

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ripretinib (QINLOCK®)

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 23.12.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der bewertungsrelevanten Studienergebnisse	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein (Brustkrebs-Resistenzprotein)
BSC	Best Supportive Care (bestmögliche unterstützende Behandlung)
CD	Cluster of Differentiation („Unterscheidungsgruppen“)
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products (Ausschuss für Arzneimittel gegen seltene Krankheiten)
CuSCC	Cutaneous squamous cell carcinoma (kutanes Plattenepithelkarzinom)
CYP	Cytochrom P450
DCR	Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30
EQ-5D-5L	EuroQoL Five-Dimension Five-Level
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICC	Interstitial Cells of Cajal (interstitielle Cajal-Zellen)
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10. Revision, German Modification
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	Independent Radiologic Review (unabhängiges radiologisches Gutachten)
KI	Konfidenzintervall
MATE-1	Multidrug And Toxin Protein 1
MID	Minimal Important Difference (minimaler relevanter Unterschied)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
mRECIST	Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1-GIST-specific (modifizierte Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren Version 1.1 GIST-spezifisch)
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrage)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PDGFRA	Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha (Thrombozytenwachstumsfaktor-Rezeptor Alpha)
PFS	Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben)
P-gp	P-Glykoprotein
PPES	Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom
PT	Preferred Term
PZN	Pharmazentralnummer
QD	<i>Quaque Die</i> (einmal täglich)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TTP	Time to Progression (Zeit bis zur Progression)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Anschrift:	Atrium Building, 4. Stock Strawinskylaan 3051 1077ZX, Amsterdam Niederlande

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Anschrift:	Atrium Building, 4. Stock Strawinskylaan 3051 1077ZX, Amsterdam Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ripretinib
Handelsname:	QINLOCK®
ATC-Code:	L01EX19
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	43861
Pharmazentralnummer (PZN)	90 Tabletten: 17877351
ICD-10-GM-Code	C15.9: Bösartige Neubildung des Ösophagus – Ösophagus, nicht näher bezeichnet C16.9: Bösartige Neubildung des Magens – Magen, nicht näher bezeichnet C17.9: Bösartige Neubildung des Dünndarms – Dünndarm, nicht näher bezeichnet C18.9: Bösartige Neubildung des Kolons – Kolon, nicht näher bezeichnet C26.9: Bösartige Neubildung sonstiger und ungenau bezeichneter Verdauungsorgane – Ungenau bezeichnete Lokalisationen des Verdauungssystems C48.2: Bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums – Peritoneum, nicht näher bezeichnet
Alpha-ID	I116506: Gastrointestinaler Stromatumor (GIST) des Ösophagus I116507: Gastrointestinaler Stromatumor (GIST) des Magens

	<p>I117354: Gastrointestinaler Stromatumor (GIST) des Dünndarms</p> <p>I116508: Gastrointestinaler Stromatumor (GIST) des Duodenums</p> <p>I116509: Gastrointestinaler Stromatumor (GIST) des Kolons</p> <p>I117054: Gastrointestinaler Stromatumor</p> <p>I116510: Gastrointestinaler Stromatumor (GIST) des Peritoneums</p>
--	--

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
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.	18.11.2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. GIST: gastrointestinaler Stromatumor		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	---

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben	Nicht zutreffend.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.
GIST: gastrointestinaler Stromatumor

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ripretinib hat am 12.10.2017 eine Orphan Drug Designation von der Europäischen Kommission erhalten. Der Status als Orphan Drug wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) am 07.10.2021 bestätigt. Gemäß § 35a (1) S. 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V und Kapitel 5 § 12 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gilt der Zusatznutzen von Ripretinib durch die Zulassung als Orphan Drug damit als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nicht zu erbringen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der interventionellen, doppelblinden, placebokontrollierten Phase 3 pivotalen Zulassungsstudie INVICTUS. Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ripretinib + Best Supportive Care (BSC) (im Folgenden als „Ripretinib“ bezeichnet) im Vergleich zu Placebo + BSC (im Folgenden als „Placebo“ bezeichnet) bei Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), welche vorher mindestens drei Kinase-Hemmer erhalten haben.

Die Studie INVICTUS besteht aus einer doppelblinden Phase gefolgt von einer Open-Label Extensionsphase. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf die Behandlungsarme 150 mg Ripretinib einmal täglich (*Quaque Die*, QD) oder Placebo randomisiert. Die Primäranalyse der Studie wurde anhand der GIST-spezifischen Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1-GIST-specific (mRECIST)-Kriterien basierend auf einem unabhängigen radiologischen Gutachten (Independent Radiologic Review, IRR) bestimmt. Nach einer Krankheitsprogression gemäß mRECIST-Kriterien basierend auf einem IRR werden Patienten und Prüfarzte bezüglich der Behandlung entblindet (Beginn der Open-Label Phase).

Als Datenquelle für dieses Nutzenbewertungsdossier dienen zum einen der Studienbericht des 1. Datenschnitts (31.05.2019) sowie ergänzende Analysen dieses Datenschnitts. Dieser Datenschnitt erfolgte wie *a priori* definiert ereignisgesteuert basierend auf der Anzahl der auftretenden Ereignisse bezüglich des progressionsfreien Überlebens (Progression-Free Survival, PFS). Gemäß Studienprotokoll war kein weiterer Datenschnitt *a priori* definiert. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurde auf Wunsch der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) ein weiterer Datenschnitt durchgeführt (2. Datenschnitt; 10.08.2020). Da es sich hierbei um einen behördlich geforderten Datenschnitt handelt, wird dieser ebenfalls für die Quantifizierung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Ripretinib herangezogen. Sowohl der 1. als auch der 2. Datenschnitt sind Bestandteil der Fachinformation von Ripretinib. Ein weiterer *ad hoc* durchgeführter Datenschnitt (3. Datenschnitt; 15.01.2021) war weder *a priori* definiert noch wurde er auf Wunsch der EMA durchgeführt, sondern für einen aktuellen Bericht der Studienergebnisse im Rahmen des Kongresses der European Society for Medical Oncology (ESMO) 2021.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für ausgewählte Endpunkte werden Ergebnisse des 3. Datenschnitts daher nur deskriptiv ergänzt, aber nicht für die Quantifizierung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Ripretinib herangezogen. Die Studie INVICTUS ließ sich im Rahmen einer systematischen Suche in den relevanten Studienregistern identifizieren.

