

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Ripretinib

Datum der Veröffentlichung: 1. April 2022

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Hintergrund.....	8
1 Fragestellung.....	9
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....	10
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	10
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie.....	11
2.3 Endpunkte.....	19
2.3.1 Mortalität.....	20
2.3.2 Morbidität.....	20
2.3.3 Lebensqualität	26
2.3.4 Sicherheit	28
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.....	29
2.4 Statistische Methoden	30
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	33
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie.....	35
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	35
3.2 Mortalität	43
3.3 Morbidität	44
3.4 Lebensqualität	45
3.5 Sicherheit.....	45
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	54
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Ripretinib.....	54
4.2 Design und Methodik der Studie	54
4.3 Mortalität	57
4.4 Morbidität	57
4.5 Lebensqualität	58
4.6 Sicherheit.....	58
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	61
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	62
Referenzen	64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis	10
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie INVICTUS	11
Tabelle 3:	Für die Nutzenbewertung wesentliche Protokolländerungen der Studie INVICTUS	16
Tabelle 4:	Charakterisierung der Intervention in der Studie INVICTUS	18
Tabelle 5:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung.....	19
Tabelle 6:	Kriterien zum Ansprechen gemäß RECIST-V1.1 [11]	21
Tabelle 7:	Abweichungen der RECIST-V1.1-Kriterien (mRECIST) [10] für Patienten und Patientinnen mit GIST angewendet in der Studie INVICTUS.....	21
Tabelle 8:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie INVICTUS.....	29
Tabelle 9:	Verzerrungspotential der Studie INVICTUS	33
Tabelle 10:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie INVICTUS.....	34
Tabelle 11:	Allgemeine Angaben für die doppelblinde Phase der Studie INVICTUS, Datenschnitt 10.08.2020	35
Tabelle 12:	Allgemeine Angaben für die Open-Label-Phase der Studie INVICTUS, Datenschnitt 10.08.2020, Sicherheitspopulation	36
Tabelle 13:	Charakterisierung der Studienpopulation der Studie INVICTUS, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population	38
Tabelle 14:	Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der doppelblinden Phase der Studie INVICTUS, Datenschnitt 10.08.2020; Sicherheitspopulation.....	40
Tabelle 15:	Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Open-Label-Phase der Studie INVICTUS, Datenschnitt 10.08.2020; Sicherheitspopulation.....	41
Tabelle 16:	Begleitmedikation mit einer Häufigkeit von ≥ 30 % in mindestens einem der Behandlungsarme in der Studie INVICTUS, Datenschnitt 10.08.2020; Sicherheitspopulation	42
Tabelle 17:	Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie INVICTUS, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population	43
Tabelle 18:	Rücklaufquoten für die EQ-5D-5L-VAS bezogen auf die ITT-Population.....	44
Tabelle 19:	Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30 bezogen auf die ITT-Population.....	45
Tabelle 20:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der Studie INVICTUS, Datenschnitt 10.08.2020; Sicherheitspopulation	46
Tabelle 21:	UE, die bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie INVICTUS, Datenschnitt 10.08.2020; Sicherheitspopulation	47

Tabelle 22: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie INVICTUS, Datenschnitt 10.08.2020; Sicherheitspopulation	50
Tabelle 23: SUE, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie INVICTUS, Datenschnitt 10.08.2020; Sicherheitspopulation	52
Tabelle 24: UE von besonderem Interesse (jeglicher Schweregrad) in der Studie INVICTUS, Datenschnitt 10.08.2020; Sicherheitspopulation	53
Tabelle 25: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie INVICTUS, Datenschnitt 10.08.2020	62

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studiendesign der Studie INVICTUS [7]	16
Abbildung 2: Patientenfluss in der Studie INVICTUS, Datenschnitt 10.08.2020	37
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in der Studie INVICTUS, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population.....	44

Abkürzungsverzeichnis

AWG	Anwendungsgebiet
BID	Zweimal täglich
BSC	Best Supportive Care
CR	Komplettes Ansprechen
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DCR	Krankheitskontrollrate
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
EoT	Behandlungsende
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-5L	European Quality of Life – 5 Dimension – 5 Level
EQ-5D-5L-VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimension – 5 Level
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIST	Gastrointestinale(r) Stromatumor(e)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	Unabhängiges radiologisches Gutachten
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mRECIST	Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
MW	Mittelwert
N	Anzahl
ORR	Objektive Ansprechrate
OS	Gesamtüberleben
PD	Krankheitsprogression
PDGFRA	Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha
PFS	Progressionsfreies Überleben
PR	Partielles Ansprechen

PT	Preferred Term/s
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QD	Einmal täglich
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Stabile Erkrankung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse/n
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TKI	Tyrosinkinaseinhibitoren
TTP	Zeit bis zur Tumorprogression
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung

Hintergrund

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

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

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

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ripretinib zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Ripretinib in seiner Sitzung am 29. März 2022 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 05. Januar 2022 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 01. April 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Ripretinib (Qinlock®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten 12 Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen [9]:

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

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 150 mg Ripretinib (drei 50-mg-Tabletten) einmal täglich jeweils zur gleichen Tageszeit unabhängig von der Mahlzeit [9].

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Table 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
<i>Studien zum Wirkstoff</i>				
INVICTUS (DCC-2618-03-001) ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-
INTRIGUE (DCC-2618-03-002)	Ja	Nein	Nein	Die Studienpopulation weicht vom AWG ab. Laufende randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit von DCC-2618 (Ripretinib, 150 mg QD) mit Sunitinib bei GIST-Patienten und -Patientinnen verglichen wird, deren Erkrankung nach einer Erstlinienbehandlung mit Imatinib fortgeschritten ist oder die Imatinib nicht vertragen.
ZL-2307-003	Ja	Nein	Nein	Die Studienpopulation weicht vom AWG ab. Laufende randomisierte, offene, multizentrische Phase-II-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von DCC-2618 (Ripretinib, ZL-2307) mit Sunitinib bei GIST-Patienten und -Patientinnen, deren Erkrankung nach einer Erstlinienbehandlung mit Imatinib fortgeschritten ist oder die Imatinib nicht vertragen.
DCC-2618-01-001	Nein	Nein	Nein	Die Studie liefert keine für die Nutzenbewertung relevante Evidenz, die über die Informationen aus der berücksichtigten Studie INVICTUS hinausgeht, da mit dieser für die Zulassungspopulation in allen Endpunktkategorien Evidenz mit einer Kontrollgruppe verfügbar ist. Laufende offene, unkontrollierte, multizentrische Phase-I-Studie bestehend aus einer Dosis-Eskalationsphase und einer

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
				Expansionsphase bei Patienten und Patientinnen mit soliden Tumoren, einschließlich GIST-Patienten und Patientinnen, die Ripretinib 150 mg QD entweder als Zweitlinien- (N = 31), Drittlinien- (N = 28) oder \geq Viertlinien-Behandlung (N = 83) erhielten. Dosisfindungsstudie und Untersuchung der Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Sicherheit von Ripretinib.

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR

Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; EPAR: European Public Assessment Report; GIST: gastrointestinale(r) Stromatumor(e); pU: pharmazeutischer Unternehmer; QD: einmal täglich.

Zur Nutzenbewertung für Ripretinib wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Ripretinib [7]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [13]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie INVICTUS (DCC-2618-03-001) [3,4,5,6,8]
- Publikationen zur Studie INVICTUS: Bauer S et al., 2021 [1], Blay JY et al., 2020 [2], Zalberg JR et al., 2021 [19], Zalberg JR et al., 2021 [20]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Ripretinib basieren auf der Zulassungsstudie INVICTUS (DCC-2618-03-001). Die Studie und die Intervention werden in Tabelle 2–Tabelle 4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie INVICTUS

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Design</p> <p>INVICTUS ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ripretinib + BSC (im Folgenden als „Ripretinib“ bezeichnet) im Vergleich zu Placebo + Best Supportive Care (BSC, im Folgenden als „Placebo“ bezeichnet) bei erwachsenen Patienten und Patientinnen mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor mindestens drei Kinase-Hemmer (Imatinib, Sunitinib und Regorafenib) erhalten haben.</p> <p>Bis zu 40 % der eingeschlossenen Studienteilnehmenden konnten \geq 4 vorherige Therapien erhalten haben. Mithilfe eines Interactive Response Technology (IRT)</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>wurden die Patientinnen und Patienten 2:1 auf die Behandlungsarme (Ripretinib:Placebo) randomisiert, stratifiziert für die zwei Faktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl vorheriger Therapien (3 vs. ≥ 4) • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status (PS) (0 vs. 1 oder 2) <p>Nach einer Krankheitsprogression gemäß modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST) Version 1.1 (GIST-spezifisch) basierend auf einem unabhängigen radiologischen Gutachten (IRR) wurde die Verblindung hinsichtlich des Studienmedikaments aufgehoben (Open-Label-Phase, siehe auch Abbildung 1). Zu diesem Zeitpunkt hatten Studienteilnehmende, die Ripretinib (150 mg QD) erhalten hatten, folgende Optionen:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Erhöhung ihrer Dosierung auf 150 mg BID oder b) weitere Anwendung ihrer aktuellen Dosierung Ripretinib (150 mg QD), wenn der Prüfarzt / die Prüfarztin der Meinung war, dass der Patient / die Patientin von der aktuellen Dosierung profitiert oder eine Dosiserhöhung möglicherweise nicht verträgt oder c) Abbruch der Studienmedikation. <p>Studienteilnehmende, die zu diesem Zeitpunkt Placebo erhielten, hatten die folgenden Optionen:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Wechsel zu Ripretinib (150 mg QD) oder b) Abbruch der Studie. <p>Studienteilnehmende, die zuvor Placebo erhalten hatten, dann zu Ripretinib (150 mg QD) gewechselt waren und eine weitere Krankheitsprogression gemäß mRECIST-Kriterien basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes / der Prüfarztin hatten, hatten die gleichen Optionen wie Personen im Ripretinib-Arm nach einer Krankheitsprogression (siehe Abbildung 1).</p> <p>Die Studie gliedert sich in folgende Phasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening: 28 Tage vor Studienbeginn • Behandlung: 28-Tage-Zyklen für bis zu 2 Jahre (doppelblinde Phase, nach Krankheitsprogression Open-Label-Phase, siehe auch Abbildung 1) • Behandlungsende (EoT): innerhalb von 7 Tagen nach der letzten Dosis • Sicherheits-Follow-up: 30 Tage nach letzter Dosis des Studienmedikaments (telefonisch) • Langzeit-Follow-up (OS): alle 3 Monate (telefonisch) bis zum Entzug der Einverständniserklärung oder Tod jeglicher Ursache <p>Studienteilnehmende, die mindestens 12 Zyklen Ripretinib erhalten hatten und dem Amendment 6 des Protokolls zugestimmt hatten, hatten alle 4 Zyklen eine Visite (Extensionsphase).</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 18 Jahre • Histologische Diagnose von GIST • Patientinnen/Patienten mussten unter Imatinib, Sunitinib und Regorafenib eine Progression erhalten haben oder eine dokumentierte Intoleranz gegen eine dieser Therapien trotz Dosismodifizierung aufweisen. • ECOG-PS von 0 bis 2 zum Zeitpunkt des Screenings • Fähig, eine archivierte Tumorprobe bereitzustellen, wenn seit der Probenentnahme keine Krebstherapie durchgeführt wurde. Wenn eine Krebstherapie seit der

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Probenentnahme durchgeführt wurde, muss eine frische Tumorprobe vor der ersten Dosis des Studienmedikaments entnommen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mindestens eine messbare Läsion gemäß der mRECIST-Kriterien Version 1.1 innerhalb von 21 Tagen vor Erhalt der ersten Dosis des Studienmedikaments (Nicht-nodale Läsionen müssen $\geq 1,0$ cm in der Längsachse oder \geq doppelte Schichtdicke in der Längsachse sein.) • Adäquate Organfunktion und Knochenmarksreserve zum Zeitpunkt des Screenings gemäß den folgenden labordiagnostischen Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Absolute Neutrophilenanzahl (ANC) $\geq 1.000/\mu\text{l}$ ○ Hämoglobin ≥ 8 g/dl ○ Thrombozytenzahl $\geq 75.000/\mu\text{l}$ ○ Gesamtbilirubin $\leq 1,5$ x der oberen Normgrenze (ULN) ○ Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) ≤ 3 x ULN (≤ 5 x ULN, wenn hepatische Metastasen vorhanden sind) ○ Serum-Kreatin $\leq 1,5$ x ULN oder Kreatin-Clearance ≥ 50 ml/min basierend auf Urinsammlung oder Cockcroft-Gault-Schätzung ○ Prothrombin-Zeit, Internationale normalisierte Ratio (INR) und partielle Thromboplastin-Zeit $\leq 1,5$ x ULN. Personen, die seit mindestens 30 Tagen vor Erhalt des Studienmedikaments auf einer stabilen gerinnungshemmenden Erhaltungsbehandlung sind, können $> 1,5$ x ULN aufweisen, wenn nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals die Person für die Studie geeignet ist. Eine angemessene Begründung muss dem Sponsor vor Randomisierung zur Verfügung gestellt werden. • Rückbildung sämtlicher Toxizität vor Beginn der Behandlung zu \leq Grad 1 (oder Baseline) innerhalb 1 Woche vor der ersten Dosis des Studienmedikaments (ausgenommen Alopezie und \leq Grad 3 klinisch asymptomatische Lipase, Amylase und Kreatin Phosphokinase Laborabnormalitäten) <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit einer Krebstherapie, einschließlich einer Studienbehandlung oder Studienprozedur, innerhalb von 14 Tagen oder 5 x der Halbwertszeit (je nachdem was länger ist) vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. Für biologische Therapien, z. B. monoklonale Antikörper mit einer Halbwertszeit über 3 Tagen, muss das Intervall mindestens 28 Tage vor der ersten Dosis des Studienmedikaments sein. • Vorherige Behandlung mit Ripretinib • Vorherige oder gleichzeitige Malignome, deren natürlicher Verlauf oder deren Behandlung das Potential haben, mit der Sicherheit oder der Wirksamkeit von Ripretinib zu interferieren. Patienten und Patientinnen, die eine adjuvante Krebstherapie erhalten, sind nicht geeignet, wenn diese Therapien potentiell aktiv gegenüber GIST sind oder vom Protokoll ausgeschlossen werden. • Bekannte aktive Metastasen des zentralen Nervensystems • New York Heart Association Klasse II–IV Herzerkrankung, Ischämie oder andere unkontrollierte Herzerkrankungen wie Angina Pectoris, klinisch relevante kardiologische Arrhythmien, welche eine Behandlung erfordern, unkontrollierte Hypertonie oder Herzinsuffizienz • Arterielle thrombotische oder embolische Ereignisse wie Schlaganfall (einschließlich ischämischer Attacken) oder Hämoptysis innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Dosis des Studienmedikaments • Venöse thrombotische Ereignisse (z. B. tiefe Venenthrombose) oder pulmonal-arterielle Ereignisse (z. B. Lungenembolie) innerhalb von 3 Monaten vor der ersten

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Dosis des Studienmedikaments. Personen mit venösen thrombotischen Ereignissen ≥ 3 Monate vor der ersten Dosis des Studienmedikaments, welche auf einer stabilen gerinnungshemmenden Behandlung sind, sind geeignet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12-Kanal Echokardiogramm (EKG), welches ein QTcF von > 450 ms bei Männern oder > 470 ms bei Frauen zum Zeitpunkt des Screenings zeigt, oder Personen, die eine Vorgeschichte eines langen QTc-Syndroms haben • Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) < 50 % zum Zeitpunkt des Screenings • Verwendung von Protonenpumpen-Inhibitoren innerhalb von 4 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. Andere Medikamente, die den Magen-pH erhöhen, wie z. B. Histamin-H2-Rezeptorantagonisten und Antazida, können eingenommen werden, vorausgesetzt, die Einnahme erfolgt nicht innerhalb von 2 Stunden vor oder nach Erhalt des Studienmedikaments. • Verwendung von starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren, einschließlich bestimmter pflanzlicher Medikamente (z. B. Johanniskraut) und Einnahme von Grapefruit oder Grapefruitsaft innerhalb von 14 Tagen oder 5 x Halbwertszeit (je nachdem was länger ist) vor der ersten Dosis des Studienmedikaments • Verwendung bekannter Substrate oder Inhibitoren von BCRP-Transportern innerhalb von 14 Tagen oder 5 x Halbwertszeit (je nachdem was länger ist) vor der ersten Dosis des Studienmedikaments
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Screening: N = 154 Randomisierung: N = 129 Intervention: Ripretinib N = 85 Kontrolle: Placebo N = 44</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort der Durchführung Die Studie wurde an 29 Zentren in 12 Ländern durchgeführt: USA, Australien, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Polen, Singapur, Spanien, Großbritannien.</p> <p>Zeitraum der Durchführung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss erste/r Patient/in: 27.02.2018 • Einschluss letzte/r Patient/in: 19.10.2018¹⁾ • Letzte/r Visite/Kontakt letzte/r Patient/in: Studie noch laufend, voraussichtliches Studienende: 04.2022 <p>Datenschnitte und Auswertungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. Datenschnitt: 31.05.2019 (a priori geplant) • 2. Datenschnitt: 10.08.2020 (von EMA gefordert) • 3. Datenschnitt: 15.01.2021 (ungeplant: für Kongress) <p>Es waren keine Interimsanalysen geplant. Im Studienprotokoll wurde a priori die primäre Analyse für das Progressionsfreie Überleben (PFS) geplant, sobald 90 PFS-Ereignisse eingetreten waren. Es wurde davon ausgegangen, dass die primäre Analyse etwa 6 Monate nach der Aufnahme des letzten Patienten / der letzten Patientin in die Studie stattfinden würde.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (basierend auf IRR) <p>Sekundäre Endpunkte</p> <p><u>Sekundärer Hauptendpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Objektive Ansprechrate (ORR) <p><u>Weitere sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS) • Zeit bis zur Tumorprogression (TTP) (basierend auf IRR) • Zeit bis zum besten Ansprechen • PFS (basierend auf Beurteilung Prüfarzt/Prüfärztin) • Krankheitskontrollrate zu Woche 12 (DCR: komplettes Ansprechen (CR) + partielles Ansprechen (PR) + stabile Erkrankung (SD)) • Pharmakokinetik/Pharmakodynamik (PK/PD) • EQ-5D-5L-VAS • EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) • EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) • Sicherheit <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (basierend auf Beurteilung Prüfarzt/Prüfärztin) nach Dosisescalation • Behandlungseffekt von Ripretinib auf die Häufigkeit des cfDNA-Mutationsallel • Mutationen und Mutationslast in Plasma und cfDNA • Konkordanz zwischen KIT, PDGFRA und anderen Mutationen in Tumor und cfDNA • Potentielle Mechanismen der TKI-Resistenz der GIST zum Zeitpunkt der Progression • Veränderungen in der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen
Subgruppenanalysen	<p>Gemäß SAP Version 2.0 vom 08.08.2019 wurden für PFS und ORR für folgende Subgruppen Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (18–64 Jahre vs. 65–74 Jahre vs. 75 Jahre oder älter) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Abstammung (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch vs. nicht berichtet) • Region (USA vs. Nicht-USA) • Screening-ECOG-PS (0 vs. 1 oder 2) • Anzahl vorheriger Therapien (3 vs. ≥ 4) <p>Post hoc wurden für die genannten Subgruppen Analysen für OS durchgeführt (für Datenschnitt 31.05.2019 und Datenschnitt 10.08.2020).</p>

¹⁾ Information zum Datum Einschluss letzte/r Patient/in wurde Modul 4 des Nutzendossiers entnommen und bezieht sich auf das Datum der Unterschrift der Einverständniserklärung.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: absolute Neutrophilenanzahl; AST: Aspartat-Aminotransferase; BCRP: Breast Cancer Resistance Protein; BID: zweimal täglich; BSC: Best Supportive Care; CR: komplettes Ansprechen; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; DCR: Krankheitskontrollrate; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EKG: 12-Kanal Echokardiogramm; EMA: European Medicines Agency; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EoT: Behandlungsende; EQ-5D-5L-VAS: visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimension – 5 Level; GIST: gastrointestinale(r) Stromatumor(e); INR: Internationale normalisierte Ratio; IRR: unabhängiges radiologisches Gutachten; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; mRECIST: modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ORR: objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PD: Pharmakodynamik; PDGFRA: Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha; PFS: progressionsfreies Überleben; PK: Pharmakokinetik; PR: partielles Ansprechen; QD: einmal täglich; GIST: gastrointestinale(r) Stromatumor(e); INR: Internationale normalisierte Ratio; IRR: unabhängiges radiologisches Gutachten; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; mRECIST: modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ORR: objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PD: Pharmakodynamik; PDGFRA: Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha; PFS: progressionsfreies Überleben; PK: Pharmakokinetik; PR: partielles Ansprechen; QD: einmal täglich; SD: stabile Erkrankung; TKI: Tyrosinkinaseinhibitoren; TTP: Zeit bis zur Progression; ULN: obere Grenze des Normbereichs.

