in Konkurrenz zum da etablierten und zugelassenen Regorafenib. Für die hier zur Diskussion stehende Fragestellung der viert- und späteren Therapielinie gibt es keine relevanten Untersuchungen, die ein wirksames Präparat aufgezeigt hätten.

Die Frage der vielen Therapielinien ist ein grundsätzliches Thema. Wir haben es aber – vielleicht für alle, die klinisch mit dem gastrointestinalen Stromatumor nicht so viel Erfahrung haben – mit einer Erkrankung zu tun, bei der die Patienten auch nach intensiver Vorbehandlung in vielen, nicht allen leider, aber in vielen Fällen noch in einem ausreichend guten Allgemeinzustand sind, um einer weiteren Therapielinie zugeführt zu werden. In der Erfahrung der großen Referenzzentren ist der Verlust von Therapielinie zu Therapielinie vergleichsweise gering, in unserer persönlichen Erfahrung wird die überwiegende Mehrzahl der Patienten auch noch eine vierte Therapielinie erreichen, also nicht nach der Zweit- oder Drittlinie in einem nicht mehr therapiefähigen Zustand sein. Dadurch kommt also weiteren Therapielinien eine sehr große Bedeutung zu. Es ist nicht so, wie in vielen anderen onkologischen Indikationen, wo in der Viertlinie nur noch ein verschwindend kleiner Anteil von Patienten überhaupt in einem behandelbaren Allgemeinzustand ist oder eine entsprechende Organfunktion aufweist. Wir haben es hier mit einem Patientenkollektiv zu tun, das eine Therapie noch gut tolerieren kann und einer solchen auch sehr dringend bedarf.

Was wir aus all den Studien in allen Therapielinien gelernt haben, ist, dass beim gastrointestinalen Stromatumor eine unbehandelte Patientengruppe ein extrem rasches Vorschreiten der Erkrankung zeigt. In allen Studien war der Kontrollarm, also Best Supportive Care, in der Zweit-, Dritt- und jetzt auch Viertlinie mit einer progressionsfreien medianen Zeit von ungefähr einem Monat vergesellschaftet. Das liegt an der Frequenz der durchgeführten Untersuchungen. Würde man jetzt 14-tägig Bilder anfertigen, wäre das progressionsfreie Überleben vermutlich nur 14 Tage und nicht vier Wochen. Also, unbehandelt schreitet die Erkrankung sehr rasch voran. Die Patienten sind andererseits in einem Zustand, in dem eine Behandlung gut machbar ist.

Hier kommt jetzt der große Vorteil von Ripretinib zum Tragen: Die Therapie ist hochwirksam, der Wirksamkeitseintritt ist sehr rasch. Wir sehen in der Regel bei den Patienten, die auf die Therapie ansprechen, innerhalb von Tagen bis eine, spätestens zwei Wochen schon einen erheblichen Effekt durch die Besserung des klinischen Befindens, durch die Besserung von Laborveränderungen, sofern diese auf die Krankheitsaktivität zurückgeführt werden konnten.

Hier ist jetzt entscheidend, welche Nebenwirkungen, welche Befindlichkeitsstörungen a) durch die Erkrankung und b) durch die Therapie auftreten. Hier haben wir ein vergleichsweise günstiges Verhältnis: Die Therapie macht durch ihr vergleichbar günstiges Nebenwirkungsprofil ohne schwerste und limitierende Nebenwirkungen keinen sehr negativen Effekt auf die Lebensqualität, wohin die Erkrankung durch den fortgeschrittenen Status – die Patienten haben, wie gesagt, mindestens drei Therapielinien schon hinter sich – in vielen Fällen doch spürbare Beschwerden für die Patienten: ausgedehnte Lebermetastasen, abdominelle Metastasen, Umfang des Bauchumfangs, Aszites etc., also eine Vielzahl von Beschwerden, durchaus auch einmal paraklinische Beschwerden, Entzündungskonstellation, hohe Entzündungswerte, Auslenkungen der Laborwerte, also viele Probleme, die durch die Erkrankung bedingt sind, die mit Eintritt der Therapie sehr rasch besser werden, zumindest bei dem Teil der Patienten, die auf die Therapie ansprechen, ohne dass dieser Effekt durch gravierende Nebenwirkungen konterkariert würde.

Daraus ergibt sich in der Bilanz ein guter Therapieeffekt mit vergleichsweise mäßigen bis geringen Nebenwirkungen, ein positiver Effekt auf die Lebensqualität. Das sehen wir im individuellen Fall, und das ist hier in der Studie durch die Lebensqualitätsabnahme im Kontrollarm sehr sauber methodisch dargestellt worden. Das ist bedingt durch die Zunahme der tumorbedingten Beschwerden und die Lebensqualitätszunahme im Verumarm, das ist bedingt durch Abnahme der tumorbedingten Beschwerden, ohne dass dies durch gravierende Nebenwirkungen konterkariert würde, also in der Bilanz ein günstiger positiver Effekt auf die Lebensqualität, der über die gesamte Therapiedauer anhält. Es nivelliert sich also im Laufe der Zeit nicht. Wir haben es auch nicht wesentlich mit kumulativen Nebenwirkungen zu tun, sondern die Nebenwirkungen treten auf, häufig bereits zu Beginn der Therapie, und nehmen im Verlauf der Therapie nicht relevant zu, sodass der positive Lebensqualitätseffekt bestehen bleibt.

Der Stellenwert in der Therapie in der Fachgemeinde, in der Expertengemeinde ist international unumstritten. In allen Leitlinien, die dahin gehend bereits aktualisiert wurden, ist Ripretinib als Goldstandard in der Viertlinie etabliert. Es gibt hier keine Ausnahme im europäischen oder globalen Kontext. Die Wertigkeit der Therapie ist unumstritten, und die Leitlinien sind hier eindeutig.

Abschließend noch: Sie haben gefragt, ob die bestehende Therapiesequenz möglicherweise dadurch beeinflusst wird. Die Frage ist mit einem klaren Nein zu beantworten. Die Therapiesequenz ist in bislang zwei großen Studien infrage gestellt worden. Beide Studien waren negativ und haben die aktuelle Therapiesequenz dahin gehend noch mal bestätigt. Kurz zur Erinnerung: Es gab eine Studie in der Drittlinie, Regorafenib als Standard im Vergleich zu Avapritinib, das für die seltene D842V-Mutation zugelassen ist. Die Studie sollte Avapritinib in der Drittlinie als dem Regorafenib überlegen etablieren. Die Studie war negativ. Regorafenib hat sich hier als überlegen dem Avapritinib oder jedenfalls nicht im Studiendesignsinne signifikant unterlegen herausgestellt, ist damit also in seiner Wertigkeit in der Drittlinie bestätigt worden.

