



IQWiG-Berichte – Nr. 1321

**Ripretinib
(gastrointestinale
Stromatumore) –**

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G22-02
Version: 1.0
Stand: 29.03.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ripretinib (gastrointestinale Stromatumore) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.01.2022

Interne Auftragsnummer

G22-02

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jörg, Trojan, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Maximilian Kind
- Carolin Weigel
- Corinna ten Thoren
- Sarah Mostardt

Schlagwörter

Ripretinib, Gastrointestinale Stromatumoren, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Ripretinib, Gastrointestinal Stromal Tumors, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	10
3.2.1 Behandlungsdauer	10
3.2.2 Verbrauch	10
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	10
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	10
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	10
3.2.6 Versorgungsanteile	11
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	12
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	13
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	14
5 Literatur	15
Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	12
Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIST	Gastrointestinale Stromatumore
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Ripretinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung von gastrointestinalen Stromatumoren (GIST). Ripretinib ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung der gastrointestinalen Stromatumore (GIST) nachvollziehbar und plausibel dar.

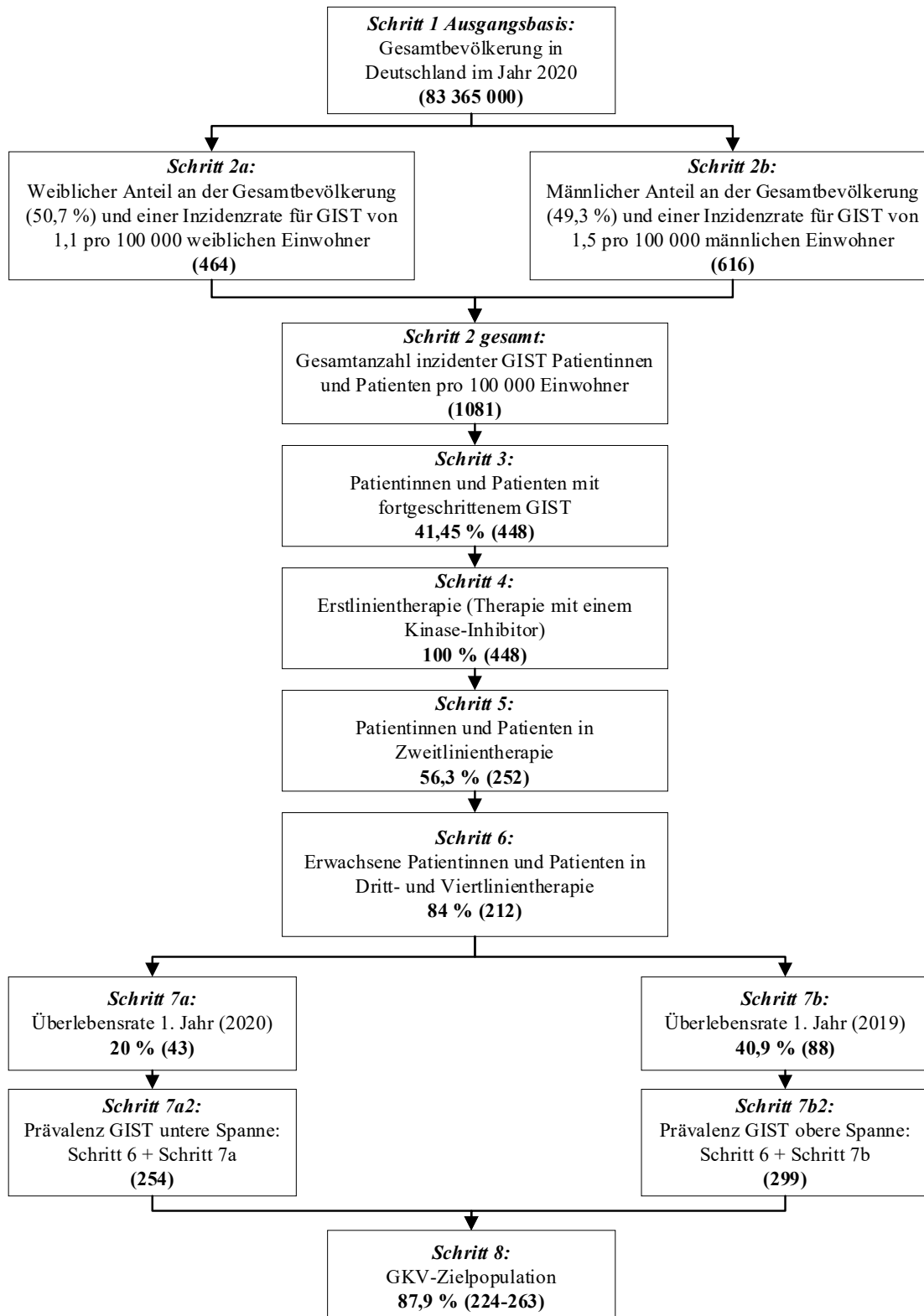
Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß Fachinformation [2]. Demnach wird Ripretinib eingesetzt zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die zuvor eine Behandlung mit 3 oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben.