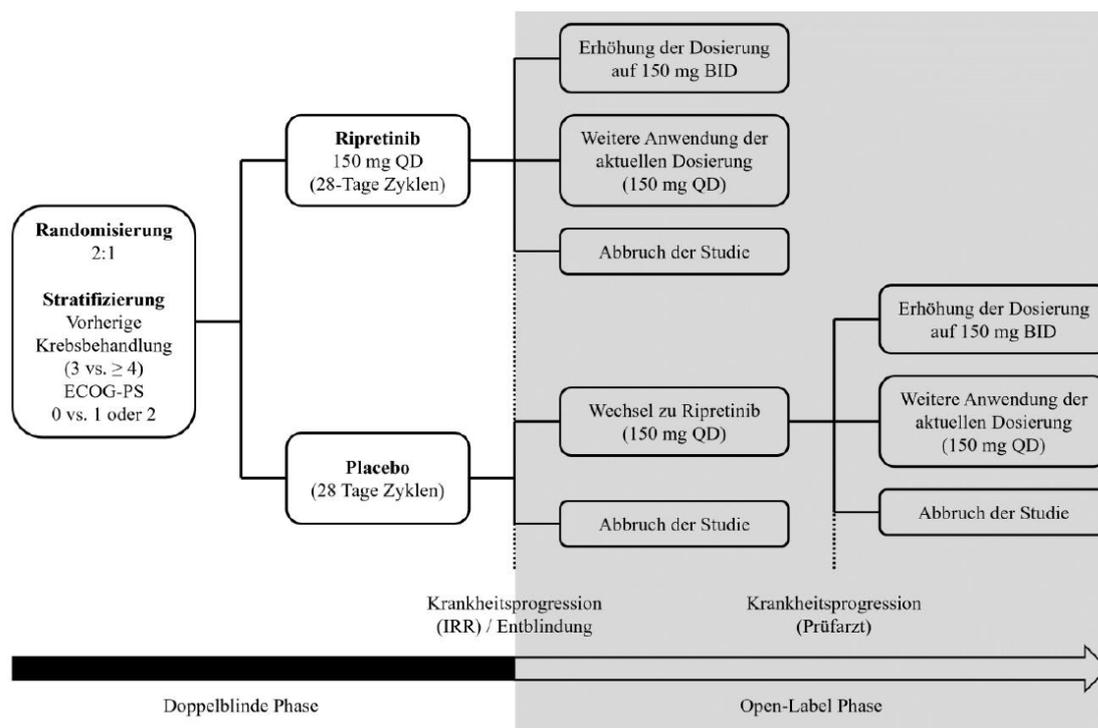


Abbildung 1: Studiendesign der Studie INVICTUS [7]

Abkürzungen: BID: zweimal täglich; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; mg: Milligramm; QD: einmal täglich.

Protokolländerungen

Es wurden 6 Änderungen des Originalprotokolls vom 10.08.2017 vorgenommen. Amendment 1 vom 07.11.2017 wurde vor Einschluss der ersten Patientin / des ersten Patienten (27.02.2018) erstellt. Unter Protokoll-Amendment 1 wurden 58 Personen im Ripretinib-Arm und 27 Personen im Placebo-Arm in die Studie eingeschlossen. Die relevanten Protokolländerungen der Amendments 2 bis 6 traten somit nach Einschluss der ersten Person in die Studie in Kraft und sind nachfolgend in Tabelle 3 zusammengefasst. Zudem gab es 4 länderspezifische administrative Amendments, die keine wesentlichen Protokolländerungen enthielten (Version 1.1: Großbritannien (24.01.2018), Frankreich und Belgien (22.03.2018) und Deutschland (27.03.2018)).

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung wesentliche Protokolländerungen der Studie INVICTUS

Amendment Version	Wesentliche Änderungen
Amendment 2 vom 01.03.2018 Einschluss ¹⁾ : n = 0	<ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung der Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Rekrutierung von Patienten/Patientinnen mit adjuvanter Therapie wurde ermöglicht. ○ Ausschluss von Patienten/Patientinnen mit aktiven Blutungen, jedoch waren hämorrhoidale und Zahnfleischblutungen erlaubt. • Patientinnen/Patienten können in der Mitte eines Zyklus die Dosis erhöhen.
Amendment 3 vom 22.03.2018 Einschluss ¹⁾ : Ripretinib: n = 26, Placebo: n = 17	<ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung der Ausschlusskriterien, um Einschluss von Patienten/Patientinnen mit bekanntem KIT- oder PDGFRA-Wildtyp-GIST zu ermöglichen. • Hinzufügen zusätzlicher Informationen zu Medikamenten, die vermieden oder mit Vorsicht einzunehmen sind.

Amendment Version	Wesentliche Änderungen
Amendment 4 vom 27.08.2018 Einschluss ¹⁾ : Ripretinib: n = 1, Placebo: n = 0	<ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung von Einschlusskriterium zur Sicherstellung von adäquater Organfunktion und Knochenmarksreserve <ul style="list-style-type: none"> ○ Einschluss von AST <u>und</u> ALT (anstelle von AST <u>oder</u> ALT) ○ Einschluss von Prothrombin-Zeit, INR <u>und</u> partieller Thromboplastinzeit (anstelle von Prothrombin-Zeit, INR <u>oder</u> partieller Thromboplastinzeit) • Ergänzungen bezüglich des Ausschlusses von Personen mit Stevens-Johnson-Syndrom, welche eine vorherige Behandlung mit TKI erhalten haben (basierend auf Daten der Phase-I-Studie DCC-2618-01-001), sowie bezüglich der Dosisunterbrechung bei Personen, welche unter dem Stevens-Johnson-Syndrom leiden.
Amendment 5 vom 30.10.2018 Einschluss ¹⁾²⁾ : n = 0	<ul style="list-style-type: none"> • Statistische Analysemethoden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Klarstellung der Definition der Analysepopulationen, einschließlich einer globalen Änderung von „modifizierte ITT“ zu „ITT“ ○ Klarstellung der Prozeduren bei fehlenden Daten ○ Klarstellung der Adjustierung bei multiplen Vergleichen, einschließlich des Entfernens von Endpunkten mit niedriger Power und Bedeutung in der multiplen Testprozedur. Spezifizierung, dass EORTC QLQ-C30 (Veränderung in Rollenfunktion und körperlichen Funktion) in die Testprozedur eingeschlossen werden. ○ Klarstellung, unter welchen Bedingungen eine Entblindung des Studienmedikaments erfolgen kann ○ Klarstellung, dass die primäre Analyse stattfindet, wenn 90 PFS-Events aufgetreten sind ○ Änderung der Analyse des primären Endpunkts PFS und OS von einem unstratifizierten Modell in ein Modell mit Stratifizierungsfaktoren gemäß ICH-Richtlinien.
Amendment 6 vom 06.03.2020 Einschluss ¹⁾²⁾ : n = 0	<ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der Häufigkeit von Bewertungen von einmal alle 4 Zyklen, nachdem Patienten/Patientinnen mindestens 12 Zyklen mit Ripretinib beendet und diesem Protokoll-Amendment zugestimmt hatten. • Patienten/Patientinnen wurde erlaubt, Medikamente einzunehmen, die den pH-Wert des Magens erhöhen, nachdem diese mindestens 12 Zyklen mit Ripretinib beendet und diesem Protokoll-Amendment zugestimmt hatten. • Patienten/Patientinnen wurde erlaubt, Protonen-Pumpen-Inhibitoren einzunehmen, nachdem diese mindestens 12 Zyklen mit Ripretinib beendet und diesem Protokoll-Amendment zugestimmt hatten. • Die Bedingung, H2-Rezeptor-Antagonisten und Magensäuremittel zu erfassen, wurde entfernt, nachdem die Patienten/Patientinnen mindestens 12 Zyklen mit Ripretinib beendet und diesem Protokoll-Amendment zugestimmt hatten. • Die Bedingung, Informationen über den Healthcare Utilization Questionnaire aufzunehmen, wurde entfernt, wenn Patienten/Patientinnen mindestens 12 Zyklen mit Ripretinib beendet und diesem Protokoll-Amendment zugestimmt hatten. • Die Einschränkung, zu einem späteren Zeitpunkt in der Studie nicht mehr in der Dosis eskalieren zu können, wurde entfernt.

¹⁾ Anzahl an Personen, die zwischen diesem und dem nächsten Amendment-Datum eingeschlossen wurde.

²⁾ Laut Modul 4 wurde der letzte Patient / letzte Patientin am 19.10.2018 in die Studie eingeschlossen, somit wurden unter Amendment 5 und 6 keine weiteren Personen mehr eingeschlossen.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; ICH: International Conference on Harmonisation; INR: Internationale normalisierte Ratio; ITT: Intention to Treat; OS: Gesamtüberleben; PDGFRA: Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha; PFS: progressionsfreies Überleben.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie INVICTUS

Intervention	Kontrolle
<p>Ripretinib 150 mg Ripretinib oral (drei 50-mg-Tabletten) einmal täglich als Tablette im Ganzen mit Wasser jeweils zur gleichen Tageszeit unabhängig von einer Mahlzeit (Zyklusdauer 28 Tage).¹⁾</p> <p>Dosiseskalation Nach einer Krankheitsprogression war eine Dosiseskalation mit 150 mg Ripretinib zweimal täglich im Abstand von mindestens 6 h jeweils zur gleichen Tageszeit möglich.</p>	<p>Placebo Art der Verabreichung, Aussehen und Einnahmeschema identisch zur Prüfintervention.</p>
<p>Dosisunterbrechung und Dosisanpassungen²⁾³⁾ Die Behandlung wurde ausgesetzt oder angepasst (z. B. Dosisreduktion), wenn ein unerwünschtes Ereignis⁴⁾ auftrat, um eine palliative Behandlung zu ermöglichen oder aus anderen Gründen nach Rücksprache mit dem Sponsor. Eine Unterbrechung durfte nicht länger als 1 Zyklus (28 Tage) sein. Wenn ein Patient / eine Patientin eine niedrigere Dosis als 50 mg einmal täglich benötigte oder wenn bei einem Patienten / einer Patientin die Dosis reduziert wurde und ein Krankheitsprogress durch das unabhängige radiologische Gutachten bestätigt wurde, musste die Studienmedikamenteneinnahme abgebrochen werden und die EoT-Visite sowie die Sicherheitsnachbeobachtung musste durchgeführt werden, und der Patient / die Patientin musste hinsichtlich des Gesamtüberlebens nachbeobachtet werden.</p>	
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Protonenpumpeninhibitoren⁵⁾ mussten mindestens 4 Tage vor der ersten Dosis des Studienmedikaments abgesetzt werden. • Starke oder mäßige Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 (inklusive pflanzlicher Arzneimittel, z. B. Johanniskraut) mussten mindestens 14 Tage oder 5 x der Halbwertszeit, je nachdem was länger war, vor der ersten Dosis des Studienmedikaments abgesetzt werden. • Grapefruit oder Grapefruitsaft (mindestens 14 Tage vor erster Dosis) • Bekannte Substrate oder Inhibitoren von BCRP-Transportern mussten mindestens 14 Tage oder 5 x der Halbwertszeit, je nachdem was länger war, vor der ersten Dosis des Studienmedikaments abgesetzt werden. • Antikrebstherapien mussten mindestens 14 Tage oder 5 x der Halbwertszeit, je nachdem was länger war, vor der ersten Dosis des Studienmedikaments abgesetzt werden. Für vorherige biologische Therapien, z. B. monoklonale Antikörper mit einer Halbwertszeit von länger als 3 Tagen, mussten mindestens 28 Tage vor der ersten Dosis des Studienmedikaments abgesetzt werden. <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analgetika, Laxativa, Antiemetika • Antazida zur Erhöhung des pH-Wertes im Magen (mit Ausnahme von Protonenpumpeninhibitoren) konnten eingenommen werden, sofern sie nicht innerhalb von 2 Stunden vor oder nach der Verabreichung des Studienmedikaments eingenommen wurden.⁵⁾ 	

¹⁾ Bei einer versäumten Einnahme um bis zu 8 h gegenüber der gewohnten Einnahmezeit (4 h bei zweimaliger Einnahme) ist die Dosis so bald wie möglich nachzuholen und die nächste Dosis dann wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen. Bei einer versäumten Einnahme um mehr als 8 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit (mehr als 4 h bei zweimaliger Einnahme) wird die Dosis nicht mehr eingenommen und das gewohnte Einnahmeschema wird am nächsten Tag fortgesetzt. Bei Erbrechen nach der Gabe von Ripretinib sollte der Patient / die Patientin keine Ersatzdosis einnehmen und das Dosierungsschema am nächsten Tag zur üblichen Zeit fortsetzen.

²⁾ Schrittweise Dosisverringern von 150 mg einmal täglich auf 100 mg einmal täglich und 50 mg einmal täglich.

³⁾ Bei Patienten/Patientinnen mit Krankheitsprogression und Dosiseskalation mit 150 mg zweimal täglich: schrittweise Dosisverringern auf 100 mg zweimal täglich und 150 mg einmal täglich.

⁴⁾ Wenn ein UE auf einen CTCAE-Grad 1 oder zum Ausgangswert zurückging, konnte der Patient / die Patientin erneut behandelt werden. Der Patient / die Patientin musste auf die Dosis reeskaliert werden, bei der das UE aufgetreten war. Wenn

die Dosis auf die erste Dosisreduktionsstufe reduziert wurde und das UE wieder den Grad 1 oder den Ausgangswert erreichte, konnte der Patient / die Patientin wieder mit der Anfangsdosis behandelt werden. Wenn ein Patient 2 aufeinanderfolgende Dosisreduktionen erhielt und das UE bei der zweiten Dosisreduktionsstufe wieder Grad 1 oder den Ausgangswert erreichte, konnte der Patient / die Patientin mit der ersten Dosisreduktionsstufe wieder behandelt werden und musste einen Zyklus lang ohne Unterbrechung auf dieser Dosisstufe verbleiben, bevor er/sie auf die Anfangsdosis eskaliert wurde. Wenn das UE, das zur Dosisanpassung geführt hatte, nicht innerhalb eines Zyklus (28 Tage) zum Grad 1 oder zum Ausgangswert zurückkehrte, musste das Studienmedikament abgesetzt werden, es sei denn, der Prüfer stufte das UE als klinisch nicht signifikant ein. In diesem Fall konnte nach Rücksprache mit dem Sponsor die Möglichkeit bestehen, dass der Patient / die Patientin mit einer reduzierten Dosis wieder beginnen konnte.

- ⁵⁾ Nachdem die Patienten/Patientinnen mindestens 12 Zyklen mit Ripretinib beendet hatten und Protokoll-Amendment 6 zugestimmt hatten, konnten Antazida (inklusive Protonenpumpeninhibitoren) ohne zeitliche Beschränkung der Verabreichung verabreicht werden.

Abkürzungen: BCRP: Breast Cancer Resistance Protein; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; EoT: Behandlungsende; h: Stunden; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studie INVICTUS (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle 5 nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben (OS)	Mortalität	Ja	Ja
Ansprechen	Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (PFS) ¹⁾		Ja	Nein
Zeit bis zur Tumorprogression (TTP)		Ja	Nein
Gesamtansprechen		Ja	Nein
Objektive Ansprechrage (ORR)		Ja	Nein
Krankheitskontrollrate (DCR)		Ja	Nein
Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L-VAS)		Ja	Ja
Krankheitssymptomatik ²⁾ (EORTC QLQ-C30)		Ja	Ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ³⁾ (EORTC QLQ-C30)	Lebensqualität	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Primärer Endpunkt

²⁾ Erhoben mit den Symptomskalen Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe und finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30

³⁾ Erhoben mit der Skala zum globalen Gesundheitszustand / zur globalen Lebensqualität und den Funktionsskalen Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Emotionale Funktion und Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30

Abkürzungen: DCR: Krankheitskontrollrate; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D-5L-VAS: visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimension – 5 Level; ORR: objektive Ansprechrage; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; TTP: Zeit bis zur Progression.

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ war definiert als Zeit (in Wochen) ab der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben oder Lost to Follow-up waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert.

In der Studie INVICTUS wurden Todesfälle im Rahmen der Sicherheitserhebung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (+ 5 Tage) erfasst. Nach der Sicherheitsnachbeobachtung wurde OS telefonisch alle 3 Monate (\pm 1 Monat) bis zum Entzug der Einverständniserklärung oder Tod jeglicher Ursache erfasst.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz:

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität:

Die Erhebung des Endpunkts ist valide.

2.3.2 Morbidität

Ansprechen: Progressionsfreies Überleben (PFS), Zeit bis zur Tumorprogression (TTP)

Die Endpunkte „Progressionsfreies Überleben“ und „Zeit bis zur Tumorprogression“ werden aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Der Endpunkt „PFS“ war definiert als die Zeit (in Wochen) ab der Randomisierung bis zur ersten nachgewiesenen Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. Eine Krankheitsprogression wurde mittels RECIST-V1.1-Kriterien [11] (Tabelle 6), welche für das Erkrankungsbild GIST modifiziert wurden [10] (siehe Tabelle 7), beurteilt. Die RECIST-Kriterien zielen auf die Auswahl und Bewertung von Zielläsionen der GIST ab, anhand derer das Ansprechen der Erkrankung durch Fachpersonal beurteilt werden kann. Dabei beschränkt sich die Verlaufsbeurteilung der Zielläsionen ausschließlich auf die Größe der Zielläsionen bzw. auf die Rückbildung oder das Neuauftreten von (Ziel)Läsionen [11]:

Tabelle 6: Kriterien zum Ansprechen gemäß RECIST-V1.1 [11]

Ansprechen	Kriterien
CR	<ul style="list-style-type: none"> • Rückbildung aller Zielläsionen • Alle pathologischen Lymphknoten (ob Ziel- oder Nicht-Ziel-Lymphknoten) müssen eine Reduktion der kurzen Achse auf < 10 mm aufweisen.
PR	<ul style="list-style-type: none"> • Mindestens eine 30%ige Abnahme der Summe des Durchmessers der Zielläsionen, wobei als Referenz der Baseline-Summendurchmesser herangezogen wird.
SD	<ul style="list-style-type: none"> • Weder ausreichende Rückbildung, um ein PR zu erreichen, noch eine ausreichende Zunahme, um sich für Krankheitsprogression zu qualifizieren. • Als Referenz wird der kleinste Summendurchmesser während der Studie herangezogen.
PD	<ul style="list-style-type: none"> • Mindestens eine 20%ige Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen, wobei als Referenz die kleinste Summe in der Studie gilt (dies schließt die Summe zu Baseline ein, wenn diese die kleinste in der Studie ist). • Zusätzlich zur relativen Zunahme der Läsionsgröße von 20 % muss die Summe auch eine absolute Zunahme von mindestens 5 mm aufweisen. (Anmerkung: Das Auftreten von einer oder mehreren neuen Läsionen gilt auch als Progression.)

Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen; mm: Millimeter; PD: Krankheitsprogression; PR: partielles Ansprechen; SD: stabile Erkrankung.

Tabelle 7: Abweichungen der RECIST-V1.1-Kriterien (mRECIST) [10] für Patienten und Patientinnen mit GIST angewendet in der Studie INVICTUS

mRECIST-Kriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Keine Lymphknoten werden als Zielläsionen ausgewählt; vergrößerte Lymphknoten werden als Nicht-Zielläsionen verfolgt. • Keine Knochenläsionen werden als Zielläsionen ausgewählt. • Positronen-Emissions-Tomographie ist als radiologische Untersuchung nicht zulässig. • Ein progressiv wachsendes neues Tumorknötchen innerhalb einer bereits existierenden Tumormasse muss die folgenden Kriterien erfüllen, um als eindeutiger Beweis einer Progression gemäß den mRECIST-Kriterien Version 1.1 zu gelten: <ul style="list-style-type: none"> a) Die Läsion ist mindestens 2 cm groß und ist definitiv eine neue GIST-Läsion (z. B. verstärkend mit Kontrast oder anderen Kriterien, um Artefakte auszuschließen); oder b) Die Läsion dehnt sich über 2 aufeinanderfolgende Bildgebungsverfahren aus.

Abkürzungen: GIST: gastrointestinale(r) Stromatumor(e); (m)RECIST: (Modified) Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

In der Studie INVICTUS wurden Computertomographie-Scans (CT-Scans) als bildgebendes Verfahren zur Beurteilung der Krankheitsprogression eingesetzt. Wenn CT-Scans nicht möglich waren, konnte eine Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt werden. Ein unabhängiger radiologischer Gutachter, der gegenüber den lokalen Auswertungen des ärztlichen Prüfpersonals sowie gegenüber den weiteren Informationen bezüglich des Entblindungsverfahrens verblindet war, erstellte das unabhängige radiologische Gutachten (IRR) anhand der mRECIST-V1.1-Kriterien.

Laut Studienprotokoll wurden Patienten und Patientinnen, die eine chirurgische Resektion von Ziel- oder Nicht-Ziel-Läsionen oder eine andere Krebstherapie erhielten, sowie Patienten und Patientinnen, die kein dokumentiertes Datum für den Zeitpunkt von Progression oder Tod aufwiesen, zum Zeitpunkt der letzten Bewertung zensiert.

Die „Zeit bis zur Tumorprogression“ (TTP) war definiert als die Zeit (in Wochen) ab der Randomisierung bis zur ersten nachgewiesenen Krankheitsprogression basierend auf einem IRR. Patienten und Patientinnen, die eine chirurgische Resektion von Ziel- oder Nicht-Ziel-Läsionen oder eine andere Krebstherapie erhielten, sowie Patienten und Patientinnen, die kein dokumentiertes Datum für den Zeitpunkt von Progression oder Tod aufwiesen oder die vor einer Progression verstarben, wurden zum Zeitpunkt der letzten Bewertung zensiert.