Eine weitere Studie mit Ripretinib, die heute nicht zur Diskussion steht, war der Versuch, Ripretinib in der Zweitlinie gegenüber Sunitinib zu etablieren. Auch die Studie war im Sinne des Studiendesigns negativ. Ripretinib ist nicht besser als Sunitinib in der Zweitlinie, sodass auch hier eine studienmäßig sauber durchgeführte Bestätigung der aktuellen Zweitlinie durchgeführt wurde, sodass die Therapiesequenz unstrittig Imatinib in der Erstlinie, Sunitinib in der Zweitlinie, Regorafenib in der Drittlinie und jetzt Ripretinib in der Viertlinie darstellt. Ein Abweichen dieser Therapiesequenz wird von den Leitlinien explizit nicht empfohlen und findet in der klinischen Praxis auch nicht statt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Reichardt. – Ich begrüße jetzt auch Herrn Professor Bauer, der mittlerweile zu uns gekommen ist. Herr Bauer, ich weiß nicht, ob Sie die Ausgangsfrage gehört haben. Da waren Sie, glaube ich, noch nicht da. Ich hatte danach

gefragt, ob sich mögliche Veränderungen in den Therapiesequenzen mit Blick darauf, dass jetzt für die vierte Linie ein weiteres TKI zur Verfügung steht, möglicherweise ergeben könnten und wie sich die Vorteile von Ripretinib bei den schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen gegenüber BSC erklären lassen. Dazu hat Herr Reichardt gerade ausgeführt; das haben Sie in Teilen gehört. Gibt es aus Ihrer Sicht anknüpfend an das, was gesagt worden ist, noch Ergänzungen? – Ich höre Sie nicht, Herr Bauer.

Herr Prof. Dr. Bauer (DGHO): Können Sie mich jetzt hören? – Gut. Ich kann das nur umfassend bestätigen. Es gibt wahrscheinlich kaum eine onkologische Erkrankung, bei der die Sequenz so klar ist, also auch keine Abweichung davon. Wir haben innerhalb der Fachgesellschaften hier eine sehr klare Stellungnahme abgegeben. Die INVICTUS-Studie, die die Grundlage für die Zulassung ist, stellt letztendlich ein Krankheitskollektiv dar, das durch diese Vortherapien definiert ist. Es kann durchaus sein, dass der Selektionsdruck durch diese Vortherapien auch für den Erfolg von Ripretinib wichtig ist. Das ist der Grund, warum wir so eindeutig sagen, dass das der Standard in der Viertlinientherapie ist.

Ich kann auch nur sagen: Für uns als Onkologen war es eher überraschend, noch mal zu sehen, wie krank die Patienten letztendlich in der vierten Linie sind. Der Absturz des Gesamtüberlebens, insbesondere bei den Patienten im Placeboarm, die es nicht mehr geschafft haben, einen Cross over zu machen, zeigt, wie fortgeschritten die Erkrankung ist. Herr Reichardt hat eben gesagt, dass viele Leute tumorbedingte Beschwerden haben, und das erklärt wiederum, dass es dann, wenn eine aktive Therapie aufhört, zu einem Tumor-Flare kommen kann. Das erklärt auch, dass die Lebensqualität besser wird, während sie ansonsten abstürzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Bauer. – Dann habe ich noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wir haben in den Studienunterlagen dazu nichts gefunden, was uns weiterhelfen konnte. Können Sie uns vielleicht erläutern, wie BSC in der Studie INVICTUS, die gerade von Herrn Bauer erwähnt wurde, operationalisiert worden ist? Was ist da konkret geschehen? Kann das jemand beantworten? – Bitte schön, Frau Beckert.

Frau Dr. Beckert (Deciphera Pharmaceuticals): Vielen Dank für die Frage. – Best Supportive Care wurde als symptomatische Therapie umgesetzt, das heißt, wie Best Supportive Care auch von der Definition her durchgeführt wird, nämlich symptomorientiert, nicht kausal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Ich sehe, Herr Reichardt hat sich gemeldet.

Herr Dr. Reichardt (AIO): Vielleicht aus klinischer Sicht noch eine kurze Ergänzung: Es gab schon vorab Untersuchungen im Vorfeld der randomisierten Phase-III-Studie, die sehr deutliche Hinweise gegeben haben, dass Ripretinib wohl eine sehr wirksame Substanz darstellt und für die Patienten einen großen therapeutischen Vorteil in Aussicht stellt. Insofern war die Aufklärung der Patienten darauf ausgerichtet, dass die Hälfte durch die Randomisierung gleich die Therapie bekommt, auf die alle Patienten gehofft haben. Die andere Hälfte der Patienten hat in Aussicht gestellt bekommen, dass sie, wenn die Krankheit voranschreitet und sich die Therapie als Placebo herausstellt, im Cross over die Verumtherapie bekommen können.

Best Supportive Care in der Konstellation bedeutet, dass es keine anderweitigen Therapieoptionen gibt. Strahlentherapie, die im Rahmen von Best Supportive Care erlaubt wäre, spielt beim gastrointestinalen Stromatumor keine Rolle. Operative Verfahren, die einen palliativen Charakter hätten, die auch bei Best Supportive Care erlaubt wären, kamen hier auch nicht relevant zum Einsatz, weil es bei der fortgeschrittenen Erkrankung mit in aller Regel sehr ausgedehnter Leber- und Peritonealmetastasierung auch keinen Stellenwert hat. Also, Best Supportive Care war letztendlich rein symptomatisch Schmerztherapie, gegebenenfalls Ernährungsunterstützung etc. und für die Patienten letztendlich das Hoffen auf den möglichst

schnellen Cross over, den – Herr Bauer hat es gerade betont – leider, jetzt aus Behandler-Sicht, nicht alle Patienten mehr erlebt haben. Das ist für uns doch alles etwas unerwartet gekommen. Alle bisher durchgeführten Studien in der Zweit- und Drittlinie haben durch das Cross over noch eine Äquilibration des Gesamtüberlebens erreicht, aber je später die Therapielinie, desto größer ist die Gefahr für die Patienten, dass sie in der Placebophase so schlecht werden, dass ein Cross over nicht mehr möglich ist, und das war hier der Fall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das ist klar. Danke schön. – Dann schaue ich in die Runde. Gibt es Fragen der Bänke, PatV, bitte, oder FB Med? – Frau Frank von der FB Med, bitte. – Frau Frank, Sie müssten das Mikro einschalten.