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Ripretinib im vorliegenden Anwendungsgebiet werden Endpunkte der im SGB V in § 35b und der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) genannten patientenrelevanten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen.

Die nachfolgende Tabelle 1-7 fasst die bewertungsrelevanten Studienergebnisse zusammen:

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der bewertungsrelevanten Studienergebnisse

Endpunkt	Ripretinib vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b}	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
Mortalität		
<i>OS</i>	1. Datenschnitt: HR = 0,423; [0,270; 0,670]; p = 0,0002 2. Datenschnitt: HR = 0,357; [0,210; 0,620]; p = 0,0003	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Fazit zur Mortalität		Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Morbidität		
<i>PFS</i>	1. Datenschnitt: HR = 0,152; [0,090; 0,250]; p < 0,0001 2. Datenschnitt: HR = 0,165; [0,100; 0,270]; p < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<i>TTP</i>	1. Datenschnitt: HR = 0,159; [0,090; 0,270]; p < 0,0001 2. Datenschnitt: HR = 0,171; [0,100; 0,290]; p < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<i>ORR</i>	1. Datenschnitt: RR = 8,90; [0,53; 150,63]; p = 0,1300 2. Datenschnitt: RR = 10,99; [0,66; 183,25]; p = 0,0950	Kein statistisch signifikanter Unterschied
<i>DCR</i>	1. Datenschnitt: RR = 3,68; [2,03; 6,68]; p < 0,0001 2. Datenschnitt: RR = 3,68; [2,03; 6,68]; p < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ripretinib vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b}	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um eine Responderschwelle von ≥ 15 mm ^c		
EQ-5D-5L VAS	1. Datenschnitt HR = 0,402; [0,210; 0,772]; p = 0,0062 2. Datenschnitt: HR = 0,405; [0,210; 0,776]; p = 0,0065	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30: Symptomskalen Scores um eine MID von ≥ 10 Punkten ^c		
Finanzielle Schwierigkeiten	1. Datenschnitt: HR = 0,428; [0,220; 0,849]; p = 0,0151 2. Datenschnitt: HR = 0,428; [0,220; 0,849]; p = 0,0151	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Fazit zur Morbidität		Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30: Funktionsskalen Scores um eine MID von ≥ 10 Punkten ^c		
Physische Funktion	1. Datenschnitt: HR = 0,484; [0,270; 0,871]; p = 0,0156 2. Datenschnitt: HR = 0,492; [0,270; 0,883]; p = 0,0174	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Rollenfunktion	1. Datenschnitt: HR = 0,568; [0,330; 0,966]; p = 0,0368 2. Datenschnitt: HR = 0,563; [0,330; 0,958]; p = 0,0341	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Kognitive Funktion	1. Datenschnitt: HR = 0,517; [0,290; 0,937]; p = 0,0297 2. Datenschnitt: HR = 0,534; [0,300; 0,961]; p = 0,0362	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Fazit zur Lebensqualität		Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Sicherheit		
UE (Gesamtraten)		
≥ 1 UE	2. Datenschnitt: HR = 1,487; [1,020; 2,170]; p = 0,0396	Rein deskriptive Darstellung, da auch nicht patientenrelevante Komponenten enthalten sind.
≥ 1 UE (Grad ≥ 3)	2. Datenschnitt: HR = 0,554; [0,320; 0,950]; p = 0,0312	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ripretinib vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b}	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
≥ 1 SUE	2. Datenschnitt: HR = 0,336; [0,180; 0,630]; p = 0,0007	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
UE nach SOC und PT ^d		
<i>Bauch aufgetrieben (PT)</i>	2. Datenschnitt: HR = 0,125; [0,030; 0,610]; p = 0,0101	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</i>	2. Datenschnitt: HR = 0,297; [0,150; 0,580]; p = 0,0004	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</i>	2. Datenschnitt: HR = 0,288; [0,110; 0,750]; p = 0,0111	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</i>	2. Datenschnitt: HR = 2,503; [1,270; 4,940]; p = 0,0082	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
<i>Alopezie (PT)</i>	2. Datenschnitt: HR = 7,053; [1,700; 29,340]; p = 0,0072	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Schwere UE nach SOC und PT ^d		
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</i>	2. Datenschnitt: HR = 0,283; [0,110; 0,740]; p = 0,0096	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Tod (PT)</i>	2. Datenschnitt: HR = 0,118; [0,030; 0,530]; p = 0,0054	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</i>	2. Datenschnitt: HR = 0,229; [0,050; 0,990]; p = 0,0492	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</i>	2. Datenschnitt: HR = 0,112; [0,010; 0,970]; p = 0,0464	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Akute Nierenschädigung (PT)</i>	2. Datenschnitt: HR = 0,112; [0,010; 0,970]; p = 0,0464	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ripretinib vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b}	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
SUE nach SOC und PT ^d		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	2. Datenschnitt: HR = 0,134; [0,040; 0,490]; p = 0,0026	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
Tod (PT)	2. Datenschnitt: HR = 0,118; [0,030; 0,530]; p = 0,0054	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	2. Datenschnitt: HR = 0,101; [0,020; 0,600]; p = 0,0114	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
UE von besonderem Interesse		
In der Studie INVICTUS sind keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich <i>UE von besonderem Interesse</i> zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.		
Therapieabbrüche aufgrund von UE		
In der Studie INVICTUS sind keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich <i>Therapieabbrüche aufgrund von UE</i> zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.		
Fazit zur Sicherheit		Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
Hinweis: Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens werden für die Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Datenschnitte vom 31.05.2019 und vom 10.08.2020 herangezogen. Für die Endpunktkategorie Sicherheit wird der Datenschnitt vom 10.08.2020 herangezogen.		
^a Die Berechnung des RR beruhte auf der Vierfeldertafel. In dem Fall, dass in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde gemäß den methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 für jede der entsprechenden Zellen vorgenommen. Der p-Wert wird über einen 2-seitigen statistischen Test aus dem jeweiligen statistischen Modell (logistisch für das RR) mit einem Signifikanzlevel von 0,05 für die Auswertung der Therapieunterschiede berechnet.		
^b Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert basierten auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, für die Endpunkte OS, PFS und TTP adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren und der Behandlung, für die weiteren Ereigniszeitanalysen ohne Adjustierung nach den Stratifizierungsfaktoren. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet.		
^c Für die Ableitung des Zusatznutzens werden nur die Skalen des Fragebogens herangezogen, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurde und eine Verschlechterung im Sinne eines Nachteils für den Patienten auftrat.		
^d Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens werden UE nach SOC und PT herangezogenen, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurde.		
DCR: Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate); 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; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference (minimaler relevanter Unterschied); ORR: Objective Response Rate (objektive Ansprechrage); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben); PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTP: Time to Progression (Zeit bis zur Progression); UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala		