Laut SAP und Modul 4 des Nutzendossiers wurde in den folgenden Situationen das PFS (bzw. die TTP) anderweitig neu definiert oder zensiert:

- Für Patienten und Patientinnen, die keine auswertbare radiologische Beurteilung hatten (einschließlich jener Personen, die randomisiert wurden, jedoch unbehandelt waren aufgrund von Tod oder eines anderen Grundes), wurde PFS/TTP zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert (PFS/TTP = 1 Tag), außer der Patient / die Patientin starb innerhalb von 2 Therapiezyklen (8 Wochen + 3 Tage). Wenn ein Patient / eine Patientin innerhalb von 2 Therapiezyklen (8 Wochen + 3 Tage) verstarb, wurde für diesen Patienten / diese Patientin ein PFS-Ereignis zum Zeitpunkt des Todes gewertet.
- Für Patienten und Patientinnen, die nur nicht-messbare Läsionen gemäß der mRECIST-Version 1.1 (nicht-nodale Läsionen mussten $\geq 1,0$ cm in der Längsachse oder \geq doppelte Schichtdicke in der Längsachse sein) innerhalb von 21 Tagen vor Erhalt der ersten Dosis des Studienmedikamentes aufwiesen, wurde PFS/TTP zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren progressionsfreien radiologischen Beurteilung zensiert, oder für Patienten und Patientinnen wird eine Progression zum Zeitpunkt einer neuen Läsion oder einer eindeutigen Progression in einer Nicht-Zielläsion angenommen.
- Für Patienten und Patientinnen, welche vor dem dokumentierten Datum der ersten Progression eine operative Entfernung der Ziel- oder Nicht-Zielläsion hatten oder welche eine andere Krebsbehandlung als das Studienmedikament erhalten hatten, wurde PFS/TTP zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren progressionsfreien radiologischen Beurteilung zensiert.
- Für Patienten und Patientinnen, die keinen Progress aufwiesen und nicht verstorben sind, wurde PFS/TTP zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren progressionsfreien radiologischen Beurteilung, sofern es maximal eine ausgelassene/nicht-auswertbare Beurteilung vor dieser Beurteilung gab, zensiert.
- Für Patienten und Patientinnen, für die eine erste Progression zwischen den geplanten Visiten dokumentiert wurde, wurde das Progressionsdatum definiert als das Datum der neuen Läsion (wenn die Progression aufgrund einer neuen Läsion festgestellt wurde) oder als der früheste Zeitpunkt des Scan-Datums der Komponenten, welche die Progression gemäß IRR ausgelöst haben (wenn die Progression durch eine Erhöhung der Gesamtzahl an Läsionen festgestellt wurde).
- Nur für die Analyse des PFS relevant: Patienten und Patientinnen, welche nach 2 oder mehr aufeinanderfolgenden ausgelassenen/nicht-auswertbaren Beurteilungen eine erste Progression hatten oder verstarben, wurden zum Zeitpunkt der auswertbaren Beurteilung unmittelbar vor den 2 oder mehr aufeinanderfolgenden ausgelassenen/nicht-auswertbaren radiologischen Beurteilungen zensiert. Die ausgelassenen/nicht-auswertbaren Beurteilungen beinhalten sowohl die geplanten Beurteilungen, wenn ein Patient / eine Patientin unter Behandlung war, sowie die hypothetischen Beurteilungen (die erwarteten Beurteilungen, als sei ein Patient / eine Patientin noch unter Behandlung), nachdem ein

Patient / eine Patientin die Behandlung abgebrochen hatte oder die Einverständniserklärungen aus anderen Gründen als der Progression zurückgezogen hatte.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz:

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt aus Überleben (Mortalität) und Krankheitsprogression (Morbidität). Die Komponente Überleben wird im patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgte gemäß den mRECIST-V1.1-Kriterien für GIST-Patienten und -Patientinnen. Der Befund erfolgte ausschließlich anhand radiologischer bildgebender Verfahren ohne Berücksichtigung der für die Patientin bzw. den Patienten spürbaren Symptomatik. Krankheitsprogression ist in dieser Operationalisierung nicht unmittelbar patientenrelevant. In der Gesamtschau werden PFS und TTP deshalb als nicht patientenrelevant bewertet.

Validität:

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Ansprechen: Gesamtansprechen, Objektive Ansprechrate (ORR), Krankheitskontrollrate (DCR)

Die Endpunkte „Gesamtansprechen“, „Objektive Ansprechrate“ und „Krankheitskontrollrate“ werden aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Für das „Gesamtansprechen“ wurden die einzelnen möglichen Ansprecharten bzw. Zustände (CR: komplettes Ansprechen; PD: Krankheitsprogression; PR: partielles Ansprechen; SD: stabile Erkrankung) betrachtet. Das Ansprechen wurde anhand der RECIST-V1.1-Kriterien [11] beurteilt (siehe Tabelle 6), welche für das Erkrankungsbild GIST modifiziert wurden [10] (siehe Tabelle 7).

Die „Objektive Ansprechrate“ (ORR) war definiert als der Anteil an Patienten und Patientinnen mit einer auf dem IRR basierenden bestätigten CR oder PR. Das jeweilige Ansprechen (CR oder PR) musste sich in wiederholten Messungen bestätigen, die mindestens 4 Wochen, nachdem zum ersten Mal die Kriterien erfüllt waren, durchgeführt wurden. Patienten und Patientinnen mit unbekanntem oder fehlendem Ansprechen wurden als Non-Responder gewertet.

Die „Krankheitskontrollrate“ (DCR) war definiert als der Anteil an Patienten und Patientinnen, die ein Ansprechen (CR, PR) oder eine SD zu Woche 12 aufwiesen.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz:

Das Ansprechen in den unterschiedlichen Operationalisierungen (Gesamtansprechen, ORR und DCR) basiert auf der Beurteilung bildgebender Befunde (CT-Scans) ohne Symptombezug. In dieser Operationalisierung sind die Endpunkte nicht unmittelbar patientenrelevant.

Validität:

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L-VAS)

Der Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L-VAS)“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

In der Studie INVICTUS wurde die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L (European Quality of Life 5 Dimension – 5 Level version) eingesetzt. Die VAS erfasst beim EQ-5D-5L die Selbsteinschätzung der Gesundheit auf einer 20 cm langen Skala [18]. Die Extreme sind „denkbar bester Gesundheitszustand“ (100 auf der Skala) und „denkbar schlechtester Gesundheitszustand“ (0 auf der Skala). Die Befragten markieren eine Stelle auf der Skala, die ihren Gesundheitszustand wiedergibt, und notieren die markierte Nummer in einem Kästchen. Eine positive Veränderung vom Ausgangswert ist gleichbedeutend mit einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands. Der abgefragte Bezugszeitraum ist der jeweilige Tag der Erhebung.

Die Patientinnen und Patienten sollten die EQ-5D-5L-VAS (nach dem EORTC QLQ-C30) mithilfe eines elektronischen Systems zur Erfassung von patientenberichteten Ergebnissen auf bereitgestellten Tablets ausfüllen. Dies sollte vor der Gabe der Studienmedikation und bevor andere Beurteilungen durch das Prüfpersonal durchgeführt wurden erfolgen. Es wurde eine in die jeweilige Landessprache übersetzte, validierte Version des EQ-5D-5L eingesetzt.

Laut Modul 4 wurde die EQ-5D-5L-VAS nur bis zum Ende der initialen Behandlung, nicht aber nach einem Wechsel der Kontrollgruppe zu einer Behandlung mit Ripretinib (nach einer Krankheitsprogression) weiter erhoben. Im Studienprotokoll hingegen wird in der Übersicht der Erhebungen für Patienten und Patientinnen mit einem Cross-over (Wechsel der Kontrollgruppe zu einer Behandlung mit Ripretinib) die EQ-5D-5L-VAS weiterhin bis Behandlungsende erhoben.

Post hoc wurde eine Responderanalyse für die Zeit bis zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustands (EQ-5D-5L-VAS) mit einer Relevanzschwelle von 15 % der Skalenspannweite vorgelegt. Dies entspricht bei der EQ-5D-5L-VAS einer Verringerung um ≥ 15 mm auf der Skala.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Es bestehen jedoch Unklarheiten, wie lange die Erhebung der EQ-5D-5L-VAS erfolgte, da es eine Diskrepanz zwischen der Beschreibung in Modul 4 und dem Studienprotokoll bezüglich der Erhebung nach einem Wechsel der Kontrollgruppe zu einer Behandlung mit Ripretinib (nach einer Krankheitsprogression) gibt.

Patientenrelevanz:

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Da die EQ-5D-5L-VAS den allgemeinen Gesundheitszustand abbildet, wird sie für die Nutzenbewertung herangezogen und der Endpunktkategorie „Morbidity“ zugeordnet.

Validität:

Die EQ-5D-5L-VAS wird als valide und reliabel zur Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands angesehen. Eine Relevanzschwelle von 15 % der Skalenspannweite wird als adäquat angesehen.

Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)

Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Der QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire – Core 30) der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ist ein generisches Instrument bestehend aus 30 Items zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei Personen mit Krebserkrankungen. Der Fragebogen gliedert sich in

- 5 Funktionsskalen:
 - Körperliche Funktion (5 Items),
 - Rollenfunktion (2 Items),
 - Emotionale Funktion (4 Items),
 - Kognitive Funktion (2 Items),
 - Soziale Funktion (2 Items),
- 8 Symptomskalen:
 - Fatigue (3 Items),
 - Schmerz (2 Items),
 - Übelkeit und Erbrechen (2 Items),
 - Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Obstipation, Diarrhoe (jeweils 1 Item) und zu finanziellen Schwierigkeiten (1 Item) und
- 1 Skala zum globalen Gesundheitsstatus / zur globalen Lebensqualität (2 Items).

Der EORTC QLQ-C30 bezieht sich auf den Bezugszeitraum der letzten Woche. Die einzelnen Fragen werden auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet (bzw. 1 bis 7 für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus) und zur Auswertung auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Gesundheitsstatus-/Lebensqualitätsskala bedeuten eine bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität. Höhere Werte auf den Symptomskalen bedeuten eine Verschlechterung der Symptome [15].

In der Studie INVICTUS wurden die Patientinnen und Patienten gebeten, den EORTC QLQ-C30 mithilfe eines elektronischen Systems zur Erfassung von patientenberichteten Ergebnissen auf

bereitgestellten Tablets auszufüllen. Dies sollte vor der Gabe der Studienmedikation und bevor andere Beurteilungen durch das Prüfpersonal durchgeführt wurden erfolgen. Es wurde eine in die jeweilige Landessprache übersetzte, validierte Version des EORTC QLQ-C30 eingesetzt.

Der pU wertet die Symptomskalen Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe und finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 in der Endpunktkategorie „Morbidity“ aus.

Laut Modul 4 wurde der EORTC QLQ-C30 nur bis zum Ende der initialen Behandlung, nicht aber nach einem Wechsel der Kontrollgruppe zu einer Behandlung mit Ripretinib (nach einer Krankheitsprogression), weiter erhoben. Im Studienprotokoll hingegen wird in der Übersicht der Erhebungen für Patienten und Patientinnen mit einem Cross-over (Wechsel der Kontrollgruppe zu einer Behandlung mit Ripretinib) der EORTC QLQ-C30 weiterhin bis Behandlungsende erhoben.

Post hoc wurden Responderanalysen für die Zeit bis zu einer Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 mit einer Relevanzschwelle von 10 bzw. 15 % der Skalenspannweite vorgelegt. Dies entspricht für die Symptomskalen beim EORTC QLQ-C30 einer Erhöhung um ≥ 10 bzw. 15 Punkte im Score.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Der Unterteilung des Fragebogens in Skalen zur Morbidity und Funktionsskalen für die Lebensqualität wird gefolgt. Es bestehen jedoch Unklarheiten, wie lange die Erhebung des EORTC QLQ-C30 erfolgte, da es eine Diskrepanz zwischen der Beschreibung in Modul 4 und dem Studienprotokoll bezüglich der Erhebung nach einem Wechsel der Kontrollgruppe zu einer Behandlung mit Ripretinib (nach einer Krankheitsprogression) gibt.

Patientenrelevanz:

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ wird als patientenrelevant angesehen. Die Skala finanzielle Schwierigkeiten (1 Item) wird nicht als Bestandteil der Symptomatik eingestuft und daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Validität:

Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptome bei Krebspatientinnen und -patienten [14]. Eine Responderchwelle von 10 Punkten wird als adäquat angesehen.

2.3.3 Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

In der Studie INVICTUS wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mithilfe des EORTC QLQ-C30 erfasst. Der EORTC QLQ-C30 beurteilt anhand von insgesamt 30 Items die gesundheitsbezogene Lebensqualität und generelle Symptome von Krebspatientinnen/Krebspatienten. Angaben zur Fragebogenstruktur des EORTC QLQ-C30 und Hinweise zur Art und Weise, wie die Itemantworten ausgewertet und interpretiert werden, können den vorangegangenen Ausführungen zum Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ entnommen werden.

Der pU wertet die 1 Skala zum globalen Gesundheitszustand / zur globalen Lebensqualität und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 in der Endpunktkategorie „Lebensqualität“ aus.

Laut Modul 4 wurde der EORTC QLQ-C30 nur bis zum Ende der initialen Behandlung, nicht aber nach einem Wechsel der Kontrollgruppe zu einer Behandlung mit Ripretinib (nach einer Krankheitsprogression) weiter erhoben. Im Studienprotokoll hingegen wird in der Übersicht der Erhebungen für Patienten und Patientinnen mit einem Cross-over (Wechsel der Kontrollgruppe zu einer Behandlung mit Ripretinib) der EORTC QLQ-C30 weiterhin bis Behandlungsende erhoben.

Post hoc wurden Responderanalysen für die Zeit bis zu einer Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 mit einer Relevanzschwelle von 10 bzw. 15 % der Skalenspannweite vorgelegt. Dies entspricht für die Funktionsskalen und die Skala zum globalen Gesundheitszustand / zur globalen Lebensqualität beim EORTC QLQ-C30 einer Verringerung um ≥ 10 bzw. 15 Punkte im Score.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar. Der Unterteilung des Fragebogens in Skalen zur Morbidität und Funktionsskalen für die Lebensqualität wird gefolgt. Es bestehen jedoch Unklarheiten, wie lange die Erhebung des EORTC QLQ-C30 erfolgte, da es eine Diskrepanz zwischen der Beschreibung in Modul 4 und dem Studienprotokoll bezüglich der Erhebung nach einem Wechsel der Kontrollgruppe zu einer Behandlung mit Ripretinib (nach einer Krankheitsprogression) gibt.

Patientenrelevanz:

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ wird als patientenrelevant angesehen.

Validität:

Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptome bei Krebspatientinnen und -patienten [14]. Eine Responderchwelle von 10 Punkten wird als adäquat angesehen.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jedes unerwünschte medizinische Vorkommnis, das einer Patientin / einem Patienten unter der Studienbehandlung widerfährt, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet worden ist. Ein UE kann jedes nachteilige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich eines abnormalen Laborwertes), Symptom oder jede Erkrankung, die zeitlich mit der Studienbehandlung assoziiert auftritt, sein. Davon umfasst ist jedes neu aufgetretene Ereignis oder Verschlimmerung einer bereits bestehenden Erkrankung (in Häufigkeit oder Schwere) nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung. Weder geplante Hospitalisierungen oder chirurgische Eingriffe aufgrund von Vorerkrankungen noch eine Progression der Grunderkrankung werden als UE gewertet, davon ausgenommen sind unerwartete Verschlechterungen während der Studie (z. B. der chirurgische Eingriff erfolgt früher als geplant).

UE wurden nach „Medical Dictionary for Regulatory Activities“ (MedDRA) Version 21.1 kodiert und nach den gemeinsamen Terminologiekriterien „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE) Version 4.03 klassifiziert.

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) war definiert als jedes UE, das:

- tödlich ist,
- lebensbedrohend ist,
- eine stationäre Behandlung oder eine Verlängerung der stationären Behandlung erforderlich macht,
- zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt,
- mit kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern einhergeht oder
- ein anderes wichtiges medizinisches Ereignis ist, das die Patientin / den Patienten gefährdet oder Maßnahmen zur Vermeidung eines der genannten Vorfälle erforderlich macht.

SUE, die auf einen Progress der Grunderkrankung zurückzuführen sind, wurden, gemäß Angaben im Studienprotokoll, im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst.

Der pU operationalisiert die UE Plattenepithelkarzinom, Aktinische Keratose und Keratoakanthom a priori als UE von besonderem Interesse und ergänzt post hoc in Modul 4 des Nutzendossiers die Ereignisse Hyperkeratose und Melanozytischer Nävus.

Bewertung

Die Operationalisierung ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Aufgrund fehlender Informationen in den vom pU mit dem Dossier eingereichten Unterlagen bleibt unklar, welche Ereignisse (nach SOC und PT) einer Progression der Grunderkrankung zugeordnet werden können. Der pU legt mit dem Nutzendossier keine Analysen für die Gesamtraten der UE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SUE und Abbrüche wegen UE unter Herausrechnung dieser erkrankungsbezogenen Ereignisse vor.

Patientenrelevanz:

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Das Auftreten von UE ist patientenrelevant. Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Validität:

Die Erhebung von UE wird als valide angesehen.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte findet sich in Tabelle 8.

Tabelle 8: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie INVICTUS

Studienphase	Screening ¹⁾	Behandlungsphase				Behandlungsende ²⁾³⁾	Follow-up	
		28-tägige Behandlungszyklen					Sicherheit ⁴⁾	OS ⁴⁾⁵⁾
		Zyklus 1		Zyklus ≥ 2				
Tag	-28 bis -1	1 (Baseline)	15 (± 1)	1 (± 3)		30 Tage nach letzter Dosis (+ 5)	alle 3 Monate (± 1 Monat)	
Endpunkt								
Gesamtüberleben		kontinuierlich						
EQ-5D-5L-VAS ⁶⁾		x	x	x	x			
EORTC QLQ-C30 ⁶⁾		x	x	x	x			
Unerwünschte Ereignisse		kontinuierlich ⁷⁾						

¹⁾ Das Screening muss innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Gabe des Studienmedikaments erfolgen. Die radiologische Bildgebung muss innerhalb von 21 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments durchgeführt werden. Die radiologische Bildgebung, die im Rahmen der Standardbehandlung vor der Einverständniserklärung durchgeführt wurde, kann als Screening-Bewertung verwendet werden, solange die Bildgebung innerhalb von 21 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments durchgeführt wurde.

²⁾ EoT innerhalb von 7 Tagen nach der letzten Dosis.

³⁾ Wenn ein Patient / eine Patientin freiwillig die Studie abbricht, sollte das ärztliche Prüfpersonal versuchen, den Patienten / die Patientin zu kontaktieren, und die Gründe des Abbruchs erfassen. Zusätzlich sollte das Prüfpersonal den Patienten / die Patientin bitten, an einer EoT-Visite und Nachbeobachtung der Sicherheit teilzunehmen. Wenn der Patient / die Patientin aus einem anderen Grund, außer einem freiwilligen Abbruch, die Studie abbricht, müssen eine EoT-Visite sowie die Nachbeobachtung der Sicherheit und OS durchgeführt werden.

⁴⁾ Telefonischer Kontakt

⁵⁾ Alle Patienten und Patientinnen werden bis zum Entzug der Einverständniserklärung oder Tod jeglicher Ursache alle 3 Monate (± 1 Monat) nachbeobachtet.

⁶⁾ Die Patienten und Patientinnen sollten den EORTC QLQ-C30 und die EQ-5D-5L-VAS ausfüllen, vor der Gabe der Studienmedikation und bevor andere Beurteilungen durch das Prüfpersonal durchgeführt wurden. Zuerst sollte der EORTC QLQ-C30 und dann die EQ-5D-5L-VAS ausgefüllt werden.

⁷⁾ UE wurden ab der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis 30 Tage nach Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst.

Abkürzungsverzeichnis: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EoT: Behandlungsende; EQ-5D-5L-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimension – 5 Level; OS: Gesamtüberleben; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

2.4 Statistische Methoden

Der SAP liegt in der Version 1.0 vom 28.11.2018 und in der Version 2.0 vom 08.08.2019 vor, in der Änderungen nach dem a priori geplanten Datenschnitt vom 31.05.2019 vorgenommen wurden. Eine relevante Änderung war das Hinzufügen der Analyse zur Veränderung in der EQ-5D-5L-VAS von Baseline zu Tag 1 des Zyklus zwischen den beiden Behandlungsarmen, die mithilfe eines t-Tests berechnet wurde.