Frau Frank: Hört man mich jetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Frank: Okay. Entschuldigung. – Ich habe eine Nachfrage zu der visuellen Analogskala des EQ-5D und dem EORTC QLQ-C30. Sie haben uns mit der Stellungnahme stratifizierte Responderanalysen für die beiden Instrumente über die gesamte Studiendauer nachgereicht; wir bedanken uns dafür schon mal. Aber für eine abschließende Bewertung der Analysen fehlen uns dann doch noch Angaben zu den Rücklaufquoten zu jedem einzelnen Erhebungszeitpunkt für beide Behandlungsarme über die gesamte Studiendauer und bezogen auf die ITT-Population. Ebenfalls fehlen uns Angaben zum Anteil an den Personen, die in den jeweiligen Analysen zensiert wurden. Da wollte ich fragen, ob Sie uns diese Informationen bitte nachreichen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Deciphera Pharmaceuticals): Was wir nachgeliefert haben, sind genau die Analysen für den gesamten Studienzeitraum. Wir können selbstverständlich die Rücklaufquoten pro Zeitpunkt nachliefern. Wichtiger ist bei diesen Ereigniszeitanalysen allerdings der Anteil der Patienten der ITT-Population, die in die Analyse eingehen. Das ist das Besondere und das andere zu chronischen Erkrankungen, dass man hier einen Baselinewert braucht und mindestens einen Folgewert, dann gehen die Patienten in die Analyse ein. Wir haben die Analyse, also den Anteil Patienten, die in die Analyse eingehen, in der Stellungnahme nachgereicht. Das sind knapp 85 Prozent in beiden Gruppen, das heißt auch sehr balanciert. Da wäre die Frage, aber das schreiben Sie bestimmt auch in der E-Mail, was genau Sie da brauchen. Aber wenn ich es richtig verstanden habe, brauchen Sie den Anteil für den gesamten Zeitraum, und der liegt bei knapp 85 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Frank.

Frau Frank: Genau, wichtig wäre für jeden Erhebungszeitpunkt, dass wir das wissen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Alles klar, Herr Schwenke. – Weitere Fragen, bitte. – Herr Sievers vom GKV-Spitzenverband, bitte.

Herr Sievers: Hallo in die Runde! Ich hätte einige Fragen. Zuerst an die Kliniker die Frage, welchen prognostischen Stellenwert die Histologie und die Primärlokalisierung bzw. die Tumorgroße hier in der Erkrankung spielen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bauer hat sich gemeldet. Bitte schön, Herr Professor Bauer.

Herr Prof. Dr. Bauer (DGHO): Wie ist das? Die Frage bezieht sich auf die vierte Linie oder generell, also auf die jetzt zu diskutierende Indikation?

Herr Sievers: Genau, richtig.

Herr Prof. Dr. Bauer (DGHO): Okay. In der vierten Linie spielt die Histologie eigentlich keine Rolle, die Diagnose GIST steht ja. Es ist so, dass für das Ansprechen von Medikamenten bei GIST der Genotyp, also die molekularpathologische Untersuchung, prinzipiell eine Rolle spielt.

Allerdings war das im Rahmen dieser Studie kein Einschlusskriterium. Das heißt, es wurde nicht nach Genotypen stratifiziert, die vorhergesagt hätten, dass das Medikament wirkt. Für die ganz überwiegende Zahl der Patienten liegt eine Exon-11 oder Exon-9-Mutation im KIT-Gen vor, und es gibt keinerlei Hinweise, dass das in irgendeiner Form prädiktiv für oder gegen das Ansprechen ist. Das ist im Rahmen einer Biomarkeranalyse, also einer Folgeanalyse dieser INVICTUS-Studie, untersucht worden, dass in dem Fall weder das Vorhandensein einer Exon-9- oder Exon-11-Mutation ein negativer Prädiktor wäre, sondern es war immer überlegen im Vergleich zu Placebo. Alle anderen Genotypen sind so verschwindend gering selten, also zum Beispiel Neurofibromatose-assoziierte GIST oder auch PDGF-Rezeptor-Alpha mutierte GIST, dass sich dazu keine Aussage treffen lässt.

Bezüglich der Tumorgröße ist es so, dass die insbesondere im Klinikalltag bei der Vorhersage des Metastasenrisikos bei lokalisierten Patienten eine Rolle spielt. Prädiktiv für das Ansprechen, die Tumorgröße zum Zeitpunkt der Diagnose spielt in der vierten Linie keine Rolle. Die Tumorgröße im Sinne der Tumormasse, also zum Beispiel eine Berechnung des Volumens oder die Summe aller Längsdurchmesser der bekannten Metastasen, das ist als Prognosefaktor oder auch als prädiktiver Faktor nicht untersucht worden. Das heißt, es spielt für diese Konstellation keine Rolle. Letztendlich muss man sagen, um es zusammenzufassen: Es gibt keine negativen oder positiven Prädiktoren für Ripretinib in der Viertlinie, sondern im Moment muss man sagen: Alle Patienten, die in die vierte Linie kommen, sollten diese Therapie angeboten bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bauer. – Gibt es Ergänzungen, Herr Reichardt?

Herr Dr. Reichardt (AIO): Nein, ich kann das nur umfänglich mit der Aussage bestätigen, dass es keine identifizierte Patientengruppe gibt, die hier nicht profitieren würde und folglich von dem Therapieangebot ausgeschlossen werden sollte. Alle Patienten in der Viertlinie, unabhängig von allen Kriterien, Mutation, Primärmutation, Sekundärmutationen, Ausmaß der Metastasierung, Lokalisation der Metastasierung, Primärtumormanifestation zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, also Magen, Dünndarm, wo auch immer, all das spielt für die Therapieentscheidung in der Viertlinie keine Rolle. Alle Patienten haben eine hochsignifikante Wahrscheinlichkeit, von der Therapie zu profitieren, und allen sollte das Therapieangebot gemacht werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Sievers.

Herr Sievers: Okay. Wir hatten in der Leitlinie gelesen, dass gastrische Tumoren mit einer besseren Prognose assoziiert sind. Vielleicht können Sie dazu noch kurz ausführen.