Der pU geht im weiteren Verlauf davon aus, dass die Patientinnen und Patienten in der Viertlinie mit Ripretinib behandelt werden.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU weist zunächst darauf hin, dass GIST nicht in den Standardauswertungen der nationalen Krebsregister enthalten sind und daher nach seiner Angabe keine entsprechenden Daten zur Inzidenz und Prävalenz für Deutschland vorliegen. Die Herleitung der GKV-Zielpopulation basiert daher auf den Ergebnissen einer Literaturrecherche (Freihandsuche).

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in mehreren Schritten, die im Folgenden beschrieben werden und in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt sind.



Angaben der absoluten Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
 GIST: Gastrointestinale Stromatumore; GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Ausgangsbasis

Der pU stützt sich als Ausgangsbasis auf die Angaben der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes zum Stichtag 31.12.2020 (Variante G2L2 W1 oder W2). Demnach beträgt die Gesamtbevölkerung in Deutschland rund 83 365 000 Einwohner [3]. Der pU berechnet den weiblichen (50,7 %) und männlichen (49,3 %) Anteil der Bevölkerung auf Basis der Fortschreibung des Bevölkerungsstandes nach Geschlecht in Deutschland [4] und überträgt diese Anteilswerte auf die Gesamtbevölkerung der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Stand 31.12.2020).

Schritt 2: Inzidenz der GIST

Im 2. Schritt bestimmt der pU die Inzidenzrate von GIST anhand der Ergebnisse seiner zusammengestellten Literatur. Daraus leitet er eine Inzidenzrate von 1,5 GIST-Fällen pro 100 000 männlichen Einwohnern und 1,1 GIST-Fällen pro 100 000 weiblichen Einwohnerinnen ab. Der pU gibt an, dass es sich bei beiden Werten um eine Schätzung einer altersstandardisierten Inzidenz handelt, die auf Angaben in der S3-Leitlinie „Adulte Weichgewebesarkome“ [5] sowie der darin enthaltenen Publikation von Ressing et al. [6] beruht.

Die Publikation Ressing et al. [6] verwendet Daten zur Inzidenz des Sarkoms des Zentrums für Krebsregisterdaten beim Robert Koch-Institut mit einer Erstdiagnose aus dem Jahr 2013. Die Analyse umfasst 3404 Fälle eines neu aufgetretenen Sarkoms bei Männern und 3442 Fälle bei Frauen. Davon betrug der Anteil an GIST-Fällen ca. 22 % bei Männern und ca. 18 % bei Frauen.

Diese beiden Inzidenzangaben überträgt der pU jeweils auf die nach Geschlecht getrennten Bevölkerungsanteile (Schritt 1). Anschließend werden die männlichen und weiblichen Inzidenzfälle pro 100 000 Einwohner zu einer Gesamtanzahl inzidenter GIST-Patienten addiert.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem GIST

Der pU operationalisiert die Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem GIST über den Anteil derjenigen mit metastasiertem oder nicht resezierbarem GIST.

