

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Ripretinib (D-782)

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



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 Drittlinietherapie 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 Voranschreiten 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 Tumorgöße 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 Tumorlast, 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 Erkrankungsmaß 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 Tumorlokalisierung 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 Tumorlokalisierung 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 Ideabtagen weiter. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:46 Uhr