Herr Prof. Dr. Bauer (DGHO): Genau. Das bezieht sich auf die Konstellation mit lokalisierten Tumoren. Es ist so, dass bei der Bestimmung des Metastasenrisikos, die wir letztendlich in der Klinik bei der Indikationsstellung für eine adjuvante Sicherheitstherapie mit Imatinib heranziehen, die Primärlokalisierung ein unabhängiger Prognosefaktor ist. Größe, Primärlokalisierung und die Zahl der Teilungsfiguren, also die Mitosezahl, sind bislang etablierte Prognosefaktoren. Das spielt aber für die Konstellation metastasierte Erkrankungen und erst recht für die Konstellation Viertlinientherapie keinerlei Rolle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bauer. – Herr Reichardt, Ergänzungen?

Herr Dr. Reichardt (AIO): Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sievers dann wieder.

Herr Sievers: Wir haben noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer in Bezug auf die Stadieneinteilung. Hier gab es 13,6 Prozent der Patienten im Interventionsarm und 10,6 Prozent der Patienten im Vergleichsarm, wo das Krankheitsstadium unbekannt war. Vielleicht können Sie ausführen, weshalb hier eine Stadieneinteilung nicht möglich war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sievers. – Wer macht das für den pU? – Es bewegt sich keiner. – Dann ist Frau Beckert wieder dran.

Frau Dr. Beckert (Deciphera Pharmaceuticals): Vielen Dank für die Frage. An dieser Stelle muss ich Ihnen sagen, dass ich Ihnen das auch nicht zu 100 Prozent auseinanderdividieren kann. Gerne nehme ich die Frage mit nach Hause, und Sie bekommen die Antwort postwendend, außer Herr Professor Bauer oder Herr Dr. Reichardt können ein wenig Helligkeit hineinbringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann fragen wir doch mal. Sie schauen aber auch ziemlich bedröppelt nach unten. Nein, Herr Reichardt ist jetzt hinreichend provoziert. – Bitte schön.

Herr Dr. Reichardt (AIO): Wie die Angabe in der Studie zustandekommt, ist mir letztlich unerklärlich. Aus klinischer Sicht gibt es die Konstellation, dass das Erkrankungsausmaß unbekannt ist, nicht. Die Patienten haben drei Therapielinien durchschritten, alle drei Therapielinien werden im Stadium der fortgeschrittenen metastasierten Erkrankung durchgeführt. Das heißt, alle Patienten waren faktisch in einem fortgeschrittenen metastasierten Zustand, ganz überwiegend mit Leber- und/oder Peritonealmetastasen. Also, ein unbekanntes Krankheitsstadium in dieser klinischen Konstellation gibt es nicht. Wie das methodisch in der Studie zustande kommen konnte, erschließt sich mir nicht. Die Frage ist in allen Fällen – Herr Bauer wird das wohl umfänglich so bestätigen –, selbstverständlich mit metastasiert angebar. Es handelt sich hier sicherlich um ein methodisches Problem, das ich kausal nicht erklären kann. Aber ich sehe von der Patientengruppendefinition keinerlei Unsicherheitsfaktor. Es ist ganz klar, um welche Art Patienten es sich gehandelt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Reichardt. – Herr Bauer, genauso? Bitte, Herr Bauer.

Herr Prof. Dr. Bauer (DGHO): Ich kann es mir in dem Fall auch nur so erklären, dass das ein Problem des Terminus war, möglicherweise dass Teile der Daten noch nicht monitoriert waren. Es war ein Einschlusskriterium, und das ist alles monitoriert, dass die Patienten drei Linien Therapien hatten. Bei Leuten in der adjuvanten Situation – das geht einfach nicht. Es waren alles Patienten, die eine fortgeschrittene Erkrankung hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bauer. – Herr Sievers.

Herr Sievers: Vielen Dank. – Ansonsten gab es noch die Kritik der FB Med in Bezug auf die Randomisierungssequenz. Vielleicht können Sie dazu ausführen, welche Methode verwendet wurde und wie Sie die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in Bezug auf das Alter, die Tumorlokalisation und die Histologie erklären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Deciphera Pharmaceuticals): Auf der einen Seite ist es so, die Randomisierung wurde mit einem interaktiven System durchgeführt, das heißt, wie es mittlerweile heutzutage Standard ist. Der Arzt wählt sich in ein System ein, bekommt, wenn er die Stratifizierungsfaktoren für den Patienten eingegeben hat, als Rücklauf, zu welcher Gruppe der Patient randomisiert wird bzw. welche Randomisierungsnummer er bekommt. Es ist in der doppelblinden Phase, und deshalb bekommt der Patient nicht die Information, welche Therapie er bekommt, sondern welche Randomisierungsnummer und welche Therapie aus den Boxen er bekommt. Das heißt, es ist eine rein verdeckte Zuteilung der Patienten, auch eine verblindete Durchführung. – Die Randomisierung war das eine. – Die zweite Frage war?

Herr Sievers: Wie Sie die Unterschiede in Bezug auf das Alter, die Tumorlokalisation und die Histologie erklären.

Herr Dr. Schwenke (Deciphera Pharmaceuticals): Ja. – Letztendlich ist es – man kann da nur vermuten – ein Punkt der Größe der Studie. Wenn wir hier eine Studie mit 500 oder 1.000 Patienten hätten, wäre es so, dass wir eine völlige Balance hätten. Weil wir eine

stratifizierte Randomisierung haben, kann es immer mal dazu kommen, dass es eine gewisse Imbalance gibt. Die Frage ist, wie stark die Imbalance ist und wie sehr sie sich auf die Wirksamkeit auswirkt. Wenn man sich auf der einen Seite das Ausmaß der Wirksamkeit anschaut, und zwar in allen vier Endpunktdimensionen, wo wir quasi durchgehend Hazard Ratios im Bereich von 0,4 bis 0,5, also einen sehr starken Effekt haben, und auf der anderen Seite, wie wir gerade gehört haben, zwei dieser Faktoren, wo wir eine gewisse Imbalance sehen, für die Prognose keine Rolle spielen oder zumindest nicht bekannt ist, dass das eine Rolle spielt, können wir sagen: Ja, es gibt gewisse Imbalancen, die man bei einer relativ kleinen Studie erwarten muss. Auf der anderen Seite glauben wir aber nicht, dass das einen Effekt hat, sodass diese gigantischen Vorteile, die wir sehen, nicht infrage gestellt werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Jetzt hat sich Herr Reichardt noch dazu gemeldet.