Für die Angabe zur Anzahl von Patientinnen und Patienten mit metastasierter GIST-Erkrankung entnimmt der pU den unteren Wert der Spanne aus einer Publikation von Monges et al. [7] mit Daten von 136 pathologischen Instituten aus Frankreich. Von den in die Analyse einbezogenen 535 inzidenten Fällen wiesen 8,4 % bei Diagnosestellung bereits Metastasen auf. Den oberen Wert der Spanne gewinnt der pU aus der Publikation von Brabec et al. [8] mit Registerdaten aus der Tschechischen Republik und der Slowakei. 278 Patientinnen und Patienten mit GIST wurden zwischen den Jahren 2000 und 2008 in die Datenbank aufgenommen und konnten aufgrund vollständiger Daten in der Studie berücksichtigt werden. Von diesen wiesen 30,9 % Metastasen auf.

Aus dem unteren und dem oberen Wert der Spanne bildet der pU einen Mittelwert (19,65 %).

Zusätzlich entnimmt der pU den Anteil für inoperable, metastasierte GISTs bei Diagnosestellung in Höhe von 21,8 % aus einer Publikation von Mucciarini et al. [9], in der Daten des italienischen Krebsregisters der Provinz Modena und des pathologischen Instituts der Universität Modena der Region Emilia-Romagna berichtet werden.

Zur Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem GIST addiert der pU den Mittelwert der Anteilswerte derjenigen mit metastasiertem GIST aus den Studien von Monges et al. und Brabec et al. mit dem Anteil derjenigen mit inoperablem GIST bei Diagnosestellung aus der Studie von Mucciarini et al. [7-9]. Den addierten Gesamtanteil (41,45 %) überträgt der pU auf die Gesamtanzahl inzidenter GIST-Patienten (Schritt 2) und geht somit von 448 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem GIST aus.

Schritt 4: Erstlinientherapie

Der pU geht davon aus, dass alle inzidenten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem GIST auch eine Erstlinientherapie mit Kinasei-Inhibitoren erhalten.

Schritt 5: Zweitlinientherapie

Wie nachfolgend beschrieben bestimmt der pU die Zahl der Patientinnen und Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten.

Dazu entnimmt der pU Daten der randomisierten Phase 2 Studie für Imatinib von Blanke et al. [10]. Demzufolge sprechen in einem Zeitraum von bis zu 71 Monaten 83,7 % der Patientinnen und Patienten auf eine Erstlinientherapie mit Imatinib ganz oder teilweise an oder weisen eine stabile Erkrankung auf. Innerhalb der ersten 2 Jahre erleiden 50 % dieser Patientinnen und Patienten eine Progression. Dem pU zufolge stehen somit 56,3 % der Patientinnen und Patienten für eine Zweitlinientherapie zur Verfügung. Anschließend wendet er diesen Anteilswert auf die 448 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem GIST (Schritt 4) an und schätzt somit die Anzahl auf 252 Patientinnen und Patienten, die in der Zweitlinie behandelt werden.

Schritt 6: Dritt- und Viertlinientherapie

Der pU erläutert, dass keine belastbaren Daten zu den Anteilen der Patientinnen und Patienten, die in der Zweit- oder Drittlinie versterben oder sich für eine palliative Behandlung entscheiden, vorliegen. Der pU geht davon aus, dass aufgrund des in klinischen Studien beobachteten geringen progressionsfreien Überlebensrate in der Zweit- und Drittlinentherapie unter einer Zweitlinientherapie mit Sunitinib oder Drittlinentherapie Regorafenib [11,12], die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten für die Viertlinientherapie infrage kommen. Der pU nimmt deshalb bei der Schätzung der Patientenzahlen rechnerisch an, dass jeweils 100 % der Patientinnen und Patienten in die nachfolgende Linie wechseln.

In diesem Schritt reduziert der pU zusätzlich die Patientenzahl auf den Anteil der Erwachsenen. Auf Grundlage der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland [13] (84 %) weist der pU 212 erwachsene Patientinnen und Patienten aus, für die eine Viertlinie infrage kommt.

Schritt 7: Prävalente Patientinnen und Patienten

Der pU geht von den ermittelten 212 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem GIST aus, für die eine 4. Therapielinie infrage kommt, und schätzt die Anzahl der prävalenten Patientinnen und Patienten auf Grundlage von Überlebensraten.