Analysepopulationen

- ITT-Population: umfasst alle randomisierten Patientinnen und Patienten.
- Sicherheitspopulation: umfasst alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Datenschnitte

Die Studie INVICTUS ist noch laufend. Es liegen 3 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt: 31.05.2019
- 2. Datenschnitt: 10.08.2020
- 3. Datenschnitt: 15.01.2021

Der 1. Datenschnitt erfolgte a priori geplant ereignisgesteuert, wenn 90 PFS-Ereignisse eingetreten waren. Der pU zieht im Modul 4 des Nutzendossiers den 1. und 2. Datenschnitt zur Ableitung des Zusatznutzens für die Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität heran. Für die Endpunktkategorie Sicherheit wurde vom pU nur der Datenschnitt vom 10.08.2020 herangezogen. Für die Nutzenbewertung werden für alle patientenrelevanten Endpunkte die reiferen Daten des 2. Datenschnitts vom 10.08.2020 herangezogen, der im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der EMA angefordert wurde. Der 3. Datenschnitt war nicht geplant und wurde nicht auf Wunsch einer Zulassungsbehörde durchgeführt, sondern erfolgte ad hoc für einen Bericht der Studienergebnisse im Rahmen eines Kongresses [7]. Eine ergebnisgesteuerte Wahl des Zeitpunkts des Datenschnitts kann nicht ausgeschlossen werden, daher wird der Datenschnitt für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Gesamtüberleben

Die Analysen zum Gesamtüberleben basieren auf den über die gesamte Studiendauer (ITT-Population) erhobenen Daten zum Überlebensstatus gemäß den ursprünglich randomisierten Gruppen. Sie beziehen somit auch alle Patienten und Patientinnen, die nach einer Krankheitsprogression in den Ripretinib-Arm gewechselt sind oder eine Dosiserhöhung erhielten, ein. Laut SAP sollte die Analyse mittels Kaplan-Meier-Methode analog wie bei der Analyse für PFS erfolgen. Das Hazard Ratio (HR) mit dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells unter Berücksichtigung der a priori definierten Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung berechnet. Zur Bewertung der Überlegenheit wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt. Post hoc wurden für die unter Kapitel 2.2 genannten Subgruppen Analysen für OS durchgeführt. Es wurden keine Interaktionstests durchgeführt. Zusätzlich wurden post hoc die OS-Raten in Woche 4, 8, 12, 26, 39, 52 und 78 im Modul 4 des Nutzendossiers berichtet.

Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L-VAS)

Die Analysen beziehen sich auf die ITT-Population in der doppelblinden Phase. Im SAP war eine deskriptive Auswertung geplant. Zudem wurde die Veränderung in der EQ-5D-5L-VAS von Baseline zu Tag 1 des Zyklus 2 zwischen den beiden Behandlungsarmen mithilfe eines t-Tests berechnet. Post hoc wurde eine Responderanalyse für die Zeit bis zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustands (EQ-5D-5L-VAS) mit einer Relevanzschwelle von 15 % der Skalenspannweite vorgelegt. Das HR mit 95%-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach der Behandlung, berechnet. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet. Zudem wurden post hoc die zu einer bestimmten Visite beobachteten Werte und die Veränderung zu Baseline zusammen mit Hedges' g berichtet.

Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Die Analysen beziehen sich auf die ITT-Population in der doppelblinden Phase. Im SAP war geplant, die Veränderung von Baseline zu Tag 1 des Zyklus 2 in der Rollenfunktion und der körperlichen Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den beiden Behandlungsarmen mithilfe der Kovarianzanalyse (ANCOVA) unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung zu berechnen. Wenn der Tag 1 des Zyklus 2 fehlte, dann wurde die Veränderung von Baseline zum Ende der Behandlungsphase berechnet. Post hoc wurden Responderanalysen für die Zeit bis zu einer Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 (Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität) mit einer Relevanzschwelle von 10 bzw. 15 % der Skalenspannweite vorgelegt. Das HR mit 95%-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach der Behandlung, berechnet. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet. Zudem wurden post hoc die zu einer bestimmten Visite beobachteten Werte und die Veränderung zu Baseline zusammen mit Hedges' g berichtet.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Die Analysen beziehen sich auf die Sicherheitspopulation in der doppelblinden Phase. Im SAP war eine deskriptive Auswertung der UE geplant. Post hoc wurden Ereigniszeitanalysen zu den UE-Gesamtraten und allen UE auf Ebene der Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT), die bei ≥ 10 % (UE jeglicher Schweregrad) oder ≥ 5 % der Patienten und Patientinnen in mindestens einem Behandlungsarm (schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE) auftraten sowie UE von besonderem Interesse und UE, die zu einem Therapieabbruch führten², mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert für die Behandlung, berechnet. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Efron-Methode verwendet.

Die Analysen beziehen sich auf die Sicherheitspopulation in der doppelblinden Phase. Im SAP war eine deskriptive Auswertung der UE geplant. Post hoc wurden Ereigniszeitanalysen zu den UE-Gesamtraten und allen UE auf Ebene der Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT), die bei ≥ 10 % (UE jeglicher Schweregrad) oder ≥ 5 % der Patienten und Patientinnen in mindestens einem Behandlungsarm (schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE) auftraten sowie UE von besonderem Interesse und UE, die zu einem Therapieabbruch führten, mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert für die Behandlung, berechnet. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Efron-Methode verwendet.

Laut Modul 4 des Nutzendossiers wurde bei allen Ereigniszeitanalysen der Sicherheit nach dem folgenden Algorithmus zensiert: [Minimum des:

- Letzten Zeitpunkts der doppelblinden Dosis + 30 Tage
- Zeitpunkts des Todes
- Zeitpunkts des Therapieabbruchs
- Zeitpunkts der ersten Dosis in der Open-Label-Phase (nach Feststellung einer Progression für die einzelne Person) - 1 Tag
- Zeitpunkts des Datenschnitts] - [Zeitpunkt der ersten Dosis in der doppelblinden Phase] + 1 Tag.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Laut SAP waren keine Imputationen für vollständig fehlende Werte geplant. Imputationen konnten bei unvollständigen Werten (Datumsangaben) vorgenommen werden. Laut Protokoll wurden für den EORTC QLQ-C30 fehlende Werte durch Verwendung des durchschnittlichen Wertes der Patienten und Patientinnen mit nicht fehlenden Werten innerhalb derselben Randomisierungsstrata imputiert, wenn mehr als die Hälfte der Werte fehlte.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Der pU legt post hoc im Modul 4 des Nutzendossiers für die EQ-5D-5L-VAS und den EORTC QLQ-C30 (Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität) Responderanalysen für die Zeit bis zu einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (EORTC QLQ-C30) bzw. ≥ 15 Punkte (EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L-VAS) ohne die Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung vor. Anhand der Operationalisierung wird davon ausgegangen, dass es sich hierbei um die Zeit bis zu einer erstmaligen Verschlechterung handelt. Es bestehen Unklarheiten, wie lange die beiden Endpunkte erhoben wurden. Nach Angaben des pU im Modul 4 wurden der EORTC QLQ-C30 und die EQ-5D-5L-VAS nur bis zum Ende der initialen Behandlung, nicht aber nach einem Wechsel der Kontrollgruppe zu einer Behandlung mit Ripretinib (nach einer Krankheitsprogression) weiter erhoben. Im Studienprotokoll hingegen werden beide Endpunkte in der Übersicht der Erhebungen für Patienten und Patientinnen mit einem Cross-over weiterhin bis Behandlungsende erhoben. Der pU legt Responderanalysen der doppelblinden Phase vor und schließt Patienten und Patientinnen, die nach einem Krankheitsprogress in die Open-Label-Phase übergegangen sind, von der Analyse aus. Dieses Vorgehen wird als nicht adäquat angesehen und eine Analyse über die gesamte Studiendauer (analog der Analyse zum Gesamtüberleben) wäre wünschenswert gewesen. Der pU berechnet die Rücklaufquote basierend auf dem prozentualen Anteil der Patienten und Patientinnen, die Daten des Fragebogens zu einer bestimmten Visite vorliegen haben im Vergleich zur erwarteten Anzahl an Patienten und Patientinnen zu einer bestimmten Visite (Personen, die noch in der doppelblinden Phase sind, minus Personen, die zu einer bestimmten Visite verstorben oder in die Open-Label-Phase gewechselt sind). Da aus den Studienunterlagen nicht hervorgeht, wie viele Personen zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten verstorben sind, wird die Rücklaufquote auf die ITT-Population bezogen (siehe Ergebniskapitel Tabelle 18 und Tabelle 19). Aufgrund der geringen Rücklaufquote im Placebo-Arm ($< 70\%$) und den großen Unterschieden in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen ($\geq 15\%$) in beiden Erhebungsinstrumenten werden die Ergebnisse der Analysen als hoch verzerrt eingestuft und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Post hoc stellt der pU in Modul 4 (Anhang 4-G.3) die beobachteten Werte zu bestimmten Visiten und die Veränderung zu Baseline zusammen

mit Hedges' g dar. Aufgrund der oben genannten Gründe liefern diese Auswertungen ebenfalls keine adäquaten Ergebnisse zur Bewertung der EQ-5D-5L-VAS und des EORTC QLQ-C30 (Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität).

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 9: Verzerrungspotential der Studie INVICTUS

Studie INVICTUS	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient/in	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
Doppelblinde Phase	Unklar ¹⁾²⁾	Ja ³⁾	Unklar ⁴⁾⁵⁾	Unklar ⁴⁾⁵⁾	Nein	Nein	Niedrig
Open-Label-Phase	Unklar ⁶⁾	Ja ⁶⁾	Nein ⁷⁾⁸⁾	Nein ⁷⁾	Nein	Ja ⁹⁾	Hoch

¹⁾ Patientinnen und Patienten wurden 2:1 auf die Behandlungsarme (Ripretinib:Placebo) randomisiert, stratifiziert für die Anzahl vorheriger Therapien (3 vs. ≥ 4) und ECOG-PS (0 vs. 1 oder 2).

²⁾ Randomisierungsmethode nicht benannt.

³⁾ Zuteilung der Studienteilnehmenden auf die Studienarme erfolgte über ein IRT.

⁴⁾ Studienteilnehmende, das Personal an den Studienzentren, einschließlich des Prüfarztes / der Prüfarztin, der Standort-Monitor und das Studienteam waren während der doppelblinden Phase verblindet. Das Studienprotokoll erlaubte die Entblindung im medizinischen Notfall. Es liegen in den Studienunterlagen keine Angaben vor, ob eine Notfall-Entblindung auftrat bzw. bei wie vielen Personen diese auftrat.

⁵⁾ Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass das häufige Auftreten charakteristischer UE wie beispielsweise „Alopezie“ (im Ripretinib-Arm: 51,8 %) oder „Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom“ (im Ripretinib-Arm: 22,4 %) zu einer Entblindung der betroffenen Personen und Behandler geführt hat.

⁶⁾ Die Einschätzung zur adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und zur Verdeckung der Gruppenzuteilung der doppelblinden Phase gelten auch für die Open-Label-Phase.

⁷⁾ Nach einer Krankheitsprogression gemäß mRECIST Version 1.1 (GIST-spezifisch) basierend auf einem unabhängigen radiologischen Gutachten wurde die Verblindung hinsichtlich des Studienmedikaments aufgehoben.

⁸⁾ Nach der Ergebnisauswertung der primären PFS-Analyse werden alle verbleibenden Studienteilnehmenden hinsichtlich ihrer Behandlungszuweisung entblindet, und die Patienten und Patientinnen, denen ein Placebo zugewiesen wurde, konnten auf die aktive Therapie umgestellt werden.

⁹⁾ Nach einer Krankheitsprogression gemäß mRECIST Version 1.1 basierend auf einem unabhängigen radiologischen Gutachten hatten die Studienteilnehmenden, die zu diesem Zeitpunkt Placebo erhielten, die Option, Ripretinib (150 mg QD) zu erhalten (Cross-over in den Interventionsarm).

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; GIST: gastrointestinale(r) Stromatumor(e); IRT: Interactive Response Technology; mRECIST: modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; PFS: progressionsfreies Überleben, QD: einmal täglich.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für die doppelblinde Phase als niedrig und für die Open-Label-Phase als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie INVICTUS

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Gesamtüberleben	Nein ¹⁾	Ja ²⁾	Nein	Ja ³⁾	Hoch
Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L-VAS)	Unklar ⁴⁾	Nein ⁵⁾⁶⁾	Nein	Ja ⁷⁾⁸⁾⁹⁾	Hoch
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)	Unklar ⁴⁾	Nein ⁵⁾⁶⁾	Nein	Ja ⁷⁾⁸⁾⁹⁾	Hoch
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Unklar ⁴⁾	Nein ⁵⁾⁶⁾	Nein	Ja ⁷⁾⁸⁾⁹⁾	Hoch
Unerwünschte Ereignisse	Unklar ⁴⁾	Nein ⁵⁾¹⁰⁾¹¹⁾	Nein	Unklar ⁷⁾⁹⁾	Hoch

¹⁾ Nach einer Krankheitsprogression gemäß mRECIST Version 1.1 (GIST-spezifisch) basierend auf einem unabhängigen radiologischen Gutachten wurde die Verblindung hinsichtlich des Studienmedikaments aufgehoben. Somit waren alle Patienten und Patientinnen, die nach einer Krankheitsprogression in den Ripretinib-Arm gewechselt sind oder eine Dosiserhöhung erhielten, für die restliche Studienteilnahme unverblindet (Open-Label-Phase). Trotz fehlender Verblindung kein hohes Verzerrungspotential, da es sich beim Gesamtüberleben um einen objektiv erhobenen Endpunkt handelt.

²⁾ Die Analysen zum Gesamtüberleben basieren auf den über die gesamte Studiendauer (ITT-Population) erhobenen Daten zum Überlebensstatus gemäß den ursprünglich randomisierten Gruppen.

³⁾ Patienten und Patientinnen im Placebo-Arm hatten nach einer Krankheitsprogression die Möglichkeit, in den Ripretinib-Arm zu wechseln, daher ist der Effekt von Ripretinib auf das Gesamtüberleben verzerrt.

⁴⁾ Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass das häufige Auftreten charakteristischer UE wie beispielsweise „Alopezie“ (im Ripretinib-Arm: 51,8 %) oder „Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom“ (im Ripretinib-Arm: 22,4 %) zu einer Entblindung der betroffenen Personen und Behandler geführt hat.

⁵⁾ Die Analysen beziehen sich auf die ITT-Population in der doppelblinden Phase. Die Endpunkte wurden unvollständig beobachtet, da bei einer Krankheitsprogression laut Modul 4 keine weitere Erhebung der Fragebögen mehr erfolgte (informative Zensierung). Daher wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

⁶⁾ Die Rücklaufquote (bezogen auf die ITT-Population) lag im Placebo-Arm bereits im Behandlungszyklus 3 Tag 1 deutlich unter 70 % (siehe Tabelle 18 und Tabelle 19). Zudem war der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen ab Behandlungszyklus 2 Tag 1 mit ≥ 15 % sehr groß. Daher werden die Ergebnisse nicht in der Nutzenbewertung dargestellt.

⁷⁾ In den post hoc durchgeführten Analysen wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (Anzahl vorheriger Therapien [3 vs. ≥ 4] und ECOG-PS [0 vs. 1 oder 2]) nicht berücksichtigt.

⁸⁾ Es bestehen Unklarheiten, wie lange der Endpunkt erhoben wurde. Nach Angaben des pU im Modul 4 wurden die EQ-5D-5L-VAS und der EORTC QLQ-C30 nur bis zum Ende der initialen Behandlung, nicht aber nach einem Wechsel der Kontrollgruppe zu einer Behandlung mit Ripretinib (nach einer Krankheitsprogression) weiter erhoben. Im Studienprotokoll hingegen werden beide Endpunkte in der Übersicht der Erhebungen für Patienten und Patientinnen mit einem Cross-over weiterhin bis Behandlungsende erhoben.

⁹⁾ In Modul 4 des Nutzendossiers macht der pU keine Angaben zu Zensierungsgründen.

¹⁰⁾ Die Analysen zur Sicherheit wurden auf Basis der Sicherheitspopulation in der doppelblinden Phase durchgeführt.

¹¹⁾ UE werden nach einer Krankheitsprogression und Übergang in die Open-Label-Phase nicht mehr in den Analysen berücksichtigt (informative Zensierung). Das Verzerrungspotential wird daher als hoch eingestuft.

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D-5L-VAS: visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimension – 5 Level; GIST: gastrointestinale(r) Stromatumor(e); ITT: Intention to Treat; mRECIST: modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

In die Studie INVICTUS wurden von den 154 gescreenten Personen insgesamt 129 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 stratifiziert randomisiert und auf die Behandlungsarme (Ripretinib:Placebo) zugeteilt. Eine Person im Placebo-Arm war nicht in der Sicherheitspopulation umfasst, da sie keine Dosis Placebo erhalten hatte. Ungefähr 70 % der Personen aus dem Ripretinib-Arm und dem Placebo-Arm hatten eine Krankheitsprogression und traten in die Open-Label-Phase ein. Zum Datenschnitt vom 10.08.2020 befanden sich noch 6 Personen aus dem Ripretinib-Arm und keine Person aus dem Placebo-Arm in der doppelblinden Phase (Tabelle 11). Der Hauptgrund für einen Abbruch der Studienmedikation oder Abbruch der Studie in der doppelblinden Phase war das Versterben der Patientinnen und Patienten. Die mediane Behandlungsdauer in der doppelblinden Phase betrug im Ripretinib-Arm 23,9 Wochen und im Placebo-Arm 6,0 Wochen. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für die doppelblinde Phase und die gesamte Studiendauer konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Laut Modul 4 des Nutzendossiers betrug die mittlere Beobachtungsdauer in der doppelblinden Phase im Ripretinib-Arm 39,2 Wochen und im Placebo-Arm 9,9 Wochen. Angaben zu Abbruchgründen der Studienmedikation bzw. der Studie in der Open-Label-Phase sind in Tabelle 12 dargestellt. Die mediane Behandlungsdauer in der Open-Label-Phase vor einer Dosisescalation betrug im Ripretinib-Arm für Studienteilnehmende, die in der doppelblinden Phase Ripretinib 150 mg QD erhielten, 6,9 Wochen und für Studienteilnehmende, die in der doppelblinden Phase Placebo erhielten, 14,0 Wochen.

Tabelle 11: Allgemeine Angaben für die doppelblinde Phase der Studie INVICTUS, Datenschnitt 10.08.2020

Studie INVICTUS, doppelblinde Phase Allgemeine Angaben	Ripretinib	Placebo
ITT- Population ¹⁾ , n (%)	85 (100)	44 (100)
Sicherheitspopulation ¹⁾ , n (%)	85 (100)	43 (97,7) ²⁾
Eintritt in Open-Label-Phase ³⁾ , n (%)	60 (70,6)	30 (69,8)
Personen, die noch in der doppelblinden Phase sind ³⁾ , n (%)	6 (7,1)	0 (0)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation ³⁾ , n (%)	19 (22,4)	13 (30,2)
Aufgrund von UE	3 (3,5)	2 (4,7)
Klinische Krankheitsprogression	4 (4,7)	3 (7,0)
Progression gemäß IRR	1 (1,2)	2 (4,7)
Progression gemäß Prüfpersonal	3 (3,5)	0 (0)
Entscheidung des Arztes / der Ärztin	1 (1,2)	1 (2,3)
Lost to Follow-up	0 (0)	0 (0)
Tod	4 (4,7)	4 (9,3)
Entzug der Einverständniserklärung ⁴⁾	3 (3,5)	1 (2,3)
Abbruch der Studie ⁵⁾ , n (%)	16 (18,8)	14 (31,8)
Aufgrund von UE	0 (0)	0 (0)
Lost to Follow-up	0 (0)	0 (0)
Tod	13 (15,3)	13 (29,5)
Entzug der Einverständniserklärung	3 (3,5)	1 (2,3)
Mediane Behandlungsdauer in Wochen ⁶⁾⁷⁾ (min; max)	23,9 (1,3; 121,9)	6,0 (0,4; 51,9)

Studie INVICTUS, doppelblinde Phase Allgemeine Angaben	Ripretinib	Placebo
Beobachtungsdauer in Wochen ⁸⁾ , MW (SD)	39,2 (k. A.)	9,9 (k. A.)

¹⁾ Definition siehe Kapitel 2.4 Statistische Methoden

²⁾ 1 Person war nicht in der Sicherheitspopulation im Placebo-Arm umfasst, da sie keine Dosis Placebo erhalten hat.

³⁾ Der Nenner basiert auf der Anzahl der Patienten und Patientinnen in der Sicherheitspopulation.

⁴⁾ Es nahmen 2 Personen (2,4 %) die Einverständniserklärung an der Studienteilnahme im Ripretinib-Arm sowie jeweils 1 Person im Ripretinib-Arm (1,2 %) und Placebo-Arm (2,3 %) die Einverständniserklärung an der Studienmedikation zurück.

⁵⁾ Der Nenner basiert auf der Anzahl der Patienten und Patientinnen in der ITT-Population.

⁶⁾ Behandlungsdauer (in Wochen) = (Datum der letzten Dosis – Datum der 1. Dosis + 1) / 7. Für Patienten und Patientinnen, die in die Open-Label-Phase eintraten, wurde das Enddatum der doppelblinden Phase für das Datum der letzten Dosis für die Berechnung benutzt.

⁷⁾ Für Sicherheitspopulation angegeben.

⁸⁾ Angaben aus Modul 4 des Nutzendossiers.