Herr Dr. Reichardt (AIO): Herr Schwenke hat es inzwischen selbst kommentiert, ich wollte es nur aus klinischer Sicht kurz ergänzen. Also, eine Stratifizierung macht nur Sinn nach bekannten Faktoren, von denen man erwartet, dass sie auf den Therapieeffekt oder auf die Therapietoleranz Einfluss haben im Sinne von: Wir erwarten, dass Jüngere mehr oder weniger profitieren als Ältere. Dann ist eine Stratifikation, wie wir alle wissen, erforderlich und sinnvoll. Das ist für die Viertlinientherapie bei Ripretinib nicht der Fall. Insofern gab es keine entsprechende Stratifizierung. Wie Herr Professor Bauer schon ausgeführt hat, spielen die Faktoren Alter, Geschlecht, Primärlokalisierung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, Mutationsstatus usw. keine prädiktive Rolle, sodass die Imbalancen, die hier aufgetreten sind, wie Herr Schwenke das schon erläutert hat, für die Analyse und die Aussagekraft der Studie aus klinischer Sicht keinerlei Relevanz haben. Wir haben jetzt nicht das Gefühl, dass die Aussagekraft geschmälert wäre, weil man diese Imbalancen gefunden hat, sondern die sind für diese Fragestellung Viertlinientherapie GIST komplett ohne Relevanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Reichardt. – Herr Bauer, dito?

Herr Prof. Dr. Bauer (DGHO): Das kann ich nur so bestätigen, völlig übereinstimmend. Für uns war es eher überraschend, dass eine so kleine Studie einen derart dramatischen Vorteil hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Bauer. – Herr Sievers, bitte.

Herr Sievers: Aktuell keine weiteren Fragen, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann schaue ich in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Keine. Na gut. – Dann sind wir durch. Ich glaube, es gibt auch nichts mehr zu diskutieren. Wer möchte für den pU zusammenfassen? – Frau Beckert, bitte.

Frau Dr. Beckert (Deciphera Pharmaceuticals): Ich würde es gerne wieder machen. Ich habe angefangen, ich beende auch gerne für uns. – Vielen Dank an dieser Stelle, sehr geehrter Herr Professor Hecken, liebes Gremium, für diesen kurzen, aber intensiven Austausch, aus dem zum einen der Stellenwert der Therapie von Ripretinib klar wurde, wie auch, dass Ripretinib für die GIST-Patienten ab der Viertlinientherapie einen echten Mehrwert bietet. Bislang stand für die Patienten in dieser sehr seltenen Erkrankung nach der Drittlinientherapie keine zugelassene Therapieoption zur Verfügung, und ohne Behandlung verschlechtert sich der Gesundheitszustand dieser Patienten drastisch, und innerhalb von kürzester Zeit verstirbt der Patient oder die Patientin. Der therapeutische Bedarf, auch Patienten ab der Viertlinie mit zugelassenen Arzneimitteln effektiv und sicher zu behandeln, ist daher erheblich.

Mit Ripretinib steht nun erstmals eine Therapie ab der vierten Behandlungslinie zur Verfügung, die, wie wir von den klinischen Experten gehört haben, jetzt schon als Goldstandard gesehen wird und dass dies im Versorgungskontext auch keine Ausnahme bilden wird. Wir nehmen mit, dass Ripretinib ein bisher nicht da gewesenes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil in so einer späten Therapielinie aufweist und das alles entsprechend mit einer qualitativ hochwertigen RCT belegt.

Die Patienten profitieren von Ripretinib mit einer erheblichen Verlängerung im Gesamtüberleben, einhergehend mit einer Aufrechterhaltung der Lebensqualität, die adäquat in der INVICTUS-Studie erfasst wurde, sowie einem günstigen Sicherheitsprofil, das sich wiederum in den positiven Effekten der Lebensqualität der Patienten widerspiegelt. Unseres Erachtens liegt daher für Ripretinib in der Gesamtschau ein erheblicher Zusatznutzen vor. – Damit möchte ich gerne schließen, bedanke mich nochmals für diesen Austausch und wünsche Ihnen allen einen schönen Tag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Beckert, herzlichen Dank auch an Herrn Bauer und Herrn Reichardt, die uns als klinische Experten zur Verfügung gestanden haben. Herr Schwenke, Sie wissen, was Sie noch liefern müssen. Vor diesem Hintergrund können wir diese Anhörung beenden. Seien Sie froh, Frau Beckert, dass so wenige Fragen gestellt worden sind. Das ist tendenziell immer ein ganz gutes Zeichen. Also, vor diesem Hintergrund, glaube ich, können wir zum Schluss kommen. Ihnen wünsche ich einen schönen Tag, der Rest des Unterausschusses müsste um eine Minute vor elf wieder hier sein. Dann geht es mit Idecabtagen weiter. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:46 Uhr



**2. Nachgereichte Unterlagen nach der mündlichen Anhörung
Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.**

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen
Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und
Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V**

Datum	12. Mai 2022
Stellungnahme zu	Ripretinib/QINLOCK
Stellungnahme von	<i>Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.</i>