Mortalität

Als Endpunkt für die Kategorie „Mortalität“ stehen aus der Studie INVICTUS Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) zur Verfügung. Für diesen Endpunkt zeigt sich über alle Datenschnitte hinweg konsistent ein deutlicher, statistisch signifikanter und in dieser Größenordnung bisher nicht erreichter Vorteil für Ripretinib gegenüber der Kontrollgruppe. Insgesamt leben die Patienten im Ripretinib-Arm im Median etwa dreimal länger als Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (Ripretinib: 79,1 Wochen = 18,2 Monate; Placebo: 27,4 Wochen = 6,3 Monate; Differenz der Mediane = 11,9 Monate). Die Mortalität ist gemäß der Verfo des G-BA ein patientenrelevanter und direkt messbarer Endpunkt. Gerade bei schwersten Erkrankungen wie fortgeschrittenem GIST mit einer hohen Sterblichkeitsrate ist diese Patientenrelevanz evident.

Es ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Ripretinib** bezüglich des Gesamtüberlebens.

Morbidität

Unter dem Oberbegriff „Ansprechen“ werden für die Kategorie „Morbidität“ Ergebnisse zu folgenden Endpunkten dargestellt: PFS, Zeit bis zur Progression (Time to Progression, TTP), Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR). Alle Endpunkte werden jeweils in Bezug auf die Bewertung mittels IRR dargestellt.

Die für das PFS beobachteten Ergebnisse bestätigen den bereits im Rahmen des OS beobachteten deutlichen und statistisch signifikanten Vorteil für Ripretinib. Das Risiko einer Krankheitsprogression ist über alle Datenschnitte hinweg erheblich niedriger für mit Ripretinib behandelte Patienten. Ergänzend zu den Daten des PFS wurde ebenfalls die TTP ausgewertet, bei welcher im Gegensatz zum PFS der Tod nicht als Ereignis berücksichtigt wird. Diese bestätigt vollumfänglich die im Rahmen des PFS beobachteten Ergebnisse. Für Patienten mit fortgeschrittenem GIST, die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben, standen bis zur Zulassung von Ripretinib keine zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung. Deshalb waren die Patienten nach Progression unter der Drittlinien-Therapie mit einer sehr belastenden End-of-Life Situation konfrontiert, so dass die Patienten neben den körperlichen Folgen ihrer Erkrankung auch unter der psychologischen Belastung leiden. Beides wirkt sich negativ auf die Lebensqualität der Patienten aus. Die Verbesserung der Symptome und damit einhergehend die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten durch das Ansprechen, einschließlich der Verhinderung bzw. dem Hinauszögern einer Progression der Erkrankung, ist als patientenrelevant zu bewerten.

Sowohl zum 1. als zum 2. Datenschnitt zeigte sich das identische Ergebnis bezüglich der DCR und somit ein sehr deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil für Ripretinib: Mehr als dreimal so viele Patienten erreichten unter der Behandlung mit Ripretinib im Vergleich zu Placebo mindestens eine Stabilisierung ihrer Erkrankung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bereits das Stabilisieren der Erkrankung in Form des Erreichens einer Krankheitskontrolle stellt einen bedeutenden Erfolg innerhalb dieser Therapielinie mit schwerkranken Patienten dar und geht mit einer hohen Patientenzufriedenheit und -relevanz einher. Dementsprechend ist auch die DCR als patientenrelevanter Endpunkt zu werten.

Einen weiteren patientenrelevanten Endpunkt für die Kategorie „Morbidity“ stellt die Auswertung der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQoL Five-Dimension Five-Level (EQ-5D-5L) Fragebogens dar. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird eine Überlebenszeitanalyse mittels Responder-Schwelle von 15 % der Skalenspannweite (das entspricht einer Veränderung um 15 mm) in Übereinstimmung mit den Allgemeinen Methoden Version 6.0 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) verwendet. Ripretinib erreicht hinsichtlich der Verschlechterung des Gesundheitszustands statistisch signifikante Vorteile gegenüber der Kontrollgruppe: Der Gesundheitszustand verschlechtert sich in relevantem Maße unter Placebo deutlich früher und deutlich häufiger als unter Ripretinib. Die Beurteilung des eigenen Gesundheitszustandes durch den Patienten selbst ist von äußerster Wichtigkeit für die Selbstwahrnehmung des Patienten und der Beeinflussung seines Gesundheitszustandes durch seine Erkrankung und die gewählte Therapie.