Abkürzungen: IRR: unabhängiges radiologisches Gutachten; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angaben; max: Maximum; min: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung, UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

Tabelle 12: Allgemeine Angaben für die Open-Label-Phase der Studie INVICTUS, Datenschnitt 10.08.2020, Sicherheitspopulation

Studie INVICTUS, Open-Label-Phase Allgemeine Angaben	Vor Dosiseskalation		Nach Dosiseskalation	
	Ripretinib 150 mg QD (Ripretinib in DBP) N = 17 ¹⁾	Ripretinib 150 mg QD (Placebo in DBP) N = 30 ¹⁾	Ripretinib 150 mg BID (Ripretinib in DBP) N = k. A. ¹⁾	Ripretinib 150 mg BID (Placebo in DBP) N = k. A. ¹⁾
Personen, die noch in Open-Label-Phase sind, n (%)	2 (11,8)	3 (10,0)	k. A.	k. A.
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	15 (88,2)	11 (36,7)	k. A.	k. A.
Aufgrund von UE	0 (0)	1 (3,3)	k. A.	k. A.
Klinische Krankheitsprogression	2 (11,8)	4 (13,3)	k. A.	k. A.
Progression gemäß IRR	4 (23,5)	0 (0)	k. A.	k. A.
Progression gemäß Prüfpersonal	3 (17,6)	4 (13,3)	k. A.	k. A.
Entscheidung des Arztes / der Ärztin	1 (5,9)	0 (0)	k. A.	k. A.
Lost to Follow-up	0 (0)	0 (0)	k. A.	k. A.
Tod	1 (5,9)	0 (0)	k. A.	k. A.
Entzug der Einverständniserklärung ³⁾	3 (17,6)	2 (6,7)	k. A.	k. A.
Anderer Grund	1 (5,9) ²⁾	0 (0)	k. A.	k. A.
Abbruch der Studie, n (%)	11 (64,7)	11 (36,7)	k. A.	k. A.
Aufgrund von UE	0 (0)	0 (0)	k. A.	k. A.
Lost to Follow-up	0 (0)	0 (0)	k. A.	k. A.
Tod	8 (47,1)	10 (33,3)	k. A.	k. A.
Entzug der Einverständniserklärung	3 (17,6)	1 (3,3)	k. A.	k. A.
Mediane Behandlungsdauer in Wochen ⁴⁾ (min; max)	6,9 (0,3; 38,0)	14,0 (1,0; 94,0)	k. A.	k. A.

¹⁾ Patienten und Patientinnen, die in Open-Label-Phase übergetreten sind, erhielten Ripretinib 150 mg QD und/oder 150 mg BID in 2 Analyse-Subzeiträumen („vor oder nach Dosiseskalation“ zu Ripretinib 150 mg BID). Daten eines/r einzelnen Patienten/ Patientin, der/die in die Open-Label-Phase übergetreten ist und dessen/deren Dosis von 150 mg QD auf 150 mg BID eskaliert wurde, kann in jedem Zeitraum dargestellt sein.

²⁾ 2 Personen brachen die Studienmedikation aufgrund anderer Gründe ab: 1 Person wegen „Absetzen des Studienmedikaments für mehr als einen Zyklus (28 Tage)“ und 1 Person wegen „Patient/Patientin begann neue Krebsbehandlung“. Es ist unklar, aus welchen der beiden Gründe die 1 Person im Ripretinib-Arm (in doppelblinder Phase: Ripretinib) abgebrochen hat.

- ³⁾ Es nahm 1 Person (5,9 %) die Einverständniserklärung an der Studienteilnahme im 150-mg-QD-Ripretinib-Arm (Ripretinib in DBP) und 1 Person im 150-mg-QD-Ripretinib-Arm (Placebo in DBP) (3,3 %) sowie 2 Personen (11,8 %) im 150-mg-QD-Ripretinib-Arm (Ripretinib in DBP) und 1 Person (3,3 %) im 150-mg-QD-Ripretinib-Arm (Placebo in DBP) die Einverständniserklärung an der Studienmedikation zurück.
- ⁴⁾ Die Behandlungsdauer wird nach Analysezeiträumen („vor und nach Dosisescalation“ zu Ripretinib 150 mg BID) berechnet. Behandlungsdauer (in Wochen) = (Datum der letzten Dosis - Datum der ersten Dosis +1) / 7. Bei Personen, die 2 Subzeiträume haben, wird das Enddatum des Subzeitraums „vor Dosisescalation“ als Datum der letzten Dosis für den ersten Subzeitraum verwendet. Die Behandlungsdauer für die gesamte Open-Label-Phase wird als Summe der Behandlungsdauer in den beiden Subzeiträumen für Patienten und Patientinnen berechnet, die beide Subzeiträume haben.

Abkürzungen: BID: zweimal täglich; DBP: doppelblinde Phase; IRR: unabhängiges radiologisches Gutachten; k. A.: keine Angaben; max: Maximum; min: Minimum; QD: einmal täglich; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

Der Patientenfluss der Studie INVICTUS über die doppelblinde Phase und die Open-Label-Phase ist in Abbildung 2 dargestellt. Es ist unklar, wie viele Personen nach einer Dosisescalation im jeweiligen Behandlungsarm die Open-Label-Phase abgebrochen haben oder noch eine Behandlung mit Ripretinib 150 mg BID zum Datenschnitt vom 10.08.2020 erhielten.

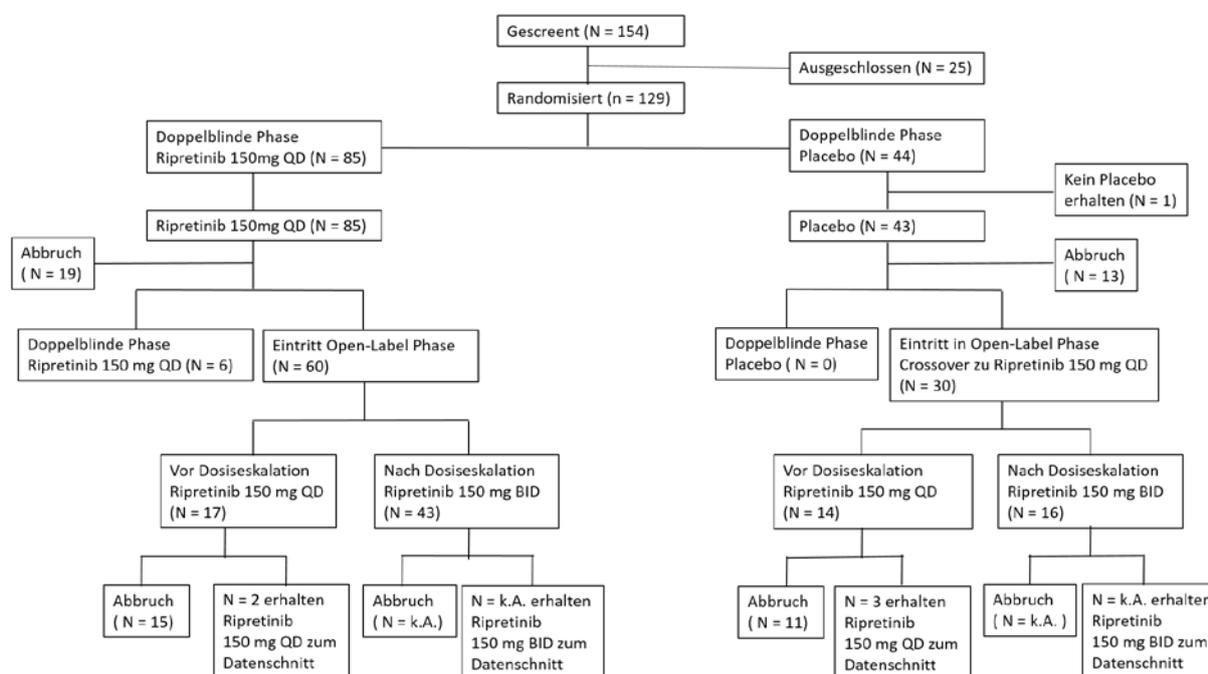


Abbildung 2: Patientenfluss in der Studie INVICTUS, Datenschnitt 10.08.2020

Die demographischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika sind in beiden Behandlungsarmen weitestgehend vergleichbar (Tabelle 13). Studienteilnehmende im Placebo-Arm waren im Median 5,5 Jahre älter als im Ripretinib-Arm. Im Placebo-Arm war der Anteil an Patienten und Patientinnen mit asiatischer Abstammung größer und kleiner für den Anteil an Personen mit afrikanischer Abstammung im Vergleich zum Ripretinib-Arm. Zudem unterschieden sich die Studienteilnehmenden hinsichtlich der Lokalisation des Primärtumors und der Histologie bei der initialen Diagnose.

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie INVICTUS, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population

Studie INVICTUS Charakterisierung der Studienpopulation	Ripretinib N = 85	Placebo N = 44
<i>Alter (Jahre)</i>		
MW (SD)	59,1 (10,8)	62,0 (13,5)
Median (min; max)	59,0 (29,0; 82,0)	64,5 (33,0; 83,0)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i>		
18–64	57 (67,1)	22 (50,0)
65–74	20 (23,5)	12 (27,3)
≥ 75	8 (9,4)	10 (22,7)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
Männlich	38 (44,7)	18 (40,9)
Weiblich	47 (55,3)	26 (59,1)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>		
Europäisch	64 (75,3)	33 (75,0)
Asiatisch	4 (4,7)	5 (11,4)
Afrikanisch	8 (9,4)	2 (4,5)
Andere	1 (1,2)	0 (0)
Keine Angabe	8 (9,4)	4 (9,1)
<i>Region, n (%)</i>		
USA	40 (47,1)	20 (45,5)
Nicht-USA ¹⁾	45 (52,9)	24 (54,5)
<i>ECOG-PS zum Screening²⁾³⁾, n (%)</i>		
0	37 (43,5)	17 (38,6)
1	40 (47,1)	24 (54,5)
2	8 (9,4)	3 (6,8)
<i>ECOG-Stratum zur Randomisierung³⁾⁴⁾, n (%)</i>		
0	38 (44,7)	19 (43,2)
1 oder 2	47 (55,3)	25 (56,8)
<i>Lokalisation des Primärtumors, n (%)</i>		
Ösophagus	0 (0)	0 (0)
Gastrisch	40 (47,1)	18 (40,9)
Duodenum	2 (2,4)	8 (18,2)
Jejunum/Ileum	20 (23,5)	8 (18,2)
Kolon/Rektum	9 (10,6)	0 (0)
Mesenterisch/omental	6 (7,1)	6 (13,6)
Andere	7 (8,2)	4 (9,1)
Unbekannt	1 (1,2)	0 (0)
<i>Mutiertes Gen (Mutationsstatus)⁵⁾, n (%)</i>		
KIT Exon 9	14 (16,5)	6 (13,6)
KIT Exon 11	48 (56,5)	29 (65,9)
KIT anderes Exon	1 (1,2)	2 (4,5)
PDGFRA	3 (3,5)	0 (0)
KIT-Wildtyp/PDGFRA-Wildtyp	7 (8,2)	2 (4,5)
Nicht verfügbar	11 (12,9)	5 (11,4)
Nicht durchgeführt	1 (1,2)	0 (0)

Studie INVICTUS Charakterisierung der Studienpopulation	Ripretinib N = 85	Placebo N = 44
<i>Stadium bei der initialen Diagnose, n (%)</i>		
I	2 (2,4)	0 (0)
IA	1 (1,2)	1 (2,3)
IB	2 (2,4)	0 (0)
II	1 (1,2)	1 (2,3)
IIIA	7 (8,2)	0 (0)
IIIB	7 (8,2)	6 (13,6)
IV	56 (65,9)	30 (68,2)
Unbekannt	9 (10,6)	6 (13,6)
<i>Histologie bei der initialen Diagnose, n (%)</i>		
Epitheloid	17 (20,0)	3 (6,8)
Gemischt (Epitheloid und Spindelzell-Typ)	16 (18,8)	4 (9,1)
Spindelzell-Typ	37 (43,5)	31 (70,5)
Andere	10 (11,8)	4 (9,1)
Unbekannt	5 (5,9)	2 (4,5)
<i>Zeit seit Erstdiagnose⁶⁾ (Jahre)</i>		
MW (SD)	7,1 (4,1)	7,2 (4,3)
Median (min; max)	5,9 (1,5; 16,4)	5,4 (1,4; 17,5)
<i>Anzahl vorheriger Therapien³⁾⁴⁾, n (%)</i>		
3	54 (63,5)	27 (61,4)
≥ 4	31 (36,5)	17 (38,6)
<i>Gesamtzahl vorheriger Therapien³⁾⁷⁾, n (%)</i>		
3	54 (63,5)	26 (59,1)
4	21 (24,7)	12 (27,3)
5	6 (7,1)	4 (9,1)
6	1 (1,2)	0 (0)
7	3 (3,5)	2 (4,5)
<i>Vorherige Therapie für GIST, n (%)</i>		
Jegliche systemische Therapie	85 (100)	44 (100)
Jegliche Operation	71 (83,5)	36 (81,8)
Jegliche Radiotherapie	18 (21,2)	10 (22,7)
<i>Art der vorherigen systemischen Therapien (Einzeltherapie), n (%)</i>		
Imatinib	85 (100)	44 (100)
Regorafenib	85 (100)	44 (100)
Sunitinib	85 (100)	44 (100)
Sorafenib	9 (10,6)	3 (6,8)
Pazopanib	8 (9,4)	5 (11,4)
Nilotinib	7 (8,2)	6 (13,6)
Masitinib	4 (4,7)	1 (2,3)
Avapritinib	3 (3,5)	3 (6,8)
Cabozantinib	2 (2,4)	1 (2,3)
Nivolumab	2 (2,4)	0 (0)
Dasatinib	1 (1,2)	1 (2,3)
Prüfmedikament	1 (1,2)	0 (0)
Monoklonale Antikörper	1 (1,2)	0 (0)
Ponatinib	1 (1,2)	2 (4,5)
Protein-Kinaseinhibitoren	1 (1,2)	0 (0)
Temozolomid	1 (1,2)	0 (0)
PLX 9486	0 (0)	1 (2,3)

Studie INVICTUS Charakterisierung der Studienpopulation	Ripretinib N = 85	Placebo N = 44
<i>Art der vorherigen systemischen Therapien (Kombinationstherapien), n (%)</i>		
Imatinib + Binimetinib	1 (1,2)	0 (0)
Imatinib + Infigratinib	1 (1,2)	0 (0)
Pembrolizumab + Pexidartinib	1 (1,2)	0 (0)
Pexidartinib + PLX 9486	1 (1,2)	0 (0)
Sunitinib + Sirolimus	1 (1,2)	0 (0)
Imatinib + Alpelisib	0 (0)	1 (2,3)
Ipilimumab + Nivolumab	0 (0)	1 (2,3)
Monoklonale Antikörper + Spartalizumab	0 (0)	1 (2,3)
Sunitinib + PLX 9486	0 (0)	1 (2,3)
Sunitinib + Regorafenib	0 (0)	1 (2,3)

¹⁾ Nicht-USA: Australien, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Polen, Singapur, Spanien, Großbritannien

²⁾ ECOG-PS zum Screening wurde auf dem Fallberichtsformular erfasst.

³⁾ Geringe Diskrepanz in der Anzahl an Personen im ECOG-PS zum Screening und der Gesamtzahl vorheriger Therapien zur Anzahl an Personen in dem jeweiligen Stratifizierungsfaktor der Randomisierung.

⁴⁾ Stratifizierungsfaktor der Randomisierung.

⁵⁾ Die genomische Veränderung von KIT/PDGFRA wurde retrospektiv durch eine zytologische Untersuchung des Tumorgewebes analysiert.

⁶⁾ Zeit seit Erstdiagnose wurde folgendermaßen berechnet: (Datum Einverständniserklärung – Datum Erstdiagnose + 1) / 365,25.

⁷⁾ Eine frühere Therapie (oder eine frühere Therapielinie) ist definiert als ein einzelnes Therapieregime, das der Patient / die Patientin erhalten hat. Wenn ein Patient / eine Patientin dasselbe Regime mehr als einmal erhalten hat, auch in einer anderen Dosierung, wird es als eine einzige Therapielinie gezählt. Wird das gleiche Medikament mit einem zweiten Medikament kombiniert, so wird dies als eine separate Therapielinie gezählt. Ein Patient / eine Patientin, der/die z. B. 3 verschiedene Therapieschemata (einzelne Wirkstoffe oder Kombinationen) erhalten hat, würde als Patient/Patientin mit 3 früheren Therapien gelten (und wäre in dieser Studie ein Patient / eine Patientin der vierten Therapielinie).

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; GIST: gastrointestinale(r) Stromatumor(e); ITT: Intention to Treat; max: Maximum; min: Minimum; MW: Mittelwert; PDGFRA: Platelet-derived growth factor receptor alpha (Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha); SD: Standardabweichung.

Exposition mit der Studienmedikation

Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der doppelblinden Phase sind Tabelle 14 und der Open-Label-Phase Tabelle 15 zu entnehmen.

Tabelle 14: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der doppelblinden Phase der Studie INVICTUS, Datenschnitt 10.08.2020; Sicherheitspopulation

Studie INVICTUS, doppelblinde Phase Exposition mit der Studienmedikation	Ripretinib N = 85	Placebo N = 43
Behandlungsdauer in Monaten ¹⁾ , n (%)		
< 1 Monat	4 (4,7)	8 (18,6)
1 bis < 3 Monate	19 (22,4)	29 (67,4)
3 bis < 6 Monate	23 (27,1)	5 (11,6)
6 bis < 12 Monate	20 (23,5)	1 (2,3)
≥ 12 Monate	19 (22,4)	0 (0)
Anzahl an Zyklen ²⁾		
MW (SD)	8,8 (7,8)	2,1 (2,1)
Median (min; max)	6,0 (0,3; 30,5)	1,5 (0,1; 13,0)
Dosisanpassungen, n (%)		
Unterbrechung	26 (30,6)	9 (20,9)
Erhöhung ³⁾	23 (27,1)	8 (18,6)
Reduktion	4 (4,7)	0 (0)
	8 (9,4)	1 (2,3)

Studie INVICTUS, doppelblinde Phase Exposition mit der Studienmedikation	Ripretinib N = 85	Placebo N = 43
Durchschnittliche Dosis ⁴⁾ (mg/Tag)		
MW (SD)	144,7 (11,1)	137,2 (17,9)
Median (min; max)	150,0 (96,0; 150,0)	145,5 (84,0; 150,0)

¹⁾ Behandlungsdauer (in Monaten) = (Datum der letzten Dosis – Datum der 1. Dosis + 1) / 30,4375. Für Patienten und Patientinnen, die in die Open-Label-Phase eintraten, wurde das Enddatum der doppelblinden Phase für das Datum der letzten Dosis für die Berechnung benutzt.

²⁾ Anzahl an Zyklen = (Datum der letzten Dosis – Datum der 1. Dosis + 1) / 28.

³⁾ Laut Protokoll ist eine Dosisescalation auf 150 mg BID nicht mit einer Dosiserhöhung gleichzusetzen. Dosiserhöhungen traten auf, wenn nach einer Dosisreduktion zur vorherigen Dosis zurückgekehrt wurde (z. B. Dosiserhöhung auf 150 mg QD nach Dosisreduktion auf 100 mg QD).

⁴⁾ Durchschnittliche tägliche Dosis = Erhaltene Gesamtdosis / Behandlungsdauer in Tagen.

Abkürzungen: BID: zweimal täglich; max: Maximum; mg: Milligramm; min: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; QD: einmal täglich.

Tabelle 15: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Open-Label-Phase der Studie INVICTUS, Datenschnitt 10.08.2020; Sicherheitspopulation

Studie INVICTUS, Open-Label-Phase Allgemeine Angaben	Vor Dosisescalation		Nach Dosisescalation	
	Ripretinib 150 mg QD (Ripretinib in DBP) N = 17¹⁾	Ripretinib 150 mg QD (Placebo in DBP) N = 30¹⁾	Ripretinib 150 mg BID (Ripretinib in DBP) N = k. A.¹⁾	Ripretinib 150 mg BID (Placebo in DBP) N = k. A.¹⁾
Behandlungsdauer in Monaten ²⁾ , n (%)				
< 1 Monat	6 (35,3)	3 (10,0)	k. A.	k. A.
1 bis < 3 Monate	6 (35,3)	12 (40,0)	k. A.	k. A.
3 bis < 6 Monate	2 (11,8)	5 (16,7)	k. A.	k. A.
6 bis < 12 Monate	3 (17,6)	3 (10,0)	k. A.	k. A.
≥ 12 Monate	0 (0)	7 (23,3)	k. A.	k. A.
Anzahl an Zyklen ³⁾				
MW (SD)	3,0 (3,3)	7,0 (7,2)	k. A.	k. A.
Median (min; max)	1,7 (0,1; 9,5)	3,5 (0,3; 23,5)	k. A.	k. A.
Dosisanpassungen, n (%)				
Unterbrechung	6 (35,3)	12 (40,0)	k. A.	k. A.
Erhöhung ⁴⁾	0 (0)	1 (3,3)	k. A.	k. A.
Reduktion	0 (0)	3 (10,0)	k. A.	k. A.
Durchschnittliche Dosis ⁵⁾ (mg/Tag)				
MW (SD)	130,0 (28,9)	136,7 (19,8)	k. A.	k. A.
Median (min; max)	150,0 (63,0; 150,0)	148,1 (75,0; 150,0)	k. A.	k. A.

¹⁾ Patienten und Patientinnen, die in die Open-Label-Phase übergetreten sind, erhielten Ripretinib 150 mg QD und/oder 150 mg BID in 2 Analyse-Subzeiträumen („vor oder nach Dosisescalation“ zu Ripretinib 150 mg BID). Daten eines/r einzelnen Patienten/Patientin, der/die in die Open-Label-Phase übergetreten ist und dessen/deren Dosis von 150 mg QD auf 150 mg BID eskaliert wurde, kann in jedem Zeitraum dargestellt sein.

²⁾ Behandlungsdauer (in Monaten) = (Datum der letzten Dosis – Datum der 1. Dosis + 1) / 30,4375.

³⁾ Anzahl an Zyklen = (Datum der letzten Dosis – Datum der 1. Dosis + 1) / 28.

⁴⁾ Laut Protokoll ist eine Dosisescalation auf 150 mg BID nicht mit einer Dosiserhöhung gleichzusetzen. Dosiserhöhungen traten auf, wenn nach einer Dosisreduktion zur vorherigen Dosis zurückgekehrt wurde (z. B. Dosiserhöhung auf 150 mg QD nach Dosisreduktion auf 100 mg QD).