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nachfolgend zur mündlichen Anhörung für den Wirkstoff Ripretinib (QINLOCK) vom 09.05.2022 reicht der pharmazeutische Unternehmer Deciphera folgende Informationen wie angekündigt nach:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Weiterführende Informationen zu den patientenberichteten Endpunkten European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30 (EORTC-QLQ-C30) und visuelle Analogskala (VAS) des EuroQoL Five-Dimension Five-Level (EQ-5D-5L) Fragebogens<ol style="list-style-type: none">a. Angaben zu den Rücklaufquoten zu jedem einzelnen Erhebungszeitpunkt für beide Behandlungsarme über die gesamte Studiendauer (bezogen auf die Intention to Treat [ITT]-Population)b. Angaben zum Anteil an Personen, die in den jeweiligen Analysen zensiert wurden2. Angaben zu Patienten mit dem Krankheitsstadium „unbekannt“ in den Baseline-Charakteristika	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1. Weiterführende Informationen zu den patientenberichteten Endpunkten EORTC-QLQ-C30 und EQ-5D-5L VAS</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Im Nutzendossier waren die Rücklaufquoten für beide Behandlungsgruppen nach Zyklus dargestellt. Für die Bewertbarkeit der Analysen ist gemäß Verfahrensordnung zu zeigen, wie viele Patienten der Intention-to-treat (ITT) Population in die Analyse aufgenommen wurden. Für Ereigniszeitanalysen der „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ gehen dabei diejenigen Patienten in die Analyse ein, die einen Ausgangswert und mindestens einen Wert nach Erhalt der ersten Dosis berichtet haben. Ergänzend zur Darstellung im Nutzendossier hat Deciphera eine weitere Analyse durchgeführt, um den in der Analyse berücksichtigten Anteil Patienten der ITT Population zu bestimmen. Die Ergebnisse der Analyse sind in der folgenden Tabelle 1 für beide patientenberichteten Fragebögen für die gesamte Studiendauer aufgeführt. Die Angaben des EORTC-QLQ-C30 sind für alle Teilkomponenten (Funktionsskalen, Symptomskalen sowie den globalen Gesundheitsstatus) identisch, daher wird auf eine Darstellung der Angaben der einzelnen Skalen an dieser Stelle verzichtet.</p>	<p>Symptomatik (EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
	<p>Tabelle 7: Anzahl und Anteil Patienten mit Daten zum Ausgangs- und mindestens einem Folgewert relativ zur ITT Population in der Studie INVICTUS (2. Datenschnitt: 10.08.2020; doppelblinde Phase + Open-Label-Phase; stratifizierte Analysen)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Ripretinib</th> <th colspan="3">Placebo</th> </tr> <tr> <th>Pat. mit Ausgangs- und mind. einem Folgewert</th> <th>Pat. in der ITT</th> <th>Anteil Pat. in der Analyse (%)</th> <th>Pat. mit Ausgangs- und mind. einem Folgewert</th> <th>Pat. in der ITT</th> <th>Anteil Pat. in der Analyse (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">EORTC-QLQ-C30</td> </tr> <tr> <td>72</td> <td>85</td> <td>84,7</td> <td>39</td> <td>44</td> <td>88,6</td> </tr> <tr> <td colspan="6">EQ-5D-5L VAS</td> </tr> <tr> <td>72</td> <td>85</td> <td>84,7</td> <td>38</td> <td>44</td> <td>86,4</td> </tr> </tbody> </table> <p>EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D-5L: EuroQoL Five-Dimension Five-Level; ITT: Intention-to-treat; VAS: Visuelle Analogskala</p>	Ripretinib			Placebo			Pat. mit Ausgangs- und mind. einem Folgewert	Pat. in der ITT	Anteil Pat. in der Analyse (%)	Pat. mit Ausgangs- und mind. einem Folgewert	Pat. in der ITT	Anteil Pat. in der Analyse (%)	EORTC-QLQ-C30						72	85	84,7	39	44	88,6	EQ-5D-5L VAS						72	85	84,7	38	44	86,4	weiterbehandelt wurden, erfolgte eine Entblindung. Zudem sind die Zensierungsgründe nicht in jedem Fall bekannt.
Ripretinib			Placebo																																			
Pat. mit Ausgangs- und mind. einem Folgewert	Pat. in der ITT	Anteil Pat. in der Analyse (%)	Pat. mit Ausgangs- und mind. einem Folgewert	Pat. in der ITT	Anteil Pat. in der Analyse (%)																																	
EORTC-QLQ-C30																																						
72	85	84,7	39	44	88,6																																	
EQ-5D-5L VAS																																						
72	85	84,7	38	44	86,4																																	

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wie in Tabelle 1 gezeigt, liegt der Anteil der in den Analysen berücksichtigten Patienten relativ zur ITT Population bei 85 % im Ripretinib-Arm und bei 86 – 89 % im Placebo-Arm. Damit sind deutlich mehr als die minimal geforderten 70 % der ITT Population in die Analyse eingegangen. Damit sind die Symptome der Morbidität und die Funktionsskalen zur Lebensqualität sowie der Gesundheitszustand bzw. globale Gesundheitsstatus bewertbar. Das Verzerrungspotenzial ist als hoch einzustufen, da weniger als 95 % der ITT Population in die Analyse eingehen, jedoch sind die vorliegenden Ergebnisse aufgrund der vorhergehenden Ausführungen als hinreichend sicher für eine Berücksichtigung in der Nutzenbewertung einzustufen.</p> <p>Ergänzend zu den Angaben in Tabelle 1 werden in der nachfolgenden Tabelle 2 die Rücklaufquoten zu jedem einzelnen Erhebungszeitpunkt über die gesamte Studiendauer dargestellt.</p> <p>Tabelle 8: Rücklaufquoten in der Studie INVICTUS (2. Datenschnitt: 10.08.2020; doppelblinde Phase + Open-Label-Phase; stratifizierte Analysen)</p>	

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	Skala / Zyklus - Tag	Ripretinib		Placebo					
		Pat. in Studie	Pat. in Analyse (%)	Pat. in Studie	Pat. in Analyse (%)				
	EORTC-QLQ-C30								
	Zyklus 1 – Tag 1	85	73 (85,9)	44	42 (95,5)				
	Zyklus 1 – Tag 15	84	81 (96,4)	41	39 (95,1)				
	Zyklus 2 – Tag 1	84	81 (96,4)	40	36 (90,0)				
	Zyklus 3 – Tag 1	81	73 (90,1)	34	24 (70,6)				
	Zyklus 4 – Tag 1	78	74 (94,9)	31	26 (83,9)				
	Zyklus 5 – Tag 1	76	68 (89,5)	29	23 (79,3)				
	Zyklus 6 – Tag 1	73	65 (89,0)	27	19 (70,4)				
	Zyklus 7 – Tag 1	70	59 (84,3)	24	18 (75,0)				
	Zyklus 8 – Tag 1	66	53 (80,3)	22	18 (81,8)				
	Zyklus 9 – Tag 1	59	48 (81,4)	19	14 (73,7)				
	Zyklus 10 – Tag 1	57	45 (78,9)	17	13 (76,5)				
	Zyklus 11 – Tag 1	57	41 (71,9)	15	12 (80,0)				