Als weitere Komponente für die Kategorie „Morbidity“ stehen Ergebnisse der Symptomskalen des patientenberichteten Fragebogens European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30 (EORTC-QLQ-C30) zur Verfügung. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird eine Responderanalyse basierend auf einem minimalen relevanten Unterschied (Minimal Important Difference, MID) von 10 Punkten in Übereinstimmung mit den Angaben des G-BA verwendet. Für die Symptomskalen zeigen sich für die beiden bewertungsrelevanten Datenschnitte keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Zeit bis zur Verschlechterung zwischen den Behandlungsarmen. Statistisch signifikante Vorteile für Ripretinib werden in beiden Datenschnitten hinsichtlich der Symptomskala „Finanzielle Schwierigkeiten“ mittels einer Verringerung des Scores und somit zugunsten von Ripretinib erreicht.

Krankheitsspezifische Symptome sind vom Patienten selbst erfahrbare negative Begleiterscheinungen der Erkrankung. Die Reduktion der Symptomatik wird dementsprechend als patientenrelevant eingestuft.

Unter Berücksichtigung aller Ergebnisse ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Ripretinib in der Nutzendimension Morbidity.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Funktionsskalen sowie die Auswertung des globalen Gesundheitsstatus des bereits erwähnten EORTC-QLQ-C30 werden der Kategorie „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zugeordnet. Auch hier wird für die Ableitung des Zusatznutzens eine Überlebenszeitanalyse auf Basis der MID von 10 Punkten in Übereinstimmung mit den Angaben des G-BA verwendet. Für einen Teil der Funktionsskalen zeigen sich für die beiden bewertungsrelevanten Datenschnitte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Ripretinib ergeben sich für die beiden bewertungsrelevanten Datenschnitte hinsichtlich der Verschlechterung der Funktionskalen im Sinne einer relevanten Vermeidung bzw. Verzögerung der entsprechenden Ereignisse. Insgesamt ist festzuhalten, dass in der vorliegenden Therapiesituation und dem Vergleich einer aktiven Behandlung mit Placebo bereits die Aufrechterhaltung der Lebensqualität einen wesentlichen Therapieerfolg darstellt.

Aufgrund der für die einzelnen Symptomskalen beobachteten Ergebnisse wird für die Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Ripretinib abgeleitet.

Sicherheit

Bezüglich der Endpunkte der Kategorie „Sicherheit“ wird nachfolgend ausschließlich der 2. Datenschnitt näher beschrieben, da es sich hierbei um die reiferen Daten bezüglich der Sicherheit von Ripretinib handelt. Ein statistisch signifikanter Vorteil trat für Ripretinib im Vergleich zu Placebo für unerwünschte Ereignisse (UE) vom Grad ≥ 3 sowie für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) auf. Bei beiden Auswertungen war der Tod eines der wesentlichen Ereignisse, so dass diese Ergebnisse diejenigen für das OS bestätigen. Ohne statistische Signifikanz blieben die Auswertungen für Therapieabbruch aufgrund von UE, UE von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest, AESI) jeglichen Grades sowie schwere AESI (Grad ≥ 3).

Auf Ebene der Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und Preferred Terms (PT) jeglichen Schweregrades trat in der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ ein statistisch signifikanter Nachteil auf (primär getrieben durch den ebenfalls statistisch signifikanten Nachteil für Ripretinib für den zugehörigen PT „Alopezie“). Derartige statistisch signifikante Unterschiede sind bei einem Vergleich einer hoch potenten, aktiven Behandlung mit Placebo erwartbar, so dass hier die qualitative Betrachtung der aufgetretenen Ereignisse im Vordergrund steht.

Auf der anderen Seite zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ripretinib für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowie für den PT „Bauch aufgetrieben“. Bei den UE vom Grad ≥ 3 zeigen sich ausschließlich statistisch signifikante Vorteile für Ripretinib. Dabei zeigen sich statistisch signifikante Vorteile in den SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“.

Gleiches gilt für das Auftreten der SUE mit signifikanten Vorteilen in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Hinsichtlich der AESI zeigt sich für keinen der relevanten PT ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse von Ripretinib sind Alopezie, Müdigkeit, Übelkeit, Verstopfung, Myalgie, Diarrhö, verminderter Appetit, Palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom (PPES), Gewichtsabnahme und Erbrechen. Die Inzidenz von PPES ist wesentlich geringer als bei der Behandlung mit Regorafenib; Alopezie in dieser Form ist eine Neuerscheinung unter den UE der Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), weist jedoch keine lebensbedrohlichen Folgen für den Patienten auf und trat im Rahmen der Studie INVICTUS nur mit leichtem Schweregrad auf. Die mit statistischer Signifikanz zuungunsten von Ripretinib aufgetretenen Ergebnisse stehen im Einklang mit dem im Rahmen der Zulassung von Ripretinib beurteilten und in Form des Abschnitts 4.8 (Fachinformation) dargestellten Sicherheitsprofils, welches durch die EMA auch als aus klinischer Sicht akzeptabel und günstig mit beherrschbaren Nebenwirkungen eingestuft wurde. Insgesamt haben nur wenige Patienten die Studie aufgrund von UE abgebrochen – 7 Patienten (8,24 %) unter Ripretinib und 5 Patienten (11,63 %) unter Placebo. Unterstützt werden die Ergebnisse der Sicherheit durch die beobachteten Vorteile für Ripretinib für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, obwohl hier eine hoch potente, aktive Therapie gegen Placebo verglichen wird.