⁵⁾ Durchschnittliche tägliche Dosis = Erhaltene Gesamtdosis / Behandlungsdauer in Tagen.

Abkürzungen: BID: zweimal täglich; DBP: doppelblinde Phase; k. A.: keine Angaben; max: Maximum; mg: Milligramm; min: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; QD: einmal täglich.

Begleitmedikation

Alle Patientinnen und Patienten (Ripretinib: n = 85; Placebo: n = 43) erhielten mindestens eine Begleitmedikation. Die Angaben zu den Begleitmedikationen mit mindestens 30 % in einem der beiden Behandlungsarme sind in Tabelle 16 für die Sicherheitspopulation abgebildet.

Tabelle 16: Begleitmedikation mit einer Häufigkeit von $\geq 30\%$ in mindestens einem der Behandlungsarme in der Studie INVICTUS, Datenschnitt 10.08.2020; Sicherheitspopulation

Studie INVICTUS Begleitmedikation¹⁾ mit einer Häufigkeit von $\geq 30\%$ <i>ATC-Klassifikation</i>	Ripretinib N = 85 n (%)	Placebo N = 43 n (%)
Erhalt mindestens einer Begleitmedikation	85 (100)	43 (100)
Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System	34 (40,0)	12 (27,9)
Analgetika	68 (80,0)	39 (90,7)
Paracetamol	42 (49,4)	28 (65,1)
Oxycodon	21 (24,7)	13 (30,2)
Antibiotika zur systemischen Anwendung	48 (56,5)	24 (55,8)
Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	35 (41,2)	16 (37,2)
Antiphlogistika und Antirheumatika	28 (32,9)	10 (23,3)
Blutersatzmittel und Perfusionslösungen	24 (28,2)	18 (41,9)
Kalziumkanalblocker	24 (28,2)	13 (30,2)
Kortikosteroide, dermatologische Zubereitungen	27 (31,8)	9 (20,9)
Diuretika	32 (37,6)	15 (34,9)
Mittel bei peptischem Ulkus und gastroösophagealer Refluxkrankheit	47 (55,3)	24 (55,8)
Mittel gegen Obstipation	43 (50,6)	21 (48,8)
Prokinetika	29 (34,1)	16 (37,2)
Emollientia und Hautschutzmittel	24 (28,2)	13 (30,2)
Mineralstoffsupplemente	34 (40,0)	15 (34,9)
Psycholeptika	35 (41,2)	21 (48,8)
Lorazepam	10 (11,8)	13 (30,2)
Schilddrüsentherapie	23 (27,1)	15 (34,9)
Vitamine	28 (32,9)	10 (23,3)

¹⁾ Die Begleitmedikation wurde ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments und dem folgenden Tag bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments erfasst.

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch (Klassifikationssystem).

Folgetherapien

Angaben, ob nach der Ripretinibtherapie Folgetherapien verabreicht wurden bzw. welche Wirkstoffe zum Einsatz kamen, liegen für den Datenschnitt 10.08.2020 nicht vor. Auch im Studienbericht zum Datenschnitt am 31.05.2019 wurden keine Informationen zu Folgetherapien identifiziert.

Protokollverletzungen

Wesentliche Protokollverletzungen wurden bei 4 Personen im Ripretinib-Arm (4,7 %) und 2 Personen (4,5 %) im Placebo-Arm berichtet. 2 Personen (2,4 %) im Ripretinib-Arm sowie 1 Person (2,3 %) im Placebo-Arm erfüllten nicht ein Einschlusskriterium. Jeweils 1 Person im Ripretinib-Arm (1,2 %) sowie im Placebo-Arm (2,3 %) erhielten nicht die korrekte Dosis oder nicht erlaubte Medikamente.

3.2 Mortalität

Gesamtüberleben

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind in Tabelle 17 dargestellt. Es konnten keine Angaben zur Beobachtungsdauer für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ sowie zur Häufigkeit aufgetretener Zensierungsgründe in den Studienunterlagen identifiziert werden. Insgesamt verstarben numerisch mehr Personen im Placebo-Arm als im Ripretinib-Arm. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen (HR = 0,42 (95%-KI: [0,27; 0,67]; $p = < 0,001$, stratifizierter Log-Rank-Test). Für die post hoc durchgeführten Subgruppenanalysen wurden keine Interaktionstests durchgeführt. Es zeigten sich jedoch in allen Subgruppenanalysen gleichgerichtete Effekte mit überlappenden Konfidenzintervallen.

Tabelle 17: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie INVICTUS, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population

Studie INVICTUS Gesamtüberleben	Ripretinib N = 85	Placebo N = 44
Todesfälle, n (%)	44 (51,8)	35 (79,5)
Zensierungen, n (%) Zensierungsgrund	41 (48,2) k. A.	9 (20,5) k. A.
Beobachtungszeit (in Wochen), Median [95%-KI]	k. A.	k. A.
Überlebensdauer (in Wochen), Median [95%-KI]	79,1 [57,1; n. b.]	27,4 [17,9; 43,4]
Hazard Ratio [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾	0,42 [0,27; 0,67]; < 0,001	
Überlebensrate, % [95%-KI]		
4 Wochen	98,8 [91,9; 99,8]	93,1 [80,2; 97,7]
8 Wochen	96,4 [89,4; 98,8]	79,2 [63,8; 88,6]
12 Wochen	92,9 [84,8; 96,7]	72,2 [56,2; 83,1]
26 Wochen	84,3 [74,5; 90,6]	55,9 [39,9; 69,2]
39 Wochen	72,8 [61,7; 81,2]	39,6 [25,1; 53,7]
52 Wochen	65,1 [53,6; 74,5]	29,7 [16,8; 43,7]
78 Wochen	51,5 [39,9; 62,0]	29,7 [16,8; 43,7]

¹⁾ Cox-Proportional-Hazard-Modell adjustiert nach Anzahl vorheriger Therapien (3 vs. ≥ 4) und ECOG-PS (0 vs. 1 oder 2).

²⁾ p-Wert basierend auf zweiseitigem stratifizierten Log-Rank-Test.

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar.

Die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der ITT-Population für den Datenschnitt 10.08.2020 ist in der Abbildung 3 dargestellt.

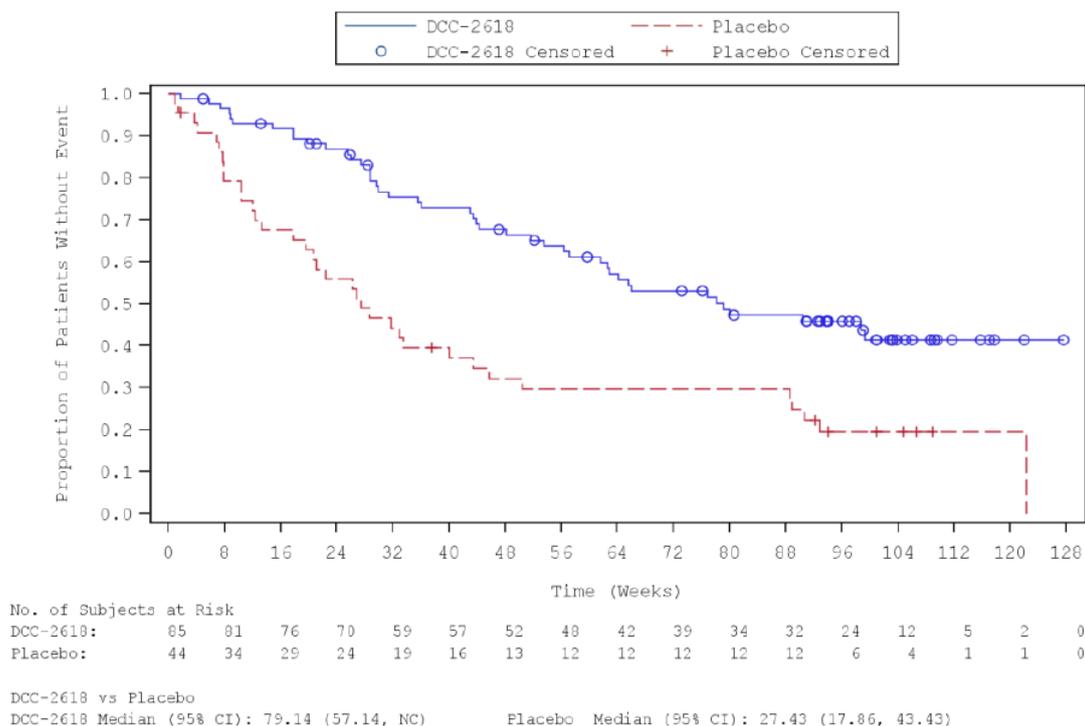


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in der Studie INVICTUS, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population

3.3 Morbidität

Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L-VAS)

Da keine Informationen vorliegen, wie viele Personen zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten verstorben sind, wurde die Rücklaufquote auf die gesamte ITT-Population bezogen (Tabelle 18). Aufgrund der geringen Rücklaufquote (< 70 %) ab Zyklus 3 Tag 1 im Placebo-Arm und der großen Unterschiede in der Rücklaufquote (≥ 15 %) zwischen den Behandlungsarmen (ab Zyklus 2 Tag 1) werden die Ergebnisse für die kontinuierliche Auswertung der EQ-5D-5L-VAS nicht dargestellt. Vor diesem Hintergrund wird auch die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung als nicht adäquat angesehen, da die vermutlich häufig durchgeführte Zensierung zum Zeitpunkt der Progression eine informative Zensierung darstellt (Angaben zur Häufigkeit der aufgetretenen Zensierungsgründe liegen nicht vor), welche mit einem erheblichen Bias einhergeht.

Tabelle 18: Rücklaufquoten für die EQ-5D-5L-VAS bezogen auf die ITT-Population

Studie INVICTUS EQ-5D-5L-VAS Rücklaufquoten	Ripretinib N = 85	Placebo N = 44
Zyklus 1 Tag 1, n (%)	73 (85,9)	42 (95,5)
Zyklus 1 Tag 15, n (%)	80 (94,1)	37 (84,1)
Zyklus 2 Tag 1, n (%)	78 (91,8)	33 (75,0)
Zyklus 3 Tag 1, n (%)	69 (81,2)	13 (29,5)
Zyklus 4 Tag 1, n (%)	63 (74,1)	7 (15,9)

Abkürzungen: EQ-5D-5L-VAS: visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimension – 5 Level; ITT: Intention to Treat.

Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)

Da keine Informationen vorliegen, wie viele Personen zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten verstorben sind, wurde die Rücklaufquote auf die gesamte ITT-Population bezogen (Tabelle 19). Aufgrund der geringen Rücklaufquote (< 70 %) ab Zyklus 3 Tag 1 im Placebo-Arm und der großen Unterschiede in der Rücklaufquote (≥ 15 %) zwischen den Behandlungsarmen (ab Zyklus 2 Tag 1) werden die Ergebnisse für die kontinuierliche Auswertung der Krankheitssymptomatik des EORTC QLQ-C30 nicht dargestellt. Vor diesem Hintergrund wird auch die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung als nicht adäquat angesehen, da die vermutlich häufig durchgeführte Zensierung zum Zeitpunkt der Progression eine informative Zensierung darstellt (Angaben zur Häufigkeit der aufgetretenen Zensierungsgründe liegen nicht vor), welche mit einem erheblichen Bias einhergeht.

Tabelle 19: Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30 bezogen auf die ITT-Population

Studie INVICTUS EORTC QLQ-C30 Rücklaufquoten	Ripretinib N = 85	Placebo N = 44
Zyklus 1 Tag 1, n (%)	73 (85,9)	42 (95,5)
Zyklus 1 Tag 15, n (%)	81 (95,3)	39 (88,6)
Zyklus 2 Tag 1, n (%)	80 (94,1)	33 (75,0)
Zyklus 3 Tag 1, n (%)	70 (82,4)	13 (29,5)
Zyklus 4 Tag 1, n (%)	64 (75,3)	7 (15,9)

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; ITT: Intention to Treat.

3.4 Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Aufgrund der geringen Rücklaufquoten im EORTC QLQ-C30 (siehe Tabelle 19) werden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 aus denselben Gründen wie bei der Krankheitssymptomatik des EORTC QLQ-C30 nicht dargestellt.

3.5 Sicherheit

Die Auswertung der Sicherheit bezieht sich auf die doppelblinde Phase in der Sicherheitspopulation. Die mediane Behandlungsdauer betrug im Ripretinib-Arm 23,9 Wochen und im Placebo-Arm 6,0 Wochen in der doppelblinden Phase (siehe Tabelle 11). Angaben zur Beobachtungsdauer für den Endpunkt „UE“ und zur Häufigkeit aufgetretener Zensierungsgründe konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Bei der Interpretation der UE ist zu beachten, dass die erhobenen und in der Nutzenbewertung dargestellten UE möglicherweise Symptome oder das Fortschreiten der Grunderkrankung umfassen.

Die zusammenfassende Darstellung der UE für die Studie INVICTUS ist in Tabelle 20 abgebildet. UE wurden von nahezu allen Personen im Ripretinib-Arm (98,8 %) und im Placebo-Arm (97,7 %) berichtet. Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) traten bei 55,3 % der Personen im Ripretinib-Arm und bei 51,2 % im Placebo-Arm auf. SUE erlitten 34,1 % der Personen im Ripretinib-Arm, 44,2 % im Placebo-Arm. In den post hoc berechneten unstratifizierten Ereigniszeitanalysen zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ripretinib bei der Gesamtrate der schweren UE

(HR = 0,55 (95%-KI: [0,32; 0,95], p = 0,031) und SUE (HR = 0,34 (95%-KI: [0,18; 0,63], p < 0,001). UE, die zum Therapieabbruch führten, traten bei 7 Personen (8,2 %) im Ripretinib-Arm und 5 Personen (11,6 %) im Placebo-Arm auf (HR = 0,27 (95%-KI: [0,07; 1,03], p = 0,055).

Tabelle 20: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der Studie INVICTUS, Datenschnitt 10.08.2020; Sicherheitspopulation

Studie INVICTUS Nebenwirkungen	Ripretinib N = 85	Placebo N = 43 ¹⁾	Ripretinib vs. Placebo
Personen mit mindestens einem ...	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)	HR [95%-KI]; p-Wert ²⁾
UE	- 84 (98,8)	- 42 (97,7)	- -
schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	28,00 [12,86; 41,86] 47 (55,3)	8,14 [6,14; 18,86] 22 (51,2)	0,55 [0,32; 0,95] 0,031
SUE	73,57 [42,57; n. b.] 29 (34,1)	10,29 [6,14; n. b.] 19 (44,2)	0,34 [0,18; 0,63] < 0,001
Therapieabbruch aufgrund von UE	n. e. [n. b.; n. b.] 7 (8,2)	n. e. [n. b.; n. b.] 5 (11,6)	0,27 [0,07; 1,03] 0,055

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

²⁾ HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazard-Modell, unstratifiziert, post hoc berechnet.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

Unerwünschte Ereignisse

UE, die bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten, sind in Tabelle 21 dargestellt. Es zeigte sich für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (HR = 0,30 (95%-KI: [0,15; 0,58]); p < 0,001), „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (HR = 0,29 (95%-KI: [0,11; 0,75]); p = 0,011) und für Ereignisse im PT „Bauch aufgetrieben“ (HR = 0,13 (95%-KI: [0,03; 0,61]); p = 0,010) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ripretinib im Vergleich zu Placebo. Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ripretinib im Vergleich zu Placebo zeigte sich in den SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (HR = 2,50 (95%-KI: [1,27; 4,94]); p = 0,008) und dem dazugehörigen PT „Alopezie“ (HR = 7,05 (95%-KI: [1,70; 29,34]); p = 0,007). UE in dem PT „Stomatitis“ (10,6 %), „Hypophosphatämie“ (10,6 %), „Dyspnoe“ (15,3 %), „Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom“ (22,4 %) traten nur im Ripretinib-Arm, aber bei keiner Person im Placebo-Arm auf. Es liegen für diese PT keine adäquaten Effektschätzer vor.

Tabelle 21: UE, die bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie INVICTUS, Datenschnitt 10.08.2020; Sicherheitspopulation

Studie INVICTUS UE	Ripretinib N = 85	Placebo N = 43 ¹⁾	Ripretinib vs. Placebo
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)	HR [95%-KI] p-Wert ²⁾
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	n. e. [71,29; n. b.] 18 (21,2)	n. e. [n. b.; n. b.] 9 (20,9)	0,55 [0,23; 1,32] 0,182
Anämie	n. e. [71,29; n. b.] 16 (18,8)	n. e. [n. b.; n. b.] 8 (18,6)	0,59 [0,23; 1,47] 0,255
Herzerkrankungen	n. e. [n. b.; n. b.] 12 (14,1)	n. e. [n. b.; n. b.] 2 (4,7)	1,49 [0,31; 7,15] 0,621
Augenerkrankungen	n. e. [60,29; n. b.] 14 (16,5)	n. e. [n. b.; n. b.] 5 (11,6)	0,41 [0,14; 1,25] 0,118
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4,00 [2,14; 5,57] 71 (83,5)	2,57 [2,00; 4,71] 33 (76,7)	0,89 [0,59; 1,36] 0,594
Bauch aufgetrieben	n. e. [n. b.; n. b.] 4 (4,7)	n. e. [20,14; n. b.] 5 (11,6)	0,13 [0,03; 0,61] 0,010
Abdominalschmerz	52,14 [25,71; n. b.] 34 (40,0)	n. e. [8,14; n. b.] 13 (30,2)	0,65 [0,33; 1,29] 0,220
Schmerzen Oberbauch	n. e. [n. b.; n. b.] 10 (11,8)	n. e. [n. b.; n. b.] 2 (4,7)	1,60 [0,33; 7,64] 0,556
Obstipation	66,29 [25,57; n. b.] 32 (37,7)	n. e. [n. b.; n. b.] 9 (20,9)	1,00 [0,46; 2,16] 0,995
Diarrhoe	119,71 [32,14; n. b.] 28 (32,9)	n. e. [n. b.; n. b.] 6 (14,0)	1,34 [0,53; 3,37] 0,531
Dyspepsie	n. e. [n. b.; n. b.] 7 (8,2)	n. e. [n. b.; n. b.] 6 (14,0)	0,39 [0,12; 1,21] 0,104
Übelkeit	47,86 [25,57; n. b.] 35 (41,2)	n. e. [n. b.; n. b.] 5 (11,6)	2,42 [0,93; 6,29] 0,070
Stomatitis	n. e. [28,14; n. b.] 9 (10,6)	n. e. [n. b.; n. b.] 0 (0)	³⁾
Erbrechen	n. e. [94,14; n. b.] 19 (22,4)	n. e. [n. b.; n. b.] 3 (7,0)	1,74 [0,50; 6,12] 0,386
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8,14 [4,14; 15,57] 62 (72,9)	7,86 [3,29; n. b.] 21 (48,8)	1,03 [0,61; 1,71] 0,924
Asthenie	n. e. [n. b.; n. b.] 12 (14,1)	n. e. [9,14; n. b.] 6 (14,0)	0,53 [0,18; 1,52] 0,237

Studie INVICTUS UE	Ripretinib N = 85	Placebo N = 43¹⁾	Ripretinib vs. Placebo
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)	HR [95%-KI] p-Wert ²⁾
Fatigue	39,71 [15,57; n. b.] 40 (47,1)	n. e. [n. b.; n. b.] 10 (23,3)	1,36 [0,67; 2,76] 0,400
Ödem peripher	112,14 [112,14; n. b.] 18 (21,2)	n. e. [n. b.; n. b.] 3 (7,0)	1,94 [0,55; 6,86] 0,302
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	69,00 [32,57; n. b.] 28 (32,9)	18,86 [6,57; n. b.] 17 (39,5)	0,30 [0,15; 0,58] < 0,001
Untersuchungen	20,14 [12,00; 36,29] 46 (54,1)	n. e. [8,00; n. b.] 13 (30,2)	1,17 [0,61; 2,21] 0,640
Bilirubin im Blut erhöht	n. e. [n. b.; n. b.] 15 (17,7)	n. e. [n. b.; n. b.] 2 (4,7)	2,63 [0,59; 11,79] 0,207
Lipase erhöht	n. e. [n. b.; n. b.] 9 (10,6)	n. e. [n. b.; n. b.] 1 (2,3)	2,48 [0,30; 20,39] 0,400
Gewicht erniedrigt	n. e. [n. b.; n. b.] 17 (20,0)	n. e. [12,14; n. b.] 5 (11,6)	0,71 [0,24; 2,06] 0,527
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	24,29 [14,29; 68,57] 42 (49,4)	n. e. [8,14; n. b.] 13 (30,2)	0,84 [0,44; 1,60] 0,592
Appetit vermindert	n. e. [40,14; n. b.] 25 (29,4)	n. e. [8,14; n. b.] 9 (20,9)	0,70 [0,31; 1,56] 0,383
Hypophosphatämie	n. e. [n. b.; n. b.] 9 (10,6)	n. e. [n. b.; n. b.] 0 (0)	³⁾
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	11,00 [4,14; 28,43] 54 (63,5)	16,00 [8,14; n. b.] 13 (30,2)	1,65 [0,88; 3,07] 0,116
Arthralgie	n. e. [n. b.; n. b.] 17 (20,0)	n. e. [n. b.; n. b.] 2 (4,7)	2,76 [0,62; 12,36] 0,183
Rückenschmerzen	106,14 [79,86; n. b.] 12 (14,1)	n. e. [n. b.; n. b.] 2 (4,7)	1,18 [0,24; 5,90] 0,841
Muskelspasmen	n. e. [n. b.; n. b.] 16 (18,8)	n. e. [11,14; n. b.] 2 (4,7)	2,10 [0,46; 9,60] 0,338
Myalgie	88,14 [33,29; n. b.] 31 (36,5)	n. e. [16,00; n. b.] 5 (11,6)	2,44 [0,93; 6,40] 0,069
Schmerz in einer Extremität	n. e. [n. b.; n. b.] 9 (10,6)	n. e. [19,57; n. b.] 2 (4,7)	1,04 [0,20; 5,36] 0,961