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zyklus 12 – Tag 1	54	34 (63,0)	14	12 (85,7)	
	Zyklus 13 – Tag 1	52	33 (63,5)	13	11 (84,6)	
	Zyklus 14 – Tag 1	50	29 (58,0)	12	10 (83,3)	
	Zyklus 15 – Tag 1	48	25 (52,1)	12	10 (83,3)	
	Zyklus 16 – Tag 1	45	24 (53,3)	12	11 (91,7)	
	Zyklus 17 – Tag 1	42	25 (59,5)	12	11 (91,7)	
	Zyklus 18 – Tag 1	39	23 (59,0)	12	11 (91,7)	
	Zyklus 19 – Tag 1	39	20 (51,3)	12	11 (91,7)	
	Zyklus 20 – Tag 1	38	17 (44,7)	12	9 (75,0)	
	Zyklus 21 – Tag 1	33	14 (42,4)	12	8 (66,7)	
	Zyklus 22 – Tag 1	32	12 (37,5)	12	6 (50,0)	
	Zyklus 23 – Tag 1	32	10 (31,3)	12	6 (50,0)	
	Zyklus 24 – Tag 1	29	6 (20,7)	9	5 (55,6)	
	Zyklus 25 – Tag 1	23	6 (26,1)	6	3 (50,0)	
	Zyklus 26 – Tag 1	18	3 (16,7)	6	2 (33,3)	
	Zyklus 27 – Tag 1	12	3 (25,0)	4	0 (0,0)	

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>										
	Zyklus 28 – Tag 1	10	2 (20,0)	2	0 (0,0)						
	Zyklus 29 – Tag 1	5	0 (0,0)	1	0 (0,0)						
	Zyklus 30 – Tag 1	4	0 (0,0)	1	0 (0,0)						
	Zyklus 31 – Tag 1	2	0 (0,0)	1	0 (0,0)						
	Zyklus 32 – Tag 1	1	0 (0,0)	0	0 (0,0)						
	Behandlungsende	85	30 (35,3)	44	10 (22,7)						
	EQ-5D-5L VAS										
	Zyklus 1 – Tag 1	85	73 (85,9)	44	42 (95,5)						
	Zyklus 1 – Tag 15	84	80 (95,2)	41	37 (90,2)						
	Zyklus 2 – Tag 1	84	79 (94,0)	40	36 (90,0)						
	Zyklus 3 – Tag 1	81	72 (88,9)	34	24 (70,6)						
	Zyklus 4 – Tag 1	78	73 (93,6)	31	26 (83,9)						
	Zyklus 5 – Tag 1	76	66 (86,8)	29	23 (79,3)						
	Zyklus 6 – Tag 1	73	65 (89,0)	27	19 (70,4)						
	Zyklus 7 – Tag 1	70	59 (84,3)	24	18 (75,0)						

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zyklus 8 – Tag 1	66	53 (80,3)	22	18 (81,8)	
	Zyklus 9 – Tag 1	59	47 (79,7)	19	14 (73,7)	
	Zyklus 10 – Tag 1	57	45 (78,9)	17	13 (76,5)	
	Zyklus 11 – Tag 1	57	41 (71,9)	15	12 (80,0)	
	Zyklus 12 – Tag 1	54	34 (63,0)	14	12 (85,7)	
	Zyklus 13 – Tag 1	52	33 (63,5)	13	11 (84,6)	
	Zyklus 14 – Tag 1	50	29 (58,0)	12	10 (83,3)	
	Zyklus 15 – Tag 1	48	25 (52,1)	12	10 (83,3)	
	Zyklus 16 – Tag 1	45	24 (53,3)	12	11 (91,7)	
	Zyklus 17 – Tag 1	42	25 (59,5)	12	10 (83,3)	
	Zyklus 18 – Tag 1	39	23 (59,0)	12	11 (91,7)	
	Zyklus 19 – Tag 1	39	20 (51,3)	12	11 (91,7)	
	Zyklus 20 – Tag 1	38	17 (44,7)	12	9 (75,0)	
	Zyklus 21 – Tag 1	33	14 (42,4)	12	8 (66,7)	
	Zyklus 22 – Tag 1	32	12 (37,5)	12	6 (50,0)	
	Zyklus 23 – Tag 1	32	10 (31,3)	12	6 (50,0)	

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zyklus 24 – Tag 1	29	6 (20,7)	9	5 (55,6)	
	Zyklus 25 – Tag 1	23	6 (26,1)	6	3 (50,0)	
	Zyklus 26 – Tag 1	18	3 (16,7)	6	2 (33,3)	
	Zyklus 27 – Tag 1	12	3 (25,0)	4	0 (0,0)	
	Zyklus 28 – Tag 1	10	2 (20,0)	2	0 (0,0)	
	Zyklus 29 – Tag 1	5	0 (0,0)	1	0 (0,0)	
	Zyklus 30 – Tag 1	4	0 (0,0)	1	0 (0,0)	
	Zyklus 31 – Tag 1	2	0 (0,0)	1	0 (0,0)	
	Zyklus 32 – Tag 1	1	0 (0,0)	0	0 (0,0)	
	Behandlungsende	85	30 (35,3)	44	10 (22,7)	
	EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D-5L: EuroQoL Five-Dimension Five-Level; VAS: Visuelle Analogskala					