Unter Berücksichtigung aller Ergebnisse zur Nutzendimension Sicherheit ergibt sich ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen** für Ripretinib.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. GIST: gastrointestinaler Stromatumor		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die von der Zulassung von Ripretinib umfasste Patientenpopulation befindet sich in einem fortgeschrittenen Stadium einer sehr seltenen, schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Erkrankung. Fortgeschrittenes GIST ist aufgrund der Symptome und dem Einfluss auf die Lebensqualität mit großen Einschränkungen für die Patienten verbunden. Initial werden die Patienten nach chirurgischer Resektion (sofern möglich) mit Imatinib in der Erstlinie behandelt. Wenn Imatinib infolge von Progression oder seltenen Unverträglichkeiten abgesetzt wird, empfinden die Patienten die Erkrankung häufig als vorherrschender aufgrund der unerwünschten Ereignisse der Zweit- und Drittlinien-Therapien mit Sunitinib und Regorafenib. Sunitinib und Regorafenib haben ein weniger günstiges Sicherheitsprofil als Imatinib. Sunitinib wird mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen in Mund und Rachen in Verbindung gebracht; als besonders belastend werden Mukositis und Stomatitis empfunden. Das PPES tritt bei Regorafenib tendenziell früher auf als bei Sunitinib und ist im Allgemeinen schwerwiegender ausgeprägt. Dieses Syndrom ist für Patienten sehr belastend, da es sie darin beeinträchtigt, alltägliche Aktivitäten auszuführen. Das Auftreten von Sekundärmutationen, die zu Resistenzen gegenüber der bestehenden Therapie und somit zu einer Krankheitsprogression führen, ist der limitierende Faktor der derzeitigen TKI-Therapie.

Ab der Viertlinien-Therapie (d. h. nach Versagen auf mindestens drei Kinase-Hemmer), für die Ripretinib eingesetzt wird, standen vor der Zulassung von Ripretinib keine zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung. Dementsprechend war eine Progression nach den zugelassenen Therapien Imatinib, Sunitinib und Regorafenib für die Patienten gleichzusetzen mit einer belastenden End-of-Life Situation. Durch die Etablierung von Ripretinib im deutschen Versorgungskontext ist eine relevante Verbesserung der Therapieoptionen für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben, zu erwarten und die existierende Behandlungslücke, durch das Fehlen von zugelassenen Therapieoptionen, kann geschlossen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau leitet Deciphera für Ripretinib einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** ab. Dieser begründet sich zum einen in den robusten klinischen Studienergebnissen über alle Datenschnitte hinweg, zum anderen in der Schließung einer vor der Zulassung von Ripretinib existierenden, gravierenden Therapielücke für Patienten mit fortgeschrittenem GIST ab der Viertlinien-Therapie. Aufgrund der hohen Effektivität bezüglich des Erreichens relevanter Therapieziele im Anwendungsgebiet, hier insbesondere hinsichtlich der großen, deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens und des PFS sowie der Vorteile in der Krankheitskontrolle und der Aufrechterhaltung der Lebensqualität in Kombination mit einem akzeptablen, gut beherrschbaren und – im Vergleich zur Kontrollgruppe – vorteilhaften Sicherheitsprofil, ergibt sich für das vorliegende Anwendungsgebiet von Ripretinib ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Gastrointestinale Stromatumore (GIST) gehören zur Gruppe der nicht-epithelialen mesenchymalen Tumore und sind eine seltene Form von Sarkomen des Weichgewebes. Trotz der Seltenheit sind GIST die häufigsten Sarkome des Verdauungstraktes. Aufgrund des Fehlens einer typischen klinischen Manifestation und dem asymptomatischen Krankheitsverlauf kleinerer Tumore kann sich der Zeitpunkt der Erstdiagnose eines GIST deutlich verzögern. Bei Diagnosestellung ist die Mehrheit der Patienten mit GIST zwischen 40 und 80 Jahre alt, mit einem medianen Alter von 65 – 70 Jahren ohne eine eindeutige Geschlechtsdominanz, wobei die altersstandardisierte Inzidenz für Deutschland 1,5 pro 100 000 bei Männer und 1,1 pro 100 000 bei Frauen beträgt. Die meisten GIST treten im Magen (50 – 60 %) auf, gefolgt von Dünndarm (30 – 35 %) sowie Dickdarm und Rektum (5 %). Zum aktuellen Zeitpunkt sind keine Risikofaktoren für die Entwicklung von GIST bekannt. Die GIST leiten sich von den gastrointestinalen „Schrittmacherzellen“ ab, den interstitiellen Cajal-Zellen (Interstitial Cells of Cajal, ICC), welche die Motilität im Magen und Darm beeinflussen. Eine unkontrollierte Proliferation von ICC führt zur Entwicklung von GIST.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt liegen der Entstehung der GIST eine Vielzahl verschiedener genetischer Mutationen zu Grunde. 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 Gen, das die KIT-Rezeptor-Tyrosinkinase kodiert; weitere 5 bis 10 % der GIST weisen eine Mutation im Gen auf, das für die PDGFRA-Rezeptor-Tyrosinkinase kodiert. Etwa 10 bis 15 % der GIST haben keine nachweisbaren KIT- oder PDGFRA-Mutationen (Wildtyp-GIST).