Studie INVICTUS UE	Ripretinib N = 85	Placebo N = 43¹⁾	Ripretinib vs. Placebo
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)	HR [95%-KI] p-Wert ²⁾
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	n. e. [32,86; n. b.] 20 (23,5)	n. e. [n. b.; n. b.] 1 (2,3)	2,17 [0,28; 16,82] 0,459
Erkrankungen des Nervensystems	41,86 [24,43; 48,00] 40 (47,1)	n. e. [11,71; n. b.] 7 (16,3)	1,50 [0,65; 3,46] 0,343
Schwindelgefühl	n. e. [n. b.; n. b.] 9 (10,6)	n. e. [n. b.; n. b.] 3 (7,0)	0,73 [0,18; 3,02] 0,668
Kopfschmerz	n. e. [84,00; n. b.] 18 (21,2)	n. e. [n. b.; n. b.] 2 (4,7)	2,38 [0,53; 10,76] 0,260
Psychiatrische Erkrankungen	n. e. [52,14; n. b.] 25 (29,4)	n. e. [10,00; n. b.] 9 (20,9)	0,76 [0,34; 1,71] 0,512
Angst	n. e. [76,14; n. b.] 9 (10,6)	n. e. [n. b.; n. b.] 4 (9,3)	0,36 [0,09; 1,39] 0,139
Schlaflosigkeit	n. e. [72,00; n. b.] 13 (15,3)	n. e. [16,00; n. b.] 6 (14,0)	0,45 [0,15; 1,34] 0,152
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n. e. [n. b.; n. b.] 14 (16,5)	n. e. [n. b.; n. b.] 8 (18,6)	0,29 [0,11; 0,75] 0,011
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	n. e. [n. b.; n. b.] 11 (12,9)	n. e. [n. b.; n. b.] 1 (2,3)	3,53 [0,44; 28,31] 0,236
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	48,14 [32,00; 91,71] 35 (41,2)	23,29 [18,86; n. b.] 4 (9,3)	2,11 [0,72; 6,19] 0,175
Husten	n. e. [n. b.; n. b.] 9 (10,6)	32,14 [n. b.; n. b.] 2 (4,7)	0,64 [0,12; 3,46] 0,601
Dyspnoe	n. e. [n. b.; n. b.] 13 (15,3)	n. e. [n. b.; n. b.] 0 (0)	- ³⁾
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	8,14 [4,14; 11,86] 58 (68,2)	11,57 [9,14; n. b.] 10 (23,3)	2,50 [1,27; 4,94] 0,008
Alopezie	15,86 [12,00; n. b.] 44 (51,8)	n. e. [n. b.; n. b.] 2 (4,7)	7,05 [1,70; 29,34] 0,007
Trockene Haut	91,86 [80,14; n. b.] 16 (18,8)	n. e. [11,57; n. b.] 5 (11,6)	0,51 [0,16; 1,58] 0,244
Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom	n. e. [72,14; n. b.] 19 (22,4)	n. e. [n. b.; n. b.] 0 (0)	- ³⁾
Pruritus	n. e. [n. b.; n. b.] 10 (11,8)	n. e. [n. b.; n. b.] 2 (4,7)	1,57 [0,33; 7,48] 0,574

Studie INVICTUS UE	Ripretinib N = 85	Placebo N = 43 ¹⁾	Ripretinib vs. Placebo
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)	HR [95%-KI] p-Wert ²⁾
Gefäßerkrankungen	n. e. [76,14; n. b.] 19 (22,4)	n. e. [n. b.; n. b.] 6 (14,0)	1,01 [0,38; 2,64] 0,990
Hypertonie	n. e. [n. b.; n. b.] 13 (15,3)	n. e. [n. b.; n. b.] 2 (4,7)	2,07 [0,45; 9,57] 0,353

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

²⁾ HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazard-Modell, unstratifiziert, post hoc berechnet.

³⁾ Keine adäquate Schätzung.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, sind in Tabelle 22 dargestellt. Es zeigte sich für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR = 0,28 (95%-KI: [0,11; 0,74])); p = 0,010) und dazugehörigen PT „Tod“ (HR = 0,12 (95%-KI: [0,03; 0,53])); p = 0,005), die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (HR = 0,23 (95%-KI: [0,05; 0,99])); p = 0,049) und die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (HR = 0,11 (95%-KI: [0,01; 0,97])); p = 0,046) und den dazugehörigen PT „Akute Nierenschädigung“ (HR = 0,11 (95%-KI: [0,01; 0,97])); p = 0,046) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ripretinib im Vergleich zu Placebo. Schwere UE im SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ (5,9 %) und im PT „Hypertonie“ (7,1 %) traten nur im Ripretinib-Arm, aber bei keiner Person im Placebo-Arm auf. Es liegen für diese SOC und PT keine adäquaten Effektschätzer vor.

Tabelle 22: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie INVICTUS, Datenschnitt 10.08.2020; Sicherheitspopulation

Studie INVICTUS Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Ripretinib N = 85	Placebo N = 43 ¹⁾	Ripretinib vs. Placebo
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)	HR [95%-KI] p-Wert ²⁾
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	n. e. [n. b.; n. b.] 9 (10,6)	n. e. [11,71; n. b.] 7 (16,3)	0,36 [0,13; 1,03] 0,056
Anämie	n. e. [n. b.; n. b.] 9 (10,6)	n. e. [11,71; n. b.] 6 (14,0)	0,41 [0,14; 1,24] 0,116

Studie INVICTUS Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Ripretinib N = 85	Placebo N = 43¹⁾	Ripretinib vs. Placebo
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)	HR [95%-KI] p-Wert ²⁾
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n. e. [n. b.; n. b.] 17 (20)	n. e. [n. b.; n. b.] 6 (14,0)	0,74 [0,27; 1,99] 0,548
Abdominalschmerz	n. e. [n. b.; n. b.] 6 (7,1)	n. e. [n. b.; n. b.] 3 (7,0)	0,84 [0,21; 3,44] 0,809
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n. e. [n. b.; n. b.] 11 (12,9)	n. e. [10,29; n. b.] 9 (20,9)	0,28 [0,11; 0,74] 0,010
Asthenie	n. e. [n. b.; n. b.] 1 (1,2)	n. e. [n. b.; n. b.] 3 (7,0)	0,11 [0,01; 1,07] 0,058
Tod	n. e. [n. b.; n. b.] 4 (4,7)	n. e. [10,29; n. b.] 4 (9,3)	0,12 [0,03; 0,53] 0,005
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n. e. [n. b.; n. b.] 7 (8,2)	n. e. [19,00; n. b.] 4 (9,3)	0,23 [0,05; 0,99] 0,049
Untersuchungen	n. e. [n. b.; n. b.] 13 (15,3)	n. e. [n. b.; n. b.] 4 (9,3)	0,70 [0,21; 2,38] 0,571
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n. e. [n. b.; n. b.] 11 (12,9)	n. e. [n. b.; n. b.] 4 (9,3)	0,70 [0,21; 2,35] 0,559
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	n. e. [n. b.; n. b.] 5 (5,9)	n. e. [n. b.; n. b.] 0 (0)	³⁾
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n. e. [n. b.; n. b.] 2 (2,4)	n. e. [n. b.; n. b.] 3 (7,0)	0,11 [0,01; 0,97] 0,046
Akute Nierenschädigung	n. e. [n. b.; n. b.] 2 (2,4)	n. e. [n. b.; n. b.] 3 (7,0)	0,11 [0,01; 0,97] 0,046
Gefäßerkrankungen	n. e. [n. b.; n. b.] 7 (8,2)	n. e. [n. b.; n. b.] 1 (2,3)	1,35 [0,15; 11,98] 0,789
Hypertonie	n. e. [n. b.; n. b.] 6 (7,1)	n. e. [n. b.; n. b.] 0 (0)	³⁾

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

²⁾ HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazard-Modell, unstratifiziert, post hoc berechnet.

³⁾ Keine adäquate Schätzung.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

SUE, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten innerhalb eines Studienarms aufgetreten sind, sind in Tabelle 23 dargestellt. Es zeigte sich für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR = 0,13 (95%-KI: [0,04; 0,49]); p = 0,003) und den

dazugehörigen PT „Tod“ (HR = 0,12 (95%-KI: [0,03; 0,53]); p = 0,005) und die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (HR = 0,10 (95%-KI: [0,02; 0,60]); p = 0,011) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ripretinib im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 23: SUE, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie INVICTUS, Datenschnitt 10.08.2020; Sicherheitspopulation

Studie INVICTUS SUE	Ripretinib N = 85	Placebo N = 43 ¹⁾	Ripretinib vs. Placebo
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)	HR [95%-KI] p-Wert ²⁾
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n. e. [n. b.; n. b.] 12 (14,1)	n. e. [12,57; n. b.] 6 (14,0)	0,50 [0,17; 1,45] 0,204
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n. e. [n. b.; n. b.] 5 (5,9)	n. e. [10,29; n. b.] 6 (14,0)	0,13 [0,04; 0,49] 0,003
Tod	n. e. [n. b.; n. b.] 4 (4,7)	n. e. [10,29; n. b.] 4 (9,3)	0,12 [0,03; 0,53] 0,005
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n. e. [n. b.; n. b.] 4 (4,7)	n. e. [19,00; n. b.] 4 (9,3)	0,10 [0,02; 0,60] 0,011

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

²⁾ HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazard-Modell, unstratifiziert, post hoc berechnet.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

In keiner der Behandlungsgruppen traten UE nach SOC und PT, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, häufiger als bei 3 Studienteilnehmenden (3,5 %) im Ripretinib-Arm und bei 2 Studienteilnehmenden (4,7 %) im Placebo-Arm auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

UE von besonderem Interesse (jeglicher Schweregrad) sind in Tabelle 24 dargestellt. Es zeigten sich numerisch mehr Ereignisse in den PT „Plattenepithelkarzinom“, „Aktinische Keratose“, „Hyperkeratose“ und „Melanozytischer Nävus“ im Ripretinib-Arm. Im Placebo-Arm trat nur bei 1 Person im PT „Aktinische Keratose“ ein UE auf. UE von besonderem Interesse mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 traten bei 1 Person im Ripretinib-Arm in den PT „Plattenepithelkarzinom“ und „Hyperkeratose“ auf; im Placebo-Arm trat kein Ereignis auf. Für die PT, in denen kein Ereignis im Placebo-Arm aufgetreten ist, liegen keine adäquaten Effektschätzer vor.

Tabelle 24: UE von besonderem Interesse (jeglicher Schweregrad) in der Studie INVICTUS, Datenschnitt 10.08.2020; Sicherheitspopulation

Studie INVICTUS UE von besonderem Interesse (unabhängig vom Schweregrad)	Ripretinib N = 85	Placebo N = 43¹⁾	Ripretinib vs. Placebo
<i>Preferred Term</i>	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)	HR [95%-KI] p-Wert ²⁾
Plattenepithelkarzinom	n. e. [n. b.; n. b.] 3 (3,5)	n. e. [n. b.; n. b.] 0 (0)	_ ³⁾
Aktinische Keratose	n. e. [n. b.; n. b.] 5 (5,9)	n. e. [n. b.; n. b.] 1 (2,3)	0,49 [0,05; 4,77] 0,538
Keratoakanthom	n. e. [n. b.; n. b.] 0 (0)	n. e. [n. b.; n. b.] 0 (0)	_ ³⁾
Hyperkeratose	n. e. [n. b.; n. b.] 6 (7,1)	n. e. [n. b.; n. b.] 0 (0)	_ ³⁾
Melanozytischer Nävus	n. e. [n. b.; n. b.] 6 (7,1)	n. e. [n. b.; n. b.] 0 (0)	_ ³⁾

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

²⁾ HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazard-Modell, unstratifiziert, post hoc berechnet.

³⁾ Keine adäquate Schätzung.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; UE: unerwünschte/s Ereignis/se

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Ripretinib

Ripretinib (Qinlock®) wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben [9]. Für Ripretinib liegt eine Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden vor. Die Erteilung der Zulassung durch die EMA (European Medicines Agency) erfolgte am 18.11.2021 [12].

Die vorliegende Nutzenbewertung zu Ripretinib basiert auf der noch laufenden randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie, in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen GIST und mindestens drei vorausgegangenen Kinase-Hemmer-Therapien eingeschlossen wurden. Alle Studienteilnehmenden hatten gemäß Einschlusskriterium einen guten Performance Status (ECOG 0–2). Da jedoch auch nur wenige Studienteilnehmende einen ECOG-PS von 2 aufwiesen, lassen sich somit keine Aussagen für Patienten und Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 ableiten. Es konnten keine Angaben identifiziert werden, wie viele Personen aus Deutschland an der Studie teilnahmen. Ungefähr die Hälfte der Studienteilnehmenden stammte aus den USA und die andere Hälfte aus größtenteils europäischen Ländern, sodass von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 150 mg Ripretinib (drei 50-mg-Tabletten) einmal täglich jeweils zur gleichen Tageszeit unabhängig von der Mahlzeit [9]. Die in der doppelblinden Phase der Studie verabreichte Dosierung von Ripretinib stimmt mit den Vorgaben der Fachinformation überein. Nach einer Krankheitsprogression hatten die Studienteilnehmenden im Interventionsarm die Option, ihre Dosierung auf 150 mg zweimal täglich (BID) (Übergang in Open-Label-Phase) zu erhöhen. Studienteilnehmende aus dem Kontrollarm hatten diese Option erst nach einer weiteren Krankheitsprogression, nachdem sie bereits Ripretinib (150 mg einmal täglich (QD)) in der Open-Label-Phase erhalten hatten. Insgesamt 59 Studienteilnehmende (N = 43 im Ripretinib-Arm und N = 16 im ursprünglichen Placebo-Arm) erhielten eine Dosiserhöhung von 150 mg BID. Diese Dosiserhöhung ist nach Angaben der Fachinformation nur erlaubt, falls ein starker Cytochrom-P450-3A-(CYP3A)-Induktor gleichzeitig mit Ripretinib verabreicht werden muss [9]. Die Einnahme von starken oder mäßigen Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 als Begleitmedikation war jedoch in der Studie nicht erlaubt, sodass diese Dosiserhöhung nicht der zulassungskonformen Behandlung gemäß Fachinformation entspricht [9].

4.2 Design und Methodik der Studie

Die Studie INVICTUS ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ripretinib + Best Supportive Care (BSC, im Folgenden als „Ripretinib“ bezeichnet) im Vergleich zu Placebo + BSC (im Folgenden als „Placebo“ bezeichnet) bei erwachsenen Patienten und Patientinnen mit fortgeschrittenen GIST, die zuvor mindestens drei Kinase-Hemmer (Imatinib, Sunitinib und Regorafenib) erhalten haben. Es ist unklar, was unter BSC verstanden wird, da hierzu

Informationen in den Studienunterlagen fehlen. Bis zu 40 % der eingeschlossenen Studienteilnehmenden konnten ≥ 4 vorherige Therapien erhalten haben. Die Studie gliedert sich in eine Screeningphase (Prüfung der Einschlusskriterien), eine Behandlungsphase (28-Tage-Zyklen), ein Sicherheits-Follow-up (30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments (telefonisch)) und ein Langzeit-Follow-up für das Gesamtüberleben (alle 3 Monate (telefonisch) bis zum Entzug der Einverständniserklärung oder Tod jeglicher Ursache). Die Rekrutierung der Studienpopulation ist abgeschlossen und die Studie dauert weiter an (voraussichtliches Studienende: 04.2022). Es waren keine Interimsanalysen geplant. Der 1. Datenschnitt vom 31.05.2019 erfolgte a priori geplant ereignisgesteuert, wenn 90 PFS-Ereignisse eingetreten waren. Für die Nutzenbewertung werden für alle patientenrelevanten Endpunkte die reiferen Daten des 2. Datenschnitts vom 10.08.2020 herangezogen, der im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der EMA angefordert wurde. Der 3. Datenschnitt vom 15.01.2021 war nicht geplant und wurde nicht auf Wunsch einer Zulassungsbehörde durchgeführt, sondern erfolgte ad hoc für einen Bericht der Studienergebnisse im Rahmen eines Kongresses [7]. Eine ergebnisgesteuerte Wahl des Zeitpunkts des Datenschnitts kann nicht ausgeschlossen werden, daher wird der Datenschnitt für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Nach einer Krankheitsprogression gemäß mRECIST Version 1.1 (GIST-spezifisch) wurde basierend auf einem unabhängigen radiologischen Gutachten die Verblindung hinsichtlich des Studienmedikaments aufgehoben (siehe Abbildung 1). Zu diesem Zeitpunkt begann die Open-Label-Phase und die Studienteilnehmenden, die Ripretinib (150 mg QD) erhalten hatten, konnten ihre Dosierung entweder beibehalten, ihre Dosierung auf 150 mg BID erhöhen oder die Studienmedikation abbrechen. Studienteilnehmende, die zu diesem Zeitpunkt Placebo erhielten, konnten zu Ripretinib (150 mg QD) wechseln oder die Studie abbrechen. Studienteilnehmende, die zuvor Placebo erhalten hatten und zu Ripretinib (150 mg QD) gewechselt waren und eine weitere Krankheitsprogression gemäß mRECIST-Kriterien basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes / der Prüfarztin hatten, konnten ihre Dosierung entweder beibehalten, ihre Dosierung auf 150 mg BID erhöhen oder die Studienmedikation abbrechen.

Insgesamt wurden 129 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 auf die Behandlungsarme (Ripretinib: N = 85; Placebo: N = 44) randomisiert, stratifiziert für die Anzahl vorheriger Therapien (3 vs. ≥ 4) und den ECOG-PS (0 vs. 1 oder 2). Die Randomisierung erfolgte über ein Interactive Response Technology (IRT), die Randomisierungsmethode wurde jedoch nicht dargelegt.

Die Sicherheitspopulation umfasste im Placebo-Arm N = 43 Personen, da eine Person keine Dosis Placebo erhalten hatte. Ungefähr 70 % der Personen aus dem Ripretinib-Arm und dem Placebo-Arm hatten eine Krankheitsprogression und traten in die Open-Label-Phase ein. Der Hauptgrund für einen Abbruch der Studienmedikation oder Abbruch der Studie in der doppelblinden Phase war das Versterben der Patientinnen und Patienten. Studienteilnehmende im Ripretinib-Arm erhielten in der doppelblinden Phase im Median (min; max) 6,0 Zyklen (0,3; 30,5), jene im Placebo-Arm 1,5 Zyklen (0,1; 13,0). Die mediane Behandlungsdauer in der doppelblinden Phase betrug im Ripretinib-Arm 23,9 Wochen und im Placebo-Arm 6,0 Wochen. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für die doppelblinde Phase sowie die gesamte Studiendauer konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Laut Modul 4 des Nutzendossiers betrug die mittlere Beobachtungsdauer in der doppelblinden Phase im Ripretinib-Arm 39,2 Wochen und im Placebo-Arm 9,9 Wochen. Die mediane Behandlungsdauer in der Open-Label-Phase vor einer Dosisescalation betrug im Ripretinib-Arm für Studienteilnehmende, die in der doppelblinden Phase Ripretinib 150 mg QD erhielten, 6,9 Wochen und für Studienteilnehmende, die in der doppelblinden

Phase Placebo erhielten, 14,0 Wochen. Angaben zur Exposition mit Ripretinib nach einer Dosisescalation für die jeweiligen Behandlungsarme konnten nicht in den Studienunterlagen identifiziert werden.

Die berichteten Patientencharakteristika zu Baseline waren im Wesentlichen vergleichbar in beiden Behandlungsarmen. Insgesamt waren 75 % europäischer Abstammung und es nahmen mehr Frauen an der Studie teil. Im Mittel waren zu Studienbeginn seit der Erstdiagnose des GIST etwa 7 Jahre vergangen und die Studienteilnehmenden befanden sich bei der Diagnose überwiegend im Stadium IV (Ripretinib: 65,9 %, Placebo: 68,2 %). Ungefähr die Hälfte der Patientinnen und Patienten wies zum Screening einen ECOG-PS von 1 auf und mehr als ein Drittel der Studienteilnehmenden hatte bereits ≥ 4 vorherige Therapien erhalten. Deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich in folgenden Baselinecharakteristika: Studienteilnehmende im Placebo-Arm waren im Median 5,5 Jahre älter als im Ripretinib-Arm. Im Placebo-Arm war der Anteil an Patienten und Patientinnen mit asiatischer Abstammung größer und der Anteil an Personen mit afrikanischer Abstammung kleiner im Vergleich zum Ripretinib-Arm. Zudem unterschieden sich die Studienteilnehmenden hinsichtlich der Lokalisation des Primärtumors und der Histologie bei der initialen Diagnose. Es ist unklar, inwieweit diese Unterschiede mit Unterschieden in der Prognose der Erkrankung verbunden sind. Laut S3-Leitlinie gelten als klinisch bedeutsame Prognosefaktoren die Primärtumorlokalisierung, die absolute Mitosezahl/5mm², die Tumorgroße sowie die Tumorrupturn, die zur Risiko-Klassifikation bei GIST herangezogen werden [16]. Alle Studienteilnehmenden erhielten mindestens eine Begleitmedikation. Es bestehen jedoch Unterschiede in der Begleittherapie von mehr als 10 % zwischen den Studienarmen: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System (40,0 %) und Kortikosteroide (31,8 %) wurden häufiger im Ripretinib-Arm eingenommen als im Placebo-Arm (27,9 % bzw. 20,9 %). Paracetamol (65,1 %), Lorazepam (30,2 %) und Blutersatzmittel und Perfusionslösungen (41,9 %) wurden hingegen häufiger im Placebo-Arm eingenommen als im Ripretinib-Arm (49,4 %; 11,8 % bzw. 28,2 %). Die Unterschiede sind jedoch schwer interpretierbar aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den Behandlungsarmen. Insgesamt ist der Einfluss der geringen Unterschiede in den Baselinecharakteristika unklar, aber es wird nicht von einer wesentlichen Verzerrung ausgegangen.