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																							
	<p>Neben den Angaben zu den Rücklaufquoten wurde auch um Angaben zur Anzahl der zensierten Patienten gebeten. In der nachfolgenden Tabelle 3 ist jeweils die Anzahl der Patienten mit Ereignis derjenigen der zensierten Patienten gegenübergestellt.</p> <p>Tabelle 9: Anteil an Patienten, die in den jeweiligen Analysen zensiert wurden, in der Studie INVICTUS (2. Datenschnitt: 10.08.2020; doppelblinde Phase + Open-Label-Phase; stratifizierte Analysen)</p> <table border="1" data-bbox="293 895 1169 1383"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Skala</th> <th colspan="2">Ripretinib</th> <th colspan="2">Placebo</th> </tr> <tr> <th>Pat. mit Ereignis (%)</th> <th>Zensierte Pat. (%)</th> <th>Pat. mit Ereignis (%)</th> <th>Zensierte Pat. (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">EORTC-QLQ-C30 – Symptomskalen</td> </tr> <tr> <td>Appetitverlust</td> <td>52 (61,18)</td> <td>33 (38,82)</td> <td>30 (68,18)</td> <td>14 (31,82)</td> </tr> <tr> <td>Verstopfung</td> <td>50 (58,82)</td> <td>35 (41,18)</td> <td>25 (56,82)</td> <td>19 (43,18)</td> </tr> <tr> <td>Diarrhö</td> <td>48 (56,47)</td> <td>37 (43,53)</td> <td>17 (38,64)</td> <td>27 (61,36)</td> </tr> <tr> <td>Dyspnoe</td> <td>48 (56,47)</td> <td>37 (43,53)</td> <td>24 (54,55)</td> <td>20 (45,45)</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>60 (70,59)</td> <td>25 (29,41)</td> <td>34 (77,27)</td> <td>10 (22,73)</td> </tr> </tbody> </table>	Skala	Ripretinib		Placebo		Pat. mit Ereignis (%)	Zensierte Pat. (%)	Pat. mit Ereignis (%)	Zensierte Pat. (%)	EORTC-QLQ-C30 – Symptomskalen					Appetitverlust	52 (61,18)	33 (38,82)	30 (68,18)	14 (31,82)	Verstopfung	50 (58,82)	35 (41,18)	25 (56,82)	19 (43,18)	Diarrhö	48 (56,47)	37 (43,53)	17 (38,64)	27 (61,36)	Dyspnoe	48 (56,47)	37 (43,53)	24 (54,55)	20 (45,45)	Fatigue	60 (70,59)	25 (29,41)	34 (77,27)	10 (22,73)	
Skala	Ripretinib		Placebo																																						
	Pat. mit Ereignis (%)	Zensierte Pat. (%)	Pat. mit Ereignis (%)	Zensierte Pat. (%)																																					
EORTC-QLQ-C30 – Symptomskalen																																									
Appetitverlust	52 (61,18)	33 (38,82)	30 (68,18)	14 (31,82)																																					
Verstopfung	50 (58,82)	35 (41,18)	25 (56,82)	19 (43,18)																																					
Diarrhö	48 (56,47)	37 (43,53)	17 (38,64)	27 (61,36)																																					
Dyspnoe	48 (56,47)	37 (43,53)	24 (54,55)	20 (45,45)																																					
Fatigue	60 (70,59)	25 (29,41)	34 (77,27)	10 (22,73)																																					

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Finanzielle Schwierigkeiten	25 (29,41)	60 (70,59)	19 (43,18)	25 (56,82)	
	Schlaflosigkeit	47 (55,29)	38 (44,71)	27 (61,36)	17 (38,64)	
	Übelkeit und Erbrechen	53 (62,35)	32 (37,65)	29 (65,91)	15 (34,09)	
	Schmerzen	48 (56,47)	37 (43,53)	29 (65,91)	15 (34,09)	
	EORTC-QLQ-C30 – Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus					
	Emotionale Funktion	47 (55,29)	38 (44,71)	25 (56,82)	19 (43,18)	
	Global Gesundheitsstatus	40 (47,06)	45 (52,94)	10 (22,73)	34 (77,27)	
	Physische Funktion	48 (56,47)	37 (43,53)	32 (72,73)	12 (27,27)	
	Rollenfunktion	52 (61,18)	33 (38,82)	33 (75,00)	11 (25,00)	
	Soziale Funktionen	52 (61,18)	33 (38,82)	28 (63,64)	16 (36,36)	
	Kognitive Funktion	49 (57,65)	36 (42,35)	27 (61,36)	17 (38,64)	

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<table border="1" data-bbox="293 528 1169 791"> <tr> <td colspan="5">EQ-5D-5L</td> </tr> <tr> <td>VAS</td> <td>38 (44,71)</td> <td>47 (55,29)</td> <td>27 (61,36)</td> <td>17 (38,64)</td> </tr> <tr> <td colspan="5"> EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D-5L: EuroQoL Five-Dimension Five-Level; VAS: Visuelle Analogskala </td> </tr> </table> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Anerkennung der Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte zum EORTC-QLQ-C30 und zur EQ-5D-5L VAS für die Endpunktkategorien Morbidität bzw. Lebensqualität im Rahmen der Nutzenbewertung und für die Ableitung des Zusatznutzens von Ripretinib.</p>	EQ-5D-5L					VAS	38 (44,71)	47 (55,29)	27 (61,36)	17 (38,64)	EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D-5L: EuroQoL Five-Dimension Five-Level; VAS: Visuelle Analogskala					
EQ-5D-5L																	
VAS	38 (44,71)	47 (55,29)	27 (61,36)	17 (38,64)													
EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D-5L: EuroQoL Five-Dimension Five-Level; VAS: Visuelle Analogskala																	

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2. Angaben zu Patienten mit dem Krankheitsstadium „unbekannt“ in den Baseline-Charakteristika</p> <p>Anmerkung:</p> <p>In der Studie INVICTUS wurde das Stadium bei initialer Diagnose für die Studienteilnehmer erfasst (siehe auch Tabelle 4-18 im Nutzendossier zu Ripretinib). Hierbei wurde 9 Patienten (10,6 %) aus dem Ripretinib-Arm und 6 Patienten aus dem Placebo + Best Supportive Care (BSC)-Arm (13,6 %) das Stadium „unbekannt“ zugeordnet. Die Angaben hinsichtlich des Krankheitsstadiums beziehen sich auf das zum Zeitpunkt der initialen Diagnose durchgeführte Staging der Erkrankung. Diese Information lag nicht in jedem Prüfzentrum für jeden Patienten vor, da es sich hierbei um Angaben aus der Krankheitsgeschichte handelt und die Prüfzentren hier insbesondere in den Fällen, in denen die Erstdiagnose des Patienten in einer anderen Institution (z B. Krankenhaus oder Praxis) erfolgte, auf eine entsprechend vorhandene Dokumentation angewiesen sind. In den Fällen, in denen den Krankenakten keine Angaben zu entnehmen waren, wurde das Krankheitsstadium dementsprechend als „unbekannt“ eingestuft.</p> <p>Das Nicht-Vorliegen der Angabe des Krankheitsstadiums bei Erstdiagnose ist für die adäquate Umsetzung der Viertlinien-Therapie mit Ripretinib im Rahmen der Studie INVICTUS nicht</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>relevant, da alle Patienten in Übereinstimmung mit den Einschlusskriterien der Studie bereits Therapien mit mindestens drei anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren erhalten hatten und somit die Voraussetzungen für eine Therapie mit Ripretinib gemäß zugelassener Indikation erfüllen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die dargestellten Punkte dienen der Vervollständigung der für die Nutzenbewertung vorliegenden Informationen. Durch diesen Aspekt wird die Ergebnissicherheit der Studie nicht herabgesetzt und die eingeschlossene Studienpopulation entspricht der Population gemäß zugelassener Indikation.</p>	

Literaturverzeichnis

Nicht zutreffend.