Vor der Zulassung von Imatinib hatten Patienten mit fortgeschrittenen GIST eine schlechte Prognose. Ein objektives Ansprechen auf eine konventionelle Chemotherapie wurde nur bei bis zu 5 % der Patienten beobachtet und die mediane Überlebenszeit betrug 14 – 18 Monate. Mit Imatinib wurde in Europa die erste Behandlung für fortgeschrittene GIST zugelassen. Während mehr als 80 % der GIST-Patienten zu Beginn einen klinischen Nutzen durch Imatinib erfahren, entwickeln 50 % der Patienten innerhalb von 2 Jahren eine progrediente Erkrankung. Durch das Auftreten von sekundären KIT-Mutationen wird eine Resistenz gegen Imatinib entwickelt. Sekundäre Resistenzen werden bei initial ansprechenden oder stabilen GIST beobachtet und treten im Median nach 18 – 24 Monaten auf. Aufgrund der Entwicklung von sekundären Mutationen unter der Therapie mit Imatinib wurden weitere TKI mit unterschiedlichen Wirkmechanismen entwickelt und für die Anwendung bei fortgeschrittenen GIST zugelassen, aber auch unter den weiteren TKI Sunitinib und Regorafenib kommt es zu sekundären Resistenzmutationen, und zwar rascher als unter Imatinib. Die Entwicklung von Resistenzmutationen unter Therapie limitiert die therapeutische Wirksamkeit der TKI, die in der klinischen Praxis standardmäßig in der Zweit- und Drittlinien-Therapie eingesetzt werden und führen zu einer Resistenz gegenüber den Folgetherapien nach Versagen von Imatinib. Die große Heterogenität bezüglich der auftretenden Mutationen ist einer der Hauptgründe für die Entstehung von Therapieresistenzen und stellt die größte Herausforderung bei der Behandlung von fortgeschrittenen GIST dar. Daher muss ein TKI nach Versagen der Zweit- und Drittlinien-Therapie in der Lage sein, ein breites Spektrum primärer und sekundärer Mutationen der KIT- und PDGFRA-Tyrosinkinasen zu hemmen. Der etablierte Behandlungsalgorithmus für fortgeschrittene GIST ist der Einsatz von Imatinib zur Erstlinien-Therapie, Sunitinib zur Zweitlinien-Therapie und Regorafenib zur Drittlinien-Therapie. Bisher gab es keine tumorspezifische Behandlungsoption für die Viertlinien-Therapie des GIST. Diese wird durch die Einführung von Ripretinib zur Verfügung gestellt. Somit stellt Ripretinib als Switch-Control-TKI eine relevante neue Therapieoption für Patienten mit behandlungsbedingten Resistenzen aufgrund von Sekundärmutationen ab der Viertlinie dar.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Ripretinib umfasst gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet alle erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben. Die Patienten der Zielpopulation sind dementsprechend mit den bereits zugelassenen TKI austherapiert. Sobald Patienten eine Resistenz gegen diese bereits zugelassenen Therapien entwickeln oder diese aufgrund von Toxizität abgesetzt werden müssen, sind experimentelle Wirkstoffe bis zur Einführung von Ripretinib die einzige verbleibende Option nach Versagen der Therapie der Drittlinie gewesen. Patienten der Viertlinie sind somit stark vorbehandelt und profitieren nicht mehr von den bisher auf dem Markt befindlichen TKI der Therapielinien eins bis drei. Mit Ripretinib steht der Zielpopulation ein neuartiger Switch-Control-TKI zur Verfügung, der den KIT- und PDGFRA-Kinase-Signalweg durch einen einzigartigen dualen Wirkmechanismus erfolgreich hemmt. So ist Ripretinib bereits vor der Zulassung in Europa in der Leitlinie der 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.

Da das vorliegende Anwendungsgebiet keinen weiteren Einschränkungen unterliegt und kein weiteres Arzneimittel für das Anwendungsgebiet zugelassen ist, werden alle erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen GIST ab der Viertlinie als Zielpopulation angesehen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Bei Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die u. a. inoperabel oder metastasiert sind, ist Imatinib die Standard-Erstlinien-Therapie. Im Falle einer bestätigten Progression oder seltenen Unverträglichkeit unter Imatinib steht Sunitinib als sich anschließende Zweitlinien-Therapie zur Verfügung. Regorafenib stellt die Drittlinien-Therapie für Patienten dar, deren GIST unter Imatinib und Sunitinib progredient sind. Die Einführung von Imatinib zusammen mit der TKI-Therapie hat bei Patienten mit fortgeschrittenen GIST zu einem Anstieg des medianen Gesamtüberlebens von weniger als einem Jahr vor 2001 auf derzeit ca. 7 Jahre geführt. Trotz dieser deutlichen Verbesserung im medianen Gesamtüberlebens unter einer Therapie mit Imatinib sowie einer guten Lebensqualität, berichtet die Mehrheit der Patienten von erheblichen Ängsten vor der Progression des GIST.

Das Auftreten von Sekundärmutationen, die zu Resistenzen gegenüber der bestehenden Therapie und somit zu einer Krankheitsprogression führen, ist der limitierende Faktor der derzeitigen TKI-Therapie. Sekundäre Resistenzen werden unter Ripretinib bei initial ansprechenden oder stabilen GIST beobachtet und treten im Median nach 18 – 24 Monaten auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nach der Behandlung mit Imatinib, Sunitinib und/oder Regorafenib können sekundäre Resistenzmutationen in den KIT-Exons 13, 14, 17 und 18 gefunden werden. Da die meisten Patienten, die mit TKI behandelt werden, metastasierte GIST haben, können verschiedene Tumorlokalisationen mehrere voneinander unabhängige resistente Mutationen aufweisen. Folglich ist ein Wirkstoff, der in der Lage ist, ein breites Spektrum an Mutationen zu inhibieren für die Krankheitskontrolle bei GIST erforderlich. Die Entwicklung von Sekundärmutationen, welche zu einer Resistenz gegenüber der Therapie führen, limitiert die therapeutische Wirksamkeit der hier genannten TKI.

Für Patienten mit fortgeschrittenem GIST, die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben, standen vor der Zulassung von Ripretinib keine zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung. Deshalb waren die Patienten nach Progression unter der Drittlinien-Therapie mit einer sehr belastenden End-of-Life Situation konfrontiert. Nach dem Versagen der Behandlung mit Imatinib, Sunitinib und Regorafenib wurde vor der Einführung von Ripretinib der Einschluss der Patienten in eine klinische Studie empfohlen. Wenn dies für den Patienten keine Option darstellt, ist eine weitere Behandlung mit einem TKI angezeigt, um ein Wiederaufflammen der Erkrankung (Flare) nach Absetzen der TKI zu vermeiden. Es gibt nur begrenzte Daten zu dieser sogenannten Rechallenge, welche zeigen, dass eine erneute Exposition mit vorherigen fehlgeschlagenen Behandlungsoptionen eine geringe klinische Wirksamkeit für den Patienten bringen kann.