Angaben, ob nach der Ripretinibtherapie Folgetherapien verabreicht wurden bzw. welche Wirkstoffe zum Einsatz kamen, liegen für den Datenschnitt vom 10.08.2020 nicht vor. Auch im Studienbericht zum Datenschnitt vom 31.05.2019 wurden keine Informationen zu Folgetherapien identifiziert. Ripretinib ist jedoch das einzig zugelassene Arzneimittel für die Behandlung von Patienten und Patientinnen in der Viertlinie [17].

Wesentliche Protokollverletzungen wurden bei 4 Personen im Ripretinib-Arm (4,7 %) und 2 Personen (4,5 %) im Placebo-Arm berichtet. Da die Protokollverletzungen insgesamt selten vorkommen, wird von keinem verzerrenden Effekt ausgegangen.

Das Verzerrungspotential der randomisiert-kontrollierten, doppelblinden Studie INVICTUS wird für die doppelblinde Phase als niedrig eingestuft. Es bestehen jedoch Unsicherheiten, ob die Verblindung der Patienten und Patientinnen während der doppelblinden Phase aufrechterhalten werden konnte. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass das häufige Auftreten charakteristischer UE wie beispielsweise „Alopezie“ (im Ripretinib-Arm: 51,8 %) oder „Palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom“ (im Ripretinib-Arm: 22,4 %) zu einer Entblindung der betroffenen Personen und Behandler geführt hat. Weitere Unsicherheiten hinsichtlich des Verzerrungspotentials ergeben sich auf Studienebene aus der fehlenden Angabe zur Methode der

Erzeugung der Randomisierungssequenz. Die Patientencharakteristika zu Baseline sind in beiden Behandlungsarmen weitestgehend vergleichbar, sodass davon ausgegangen wird, dass die Randomisierung erfolgreich war. Das Verzerrungspotential für die Open-Label-Phase wird aufgrund der Entblindung in dieser Phase sowie der Option eines Cross-overs für den Placebo-Arm in den Ripretinib-Arm als hoch eingestuft.

4.3 Mortalität

In der Endpunktkategorie „Mortalität“ wurden für die Nutzenbewertung die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der Studie INVICTUS herangezogen.

Die Analysen zum Gesamtüberleben basieren auf den über die gesamte Studiendauer (ITT-Population) erhobenen Daten zum Überlebensstatus gemäß den ursprünglich randomisierten Gruppen. Sie beziehen somit auch alle Patienten und Patientinnen, die nach einer Krankheitsprogression in den Ripretinib-Arm gewechselt sind oder eine Dosiserhöhung erhielten, ein. Es konnten keine Angaben zur Beobachtungsdauer über die gesamte Studiendauer sowie zur Häufigkeit aufgetretener Zensierungsgründe in den Studienunterlagen identifiziert werden. Zum Datenschnitt vom 10.08.2020 verstarben 44 Personen (51,8 %) im Ripretinib-Arm und 35 Personen (79,5 %) im Placebo-Arm. Die mediane Überlebensdauer betrug im Ripretinib-Arm 79,1 Wochen und im Placebo-Arm 27,4 Wochen. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen zugunsten von Ripretinib (stratifiziertes HR = 0,42 (95%-KI: [0,27; 0,67]); $p = < 0,001$). Es wurden post hoc definierte Subgruppenanalysen ohne Interaktionstest durchgeführt. Es zeigten sich jedoch in allen Subgruppenanalysen gleichgerichtete Effekte mit überlappenden Konfidenzintervallen.

Zusammenfassende Einschätzung zur Mortalität

In der Studie INVICTUS zeigte sich bei hohem Verzerrungspotential ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben von Ripretinib im Vergleich zu Placebo. Maßgeblich für das hohe Verzerrungspotential ist, dass Patienten und Patientinnen im Placebo-Arm nach einer Krankheitsprogression die Möglichkeit hatten in den Ripretinib-Arm zu wechseln, daher ist der Effekt von Ripretinib auf das Gesamtüberleben verzerrt. Zudem ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten, dass die Patienten und Patientinnen im Placebo-Arm im Median 5,5 Jahre älter sind als jene im Ripretinib-Arm.

4.4 Morbidität

In der Endpunktkategorie „Morbidität“ wurden der „Allgemeine Gesundheitszustand (EQ-5D-5L-VAS)“ und die „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ als patientenrelevante Endpunkte für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Endpunkte zum Ansprechen „Progressionsfreies Überleben“, „Zeit bis zur Tumorprogression“, „Gesamtansprechen“, „Objektive Ansprechrates“ und „Krankheitskontrollrate“ werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen (siehe Kapitel 2.3.2).

Die Analysen für die „EQ-5D-5L-VAS“ und die „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ beziehen sich auf die ITT-Population in der doppelblinden Phase. Der pU schließt Patienten und Patientinnen, die nach einem Krankheitsprogress in die Open-Label-Phase übergegangen sind, von der Analyse aus. Dieses Vorgehen wird als nicht adäquat angesehen und eine Analyse unter

Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung über die gesamte Studiendauer (analog der Analyse zum Gesamtüberleben) wäre wünschenswert gewesen (siehe Kapitel 2.4 Einschätzung der statistischen Auswertungen).

Da keine Informationen vorliegen, wie viele Personen zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten verstorben sind, wurden die Rücklaufquoten auf die gesamte ITT-Population bezogen. Aufgrund der geringen Rücklaufquote im Placebo-Arm (< 70 %) ab Zyklus 3 Tag 1 und den großen Unterschieden in den Rücklaufquoten (≥ 15 %) zwischen den Behandlungsarmen (ab Zyklus 2 Tag 1) in der „EQ-5D-5L-VAS“ und der „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ werden die Ergebnisse der kontinuierlichen Auswertungen als hoch verzerrt eingestuft und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Vor diesem Hintergrund wird auch die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung als nicht adäquat angesehen, da die vermutlich häufig durchgeführte Zensierung zum Zeitpunkt der Progression eine informative Zensierung darstellt (Angaben zur Häufigkeit der aufgetretenen Zensierungsgründe liegen nicht vor), welche mit einem erheblichen Bias einhergeht.

Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ liegen für die Nutzenbewertung zur Studie INVICTUS keine verwertbaren Daten der „EQ-5D-5L-VAS“ und der „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ vor.

4.5 Lebensqualität

In der Endpunktkategorie „Lebensqualität“ wurden die „Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ als patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen.

Es bestehen dieselben Einschränkungen wie bei der Morbidität (siehe 4.4).

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie „Lebensqualität“ liegen für die Nutzenbewertung zur Studie INVICTUS keine verwertbaren Daten der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ vor.

4.6 Sicherheit

UE wurden ab der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis 30 Tage nach Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst. Die Auswertung der Sicherheit bezieht sich auf die doppelblinde Phase in der Sicherheitspopulation. Die mediane Behandlungsdauer betrug im Ripretinib-Arm 23,9 Wochen und im Placebo-Arm 6,0 Wochen in der doppelblinden Phase. Angaben zur Beobachtungsdauer für den Endpunkt „UE“ und zur Häufigkeit aufgetretener Zensierungsgründe konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Zudem wurden in den Ereigniszeitanalysen die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (Anzahl vorheriger Therapien [3 vs. ≥ 4] und ECOG-PS [0 vs. 1 oder 2]) nicht berücksichtigt.

Fast alle Studienteilnehmenden erlitten mindestens ein UE. In den post hoc berechneten unstratifizierten Ereigniszeitanalysen zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ripretinib bei der Gesamtrate der schweren UE (HR = 0,55 (95%-KI: [0,32; 0,95]), $p = 0,031$) und SUE (HR = 0,34 (95%-KI: [0,18; 0,63]), $p < 0,001$). UE, die zum Therapieabbruch führten, traten

bei 7 Personen (8,2 %) im Ripretinib-Arm und 5 Personen (11,6 %) im Placebo-Arm auf (HR = 0,27 (95%-KI: [0,07; 1,03]), p = 0,055).

Für UE (unabhängig vom Schweregrad) und „Schwere UE“ (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ripretinib im Vergleich zu Placebo für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (HR = 0,30 (95%-KI: [0,15; 0,58]); p < 0,001 [UE] bzw. HR = 0,23 (95%-KI: [0,05; 0,99]); p = 0,049 [schwere UE]), „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (HR = 0,29 (95%-KI: [0,11; 0,75]); p = 0,011 [UE] bzw. HR = 0,11 (95%-KI: [0,01; 0,97]); p = 0,046 [schwere UE]) und den dazugehörigen PT „Akute Nierenschädigung“ (HR = 0,11 (95%-KI: [0,01; 0,97]); p = 0,046 [schwere UE]) und für Ereignisse im PT „Bauch aufgetrieben“ (HR = 0,13 (95%-KI: [0,03; 0,61]); p = 0,010 [UE]). Ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ripretinib im Vergleich zu Placebo, der sich ausschließlich für schwere UE zeigte, liegt für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR = 0,28 (95%-KI: [0,11; 0,74]); p = 0,010) und den dazugehörigen PT „Tod“ (HR = 0,12 (95%-KI: [0,03; 0,53]); p = 0,005) vor. Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ripretinib im Vergleich zu Placebo zeigte sich für UE in den SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (HR = 2,50 (95%-KI: [1,27; 4,94]); p = 0,008) und den dazugehörigen PT „Alopezie“ (HR = 7,05 (95%-KI: [1,70; 29,34]); p = 0,007). UE in den PT „Stomatitis“ (10,6 %), „Hypophosphatämie“ (10,6 %), „Dyspnoe“ (15,3 %), „Palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom“ (22,4 %) sowie schwere UE im SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ (5,9 %) und im PT „Hypertonie“ (7,1 %) traten nur im Ripretinib-Arm, aber bei keiner Person im Placebo-Arm auf. Es liegen für diese SOC und PT keine adäquaten Effektschätzer vor. Für SUE zeigte sich für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und den dazugehörigen PT „Tod“ und die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ripretinib im Vergleich zu Placebo.

Für UE von besonderem Interesse (jeglicher Schweregrad) zeigten sich numerisch mehr Ereignisse in den PT „Plattenepithelkarzinom“, „Aktinische Keratose“, „Hyperkeratose“ und „Melanozytischer Nävus“ im Ripretinib-Arm. Im Placebo-Arm trat nur bei 1 Person im PT „Aktinische Keratose“ ein UE auf. UE von besonderem Interesse mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 traten bei 1 Person im Ripretinib-Arm in den PT „Plattenepithelkarzinom“ und „Hyperkeratose“ auf; im Placebo-Arm trat kein Ereignis auf. Für die PT, in denen kein Ereignis im Placebo-Arm aufgetreten ist, liegen keine adäquaten Effektschätzer vor.

Bei der Interpretation der UE ist zu beachten, dass die erhobenen und in der Nutzenbewertung dargestellten UE möglicherweise Symptome oder das Fortschreiten der Grunderkrankung umfassen, wie z. B. Fatigue oder Tod.

Insgesamt stuft die EMA das Sicherheitsprofil von Ripretinib auf Basis der pivotalen Studie und der supportiven Studie als günstig mit einer überschaubaren Toxizität ein [13]. Die wichtigsten identifizierten Risiken sind das Palmar-plantare Erythrodyssästhesiesyndrom, Hypertonie, Herzinsuffizienz und Plattenepithelkarzinom der Haut [13].

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Es zeigte sich sowohl für UE als auch schwere UE ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ripretinib im Vergleich zu Placebo für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ sowie für UE im PT „Bauch aufgetrieben“. Ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ripretinib im Vergleich zu Placebo,

der sich ausschließlich für schwere UE zeigte, liegt für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und dazugehörigen PT „Tod“ sowie den PT „Akute Nierenschädigung“ vor. Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ripretinib im Vergleich zu Placebo zeigte sich für UE in der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ und den dazugehörigen PT „Alopezie“. UE in den PT „Stomatitis“, „Hypophosphatämie“, „Dyspnoe“, „Palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom“ sowie schwere UE im SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ und im PT „Hypertonie“ traten nur im Ripretinib-Arm, aber bei keiner Person im Placebo-Arm auf.

Das Verzerrungspotential für UE wird aufgrund der informativen Zensierung zum Zeitpunkt der Progression als hoch bewertet.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Ripretinib (Qinlock®) ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben [9].

Die Nutzenbewertung von Ripretinib basiert auf der zulassungsbegründenden Studie INVICTUS. Es handelt sich bei der Studie INVICTUS um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ripretinib im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patienten und Patientinnen mit fortgeschrittenen GIST, die zuvor mindestens drei Kinase-Hemmer (Imatinib, Sunitinib und Regorafenib) erhalten haben.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Ripretinib ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 25: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie INVICTUS, Datenschnitt 10.08.2020

Studie INVICTUS	Ripretinib N = 85		Placebo N = 44		Ripretinib vs. Placebo	Effekt
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]; Personen mit Ereignis n (%)	N ⁶⁾	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]; Personen mit Ereignis; n (%)		
Mortalität						
Gesamtüberleben ³⁾	85	79,1 [57,1; n. b.] 44 (51,8)	44	27,4 [17,9; 43,4] 35 (79,5)	0,42 [0,27; 0,67]; < 0,001	↑
Morbidität						
Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L-VAS)					Keine verwertbaren Daten ⁴⁾	-
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)					Keine verwertbaren Daten ⁴⁾	-
Lebensqualität						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)					Keine verwertbaren Daten ⁴⁾	-

Studie INVICTUS	Ripretinib N = 85		Placebo N = 44		Ripretinib vs. Placebo	Effekt
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]; Personen mit Ereignis n (%)	N ⁶⁾	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]; Personen mit Ereignis; n (%)	HR [95 %-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾	
Sicherheit⁵⁾						
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	85	28,00 [12,86; 41,86] 47 (55,3)	43	8,14 [6,14; 18,86] 22 (51,2)	0,55 [0,32; 0,95] 0,031	↑
SUE	85	73,57 [42,57; n. b.] 29 (34,1)	43	10,29 [6,14; n. b.] 19 (44,2)	0,34 [0,18; 0,63] < 0,001	↑
Therapieabbruch aufgrund von UE	85	n. e. [n. b.; n. b.] 7 (8,2)	43	n. e. [n. b.; n. b.] 5 (11,6)	0,27 [0,07; 1,03] 0,055	↔
UE von besonderem Interesse						
Plattenepithelkarzinom	85	n. e. [n. b.; n. b.] 3 (3,5)	43	n. e. [n. b.; n. b.] 0 (0)	- ⁸⁾	-
Aktinische Keratose	85	n. e. [n. b.; n. b.] 5 (5,9)	43	n. e. [n. b.; n. b.] 1 (2,3)	0,49 [0,05; 4,77] 0,538	↔
Keratoakanthom	85	n. e. [n. b.; n. b.] 0 (0)	43	n. e. [n. b.; n. b.] 0 (0)	- ⁸⁾	-
Hyperkeratose	85	n. e. [n. b.; n. b.] 6 (7,1)	43	n. e. [n. b.; n. b.] 0 (0)	- ⁸⁾	-
Melanozytischer Nävus	85	n. e. [n. b.; n. b.] 6 (7,1)	43	n. e. [n. b.; n. b.] 0 (0)	- ⁸⁾	-

¹⁾ Cox-Proportional-Hazard-Modell adjustiert nach Anzahl vorheriger Therapien (3 vs. ≥ 4) und ECOG-PS (0 vs. 1 oder 2).

²⁾ p-Wert basierend auf zweiseitigem stratifizierten Log-Rank-Test.

³⁾ Die Analysen zum Gesamtüberleben basieren auf den über die gesamte Studiendauer (ITT-Population) erhobenen Daten zum Überlebensstatus gemäß den ursprünglich randomisierten Gruppen.

⁴⁾ Die Ergebnisse wurden nicht berücksichtigt, da die Rücklaufquote (bezogen auf die ITT-Population) im Placebo-Arm bereits im Behandlungszyklus 3 Tag 1 deutlich unter 70 % lag (siehe Tabelle 18 und Tabelle 19). Zudem war der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen ab Behandlungszyklus 2 Tag 1 mit ≥ 15 % sehr groß.

⁵⁾ Die Analysen zur Sicherheit wurden auf Basis der Sicherheitspopulation in der doppelblinden Phase durchgeführt.

⁶⁾ 1 Person war nicht in der Sicherheitspopulation im Placebo-Arm umfasst, da sie keine Dosis Placebo erhalten hat.

⁷⁾ HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazard-Modell, unstratifiziert, post hoc berechnet.

⁸⁾ Keine adäquate Schätzung.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D-5L-VAS: visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimension – 5 Level; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se.

Referenzen

1. **Bauer S, Heinrich MC, George S, Zalberg JR, Serrano C, Gelderblom H, et al.** Clinical activity of ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor harboring heterogenous KIT/PDGFRA mutations in the phase 3 INVICTUS study. *Clin Cancer Res* 2021;27(23):6333-6342.
2. **Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, Zalberg J, Bauer S, Gelderblom H, et al.** Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(7):923-934.
3. **Deciphera Pharmaceuticals.** A phase 3, interventional, double-blind, placebo-controlled study to assess the safety and efficacy of DCC-2618 in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors who have received treatment with prior anticancer therapies (Invictus, DCC-2618-03-001): clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
4. **Deciphera Pharmaceuticals.** A phase 3, interventional, double-blind, placebo-controlled study to assess the safety and efficacy of DCC-2618 in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors who have received treatment with prior anticancer therapies (Invictus, DCC-2618-03-001): Datenschnitt 10. August 2020, Auswertungen für die EMA [unveröffentlicht]. 2022.
5. **Deciphera Pharmaceuticals.** A phase 3, interventional, double-blind, placebo-controlled study to assess the safety and efficacy of DCC-2618 in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors who have received treatment with prior anticancer therapies (Invictus, DCC-2618-03-001): statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2019.
6. **Deciphera Pharmaceuticals.** A phase 3, interventional, double-blind, placebo-controlled study to assess the safety and efficacy of DCC-2618 in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors who have received treatment with prior anticancer therapies (Invictus, DCC-2618-03-001): study protocol and amendments [unveröffentlicht]. 2018.
7. **Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands).** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Ripretinib (Qinlock) Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben: Modul 4A Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 23.12.2021.
8. **Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands).** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Ripretinib (Qinlock): G-BA spezifische Zusatzanalysen für Modul 4A [unveröffentlicht]. 23.12.2021.
9. **Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands).** Qinlock 50 mg Tabletten: Fachinformation [online]. Berlin (GER): 11.2021. [Zugriff: 14.03.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
10. **Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, et al.** Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381(9863):295-302.

11. **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228-247.
12. **European Medicines Agency (EMA).** Qinlock (Ripretinib): Authorisation details EMEA/H/C/005614 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2021. [Zugriff: 14.03.2022]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/qinlock#authorisation-details-section>.
13. **European Medicines Agency (EMA).** Qinlock (Ripretinib): European public assessment report EMEA/H/C/005614/0000 [online]. 16.09.2021. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 14.03.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/qinlock-epar-public-assessment-report_en.pdf.
14. **European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC).** EORTC Quality of Life Questionnaire: Core Questionnaire (EORTC QLQ-C30); Vers. 3.0 [online]. Lyon (FRA): Mapi Research Trust; 1995. [Zugriff: 14.03.2022]. URL: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/eortc-quality-of-life-questionnaire-core-questionnaire>.
15. **Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A.** EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
16. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Adulte Weichgewebesarkome; S3-Leitlinie, Langversion 1.0 [online]. AWMF-Registernummer: 032/044OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 21.03.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Adulte_Weichgewebesarkome/LL_Weichgewebesarkome_Langversion_1.0.pdf.
17. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs); Version 1.2022 [online]. Plymouth Meeting: NCCN; 2022. [Zugriff: 21.03.2022]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gist.pdf.
18. **Van Reenen M, Janssen B, Stolk E, Secnik Boye K, Herdman M, Kennedy-Martin T, et al.** EQ-5D-5L user guide: basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument; version 3.0 [online]. Rotterdam (NED): EuroQol Research Foundation; 2019. [Zugriff: 21.03.2022]. URL: <https://euroqol.org/wp-content/uploads/2021/01/EQ-5D-5LUserguide-08-0421.pdf>.
19. **Zalberg JR.** Ripretinib for the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor. *Therap Adv Gastroenterol* 2021;14:17562848211008177.
20. **Zalberg JR, Heinrich MC, George S, Bauer S, Schöffski P, Serrano C, et al.** Clinical benefit of ripretinib dose escalation after disease progression in advanced gastrointestinal stromal tumor: an analysis of the INVICTUS study. *Oncologist* 2021;26(11):e2053-e2060.