Ripretinib ist ein neuartiger, oraler Switch-Control-TKI, der speziell entwickelt wurde, um sowohl den KIT- als auch den PDGFRA-Kinase-Signalweg durch einen einzigartigen dualen Wirkmechanismus zu hemmen. Ripretinib stabilisiert die Kinasen in einer inaktiven Konformation und unterbindet somit die nachgeschalteten („downstream“) Signalwege und Proliferation. Ripretinib ist die erste Therapie, die speziell für die Behandlung von GIST ab der Viertlinie zugelassen wurde, einem klinischen Anwendungsgebiet mit ungedecktem medizinischem Bedarf aufgrund der schlechten Prognose von Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung. Ripretinib hemmt mittels seines dualen Wirkmechanismus ein breites Spektrum primärer und sekundärer Mutationen, die zu einer Resistenz gegen die bisher zugelassenen zielgerichteten Therapien führen. Dieser innovative und einzigartige duale Wirkmechanismus und das damit einhergehende breite Wirksamkeitsspektrum machen Ripretinib bei behandlungsresistenten GIST ab der Viertlinie zur Therapie der Wahl.

Die Ergebnisse der Studie INVICTUS haben die Vorteile von Ripretinib als Therapieoption für Patienten mit GIST, deren Erkrankung nach Behandlung mit drei oder mehr TKIs, einschließlich Imatinib, fortgeschritten ist, eindeutig gezeigt. Bereits mit dem ersten Datenschnitt (31.05.2019) der INVICTUS-Studie konnte ein signifikanter Vorteil für Ripretinib vs. Placebo zum Gesamtüberleben gezeigt werden. Darüber hinaus ist Ripretinib sicher und gut verträglich, was von besonderer Bedeutung für Patienten der Viertlinie ist, die bereits unter der Zweit- und Drittlinien-Therapie mit stark belastenden Nebenwirkungen konfrontiert wurden. Folglich erspart das gut verträgliche Sicherheitsprofil den stark vortherapierten Patienten der Viertlinie eine zusätzliche Symptomlast. Dies spiegelt sich auch in der Aufrechterhaltung der Lebensqualität der Patienten unter Einnahme von Ripretinib wider.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Bedeutung von Ripretinib für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen GIST zeigt sich auch in der Erteilung einer Orphan Designation und deren Bestätigung am 13.10.2021 durch die EMA. Der Status wird nur für Arzneimittel erteilt, die ein seltenes Leiden adressieren. Dieses muss entweder lebensbedrohlich sein oder eine chronische Invalidität verursachen. Das Arzneimittel muss dabei einen bestehenden medizinischen Bedarf decken oder gegenüber bestehenden Therapien für die Patienten von entscheidendem Nutzen sein. Da bereits weitere Therapien für die Behandlung von fortgeschrittenem GIST zugelassen sind, war es für den Aufrechterhalt der Orphan Designation außerdem von entscheidender Bedeutung, dass Ripretinib einen signifikanten Nutzen für die Therapie ab der Viertlinie darstellt, welcher gemäß COMP auf Basis der klinischen Daten gegeben ist.

Fazit

Bei GIST im fortgeschrittenen Stadium handelt es sich um eine sehr seltene, schwerwiegende und lebensbedrohliche Erkrankung, die aufgrund der Symptome und des Einflusses auf die Lebensqualität mit großen Einschränkungen für die Patienten verbunden ist. Für Patienten mit fortgeschrittenem GIST, die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben, standen vor der Zulassung von Ripretinib keine zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung. Deshalb waren die Patienten nach Progression unter der Drittlinien-Therapie mit einer sehr belastenden End-of-Life Situation konfrontiert. Aufgrund der bisher fehlenden wirksamen Therapieoptionen blieb der hohe therapeutische Bedarf bis zum jetzigen Zeitpunkt ungedeckt. Mit Ripretinib steht diesen Patienten erstmalig eine medikamentöse Behandlungsoption bei fortgeschrittenen GIST ab der Viertlinie zur Verfügung, die eine erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt hat. Ripretinib ist ein neuartiger Wirkstoff, welcher derzeit als weltweit einzig zugelassener Switch-Control-TKI bei Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben, eingesetzt werden kann. Durch die Etablierung von Ripretinib im deutschen Versorgungskontext ist eine relevante Verbesserung der Therapieoptionen für GIST-Patienten ab der Viertlinien-Therapie zu erwarten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben	244 (Spanne: 224 bis 263)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Wie schon im Abschnitt 3.2.3 von Modul 3 beschrieben, ist die Herleitung der Prävalenz der GIST-Patienten ab der vierten Therapielinie mit Limitationen versehen. Aus diesem Grund wird die valideste Grundlage zur Ableitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation herangezogen, was in diesem Fall die Anzahl der für eine Zweitlinientherapie geeigneten Patienten ist. Es ist allerdings davon auszugehen, dass durch diesen methodischen Ansatz die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation überschätzt sein kann.</p> <p>GIST: gastrointestinaler Stromatumor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung</p>		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben	Erheblich	244 (Spanne: 224 bis 263)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Wie schon im Abschnitt 3.2.3 von Modul 3 beschrieben, ist die Herleitung der Prävalenz der GIST-Patienten ab der vierten Therapielinie mit Limitationen versehen. Aus diesem Grund wird die valideste Grundlage zur Ableitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation herangezogen, was in diesem Fall die Anzahl der für eine Zweitlinientherapie geeigneten Patienten ist. Es ist allerdings davon auszugehen, dass durch diesen methodischen Ansatz die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation überschätzt sein kann.</p> <p>GIST: gastrointestinaler Stromatumor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben	302.991,37 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GIST: gastrointestinaler Stromatumor		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben	Nicht zutreffend.	---	---
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GIST: gastrointestinaler Stromatumor				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Gemäß der Fachinformation von Ripretinib gelten folgende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung:

Die Verschreibung von Ripretinib sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Anwendung von Krebsmedikamenten erfolgen. Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg Ripretinib einmal täglich jeweils zur gleichen Tageszeit unabhängig von einer Mahlzeit. Die Fachinformation enthält Angaben, wie mit versäumten Dosen oder bei Erbrechen nach der Gabe von Ripretinib umzugehen ist. Die Behandlung mit Ripretinib sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein Nutzen beobachtet wird oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit können Dosisunterbrechungen oder Dosisreduktionen erforderlich sein. Die empfohlene Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen beträgt 100 mg oral einmal täglich. Für einige spezifische Nebenwirkungen wie z. B. PPES enthält die Fachinformation Angaben zur Vorgehensweise für den Fall ihres Auftretens.

Begleitende Arzneimittel, die starke oder mäßige Induktoren von Cytochrom P450 (CYP) 3A sind, sollten vermieden werden. Die Fachinformation enthält weitere Angaben zur Vorgehensweise, falls die Verabreichung von starken oder mäßigen CYP3A-Induktoren notwendig ist.

Es sind keine Dosisanpassungen für Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung oder für Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung notwendig. Klinische Daten für die Anwendung von Ripretinib bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen nur begrenzt vor; es wurde keine empfohlene Dosis für diese Patienten ermittelt. Eine empfohlene Dosis von Ripretinib für Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung wurde ebenfalls nicht ermittelt; es wird eine engmaschige Überwachung der allgemeinen Sicherheit empfohlen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In klinischen Studien wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen älteren Patienten (im Alter von > 65 Jahren) und jüngeren Patienten (im Alter von ≤ 65 und ≥ 18 Jahren) beobachtet. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ripretinib bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Eine Behandlung ist bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile kontraindiziert.

Die Fachinformationen enthält weiterführende Angaben in Bezug auf besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu folgenden Aspekten: PPES, Hypertonie, Herzinsuffizienz (einschließlich Herzversagen, akutes Herzversagen, akutes linksventrikuläres Versagen und diastolische Dysfunktion), kutanes Plattenepithelkarzinom (cutaneous squamous cell carcinoma, CuSCC), Wundheilungsstörungen, embryo-fötale Toxizität, Fototoxizität, gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren und -Induktoren sowie bezüglich des sonstigen Bestandteils Lactose.

Sowohl Ripretinib als auch sein aktiver Metabolit DP-5439 werden hauptsächlich durch CYP3A4/5 eliminiert und sind Substrate des P-Glykoproteins (P-gp) und des Brustkrebs-Resistenzproteins (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP). In der Fachinformation sind Angaben zur anderen Arzneimittel auf Ripretinib (starke CYP3A-/P-gp-Inhibitoren, CYP3A-Induktoren, säurereduzierende Wirkstoffe, BCRP-Inhibitoren) sowie zur Wirkung von Ripretinib auf andere Arzneimittel (CYP-Isoform-selektive Substrate, P-gp-Substrate, BCRP-Substrate, Multidrug And Toxin Protein 1 [MATE-1]-Substrate) enthalten.

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen darüber informiert werden, dass Ripretinib den Fötus schädigen kann. Während der Behandlung und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis von Ripretinib muss eine wirksame Empfängnisverhütung angewendet werden. Vor Beginn und während der Behandlung mit Ripretinib muss der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter überprüft werden. Die Wirkungen von Ripretinib auf kontrazeptive Steroide wurden nicht untersucht. Bei Anwendung systemischer Steroide zur Empfängnisverhütung ist ergänzend eine Barrieremethode einzusetzen. Das Stillen soll während der Behandlung mit Ripretinib und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis unterbrochen werden. Basierend auf Ergebnissen von Tierstudien kann die männliche und weibliche Fertilität durch die Behandlung mit Ripretinib beeinträchtigt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen entstammen einer gepoolten Analyse der Sicherheitspopulationen der Studie INVICTUS sowie der Phase 1 Studie DCC-2618-01-001 (insgesamt 392 Patienten). Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen ($\geq 25\%$) bei mit Ripretinib behandelten Patienten waren Müdigkeit (51,0 %), Alopezie (50,8 %), Übelkeit (39,8 %), Myalgie (37,8 %), Verstopfung (37,2 %), Diarrhö (32,7 %), PPES (29,8 %), Gewichtsabnahme (26,5 %) und Erbrechen (25,8 %). Die Nebenwirkungen (≥ 10 bis $< 25\%$), die bei mit Ripretinib behandelten Patienten beobachtet wurden, waren erhöhte Lipasewerte (23,7 %), Muskelkrämpfe (23,7 %), Arthralgie (21,2 %), Kopfschmerzen (20,7 %), Dyspnoe (20,2 %), Hypertonie (19,4 %), trockene Haut (17,6 %), Rückenschmerzen (15,6 %), Husten (15,6 %), erhöhte Bilirubinwerte im Blut (14,0 %), periphere Ödeme (13,8 %), Hypophosphatämie (12,2 %), Schmerzen in den Extremitäten (12,0 %), Pruritus (11,0 %) und seborrhoische Keratose (11,0 %). Nebenwirkungen vom Grad 3/4 ($\geq 2\%$), die bei mit Ripretinib behandelten Patienten beobachtet wurden, waren erhöhte Lipasewerte (14,8 %), Anämie (14,0 %), Bauchschmerzen (8,2 %), Hypertonie (6,9 %), Müdigkeit (4,1 %), Hypophosphatämie (4,1 %), Erbrechen (2,6 %), Dyspnoe (2,0 %), Diarrhö (2,0 %) und erhöhtes Bilirubin im Blut (2,0 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen ($\geq 1\%$), die bei mit Ripretinib behandelten Patienten beobachtet wurden, waren Anämie (3,8 %), Dyspnoe (2,3 %), Erbrechen (2,0 %), Übelkeit (1,8 %), Müdigkeit (1,5 %), erhöhte Bilirubinwerte im Blut (1,3 %), Verstopfung (1,0 %) und Muskelschwäche (1,0 %).