Die Überlebensraten gewinnt der pU aus 2 Datenschnitten des Placeboarms der INVICTUS Studie [14]. Für die untere Grenze der Spanne der Prävalenz geht der pU von einer 1-Jahres-Überlebensrate von 20 % auf Grundlage des Datenschnitts aus dem Jahr 2020 aus, für die obere Grenze der Spanne der Prävalenz von einer 1-Jahres-Überlebensrate von 40,9 % auf Grundlage des Datenschnitts aus dem Jahr 2019. Die jeweiligen Überlebensraten multipliziert der pU dann mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die eine 4. Therapielinie infrage kommt (212) und schätzt so die jeweilige Anzahl der Patientinnen und Patienten, die länger als 1 Jahr leben (43 bzw. 87 Patientinnen und Patienten). Diese addiert der pU jeweils zu den 212 Patientinnen und Patienten. Hierdurch schätzt der pU eine Spanne von 254 bis 299 Patientinnen und Patienten.

Schritt 8: GKV-Zielpopulation

Auf Basis eines erwarteten GKV-Anteils von 87,9 % [15] ermittelt der pU abschließend eine Anzahl von 224 bis 263 Patientinnen und Patienten als GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Den Ausgangspunkt für die Bewertung stellen ausschließlich die Informationen aus Modul 3 A des Dossiers sowie öffentlich zugängliche Quellen dar.

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind unsicher. Die angegebene Obergrenze ist potenziell unterschätzt.

Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 2: Inzidenz der GIST

Die vom pU geschätzte altersstandardisierte Inzidenz auf Grundlage der S3-Leitlinie „Adulte Weichgewebesarkome“ [5] sowie die in der Publikation von Ressing et al. [6] enthaltenen Inzidenzangaben ist grundsätzlich nachvollziehbar, da sich diese Angaben auf Deutschland beziehen.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem GIST.

Der pU operationalisiert die Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem GIST über den Anteil mit metastasiertem oder nicht resezierbarem GIST. Bei diesem Vorgehen ist insbesondere die Addition des Mittelwerts für metastasierte Patientinnen und Patienten basierend auf den Anteilswerten der beiden Studien von Monges et al. [7] und Brabec [8] mit dem Anteil der nicht resezierbaren Patientinnen und Patienten basierend auf der Studie von Mucciarini et al. [9] nicht in Gänze nachvollziehbar, da sich alle nicht resezierbaren Patientinnen und Patienten aus Mucciarini et al. [9] in einem metastasiertem Stadium befanden.

Daher sind die Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem GIST bereits durch den Anteil derjenigen mit metastasiertem GIST umfasst. Mucciarini et al. beschreiben entsprechend eine Metastasierung als ursächlich für die beobachtete Inoperabilität in ihrer Studie [9]. Demgegenüber sind auf Grundlage von Modul 3 A keine Angaben verfügbar zum Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem GIST, deren Inoperabilität nicht auf eine Metastasierung zurückzuführen ist.

Insgesamt ist in diesem Schritt deshalb von einer Unsicherheit in der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem GIST auszugehen.

Zu Schritt 4: Erstlinientherapie

Der pU geht davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem GIST eine Erstlinientherapie mit einem Kinase-Inhibitor erhalten. Dies stellt eine Überschätzung dar, da somit auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, deren Erkrankung mit fehlender Sensitivität gegenüber Imatinib einhergeht.

Zu Schritt 5: Zweitlinientherapie

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, die für eine Zweitlinien-Behandlung infrage kommen, sind unsicher und es ist von einer Unterschätzung auszugehen. Bei dem Vorgehen des pU ist insbesondere unklar, wieso sich der pU bei der Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Progression nach einer Imatinib-Therapie nur auf einen Zeitraum von 2 Jahren bezieht, da auch nach diesem Zeitpunkt noch ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten eine Progression erleidet [10].

Zu Schritt 6: Dritt- und Viertlinientherapie

Der pU geht rechnerisch davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten aus der Zweit- und Drittlinie für die Viertlinie infrage kommen. Diese Annahme kann vom pU nicht eindeutig mit Daten belegt werden und stellt, wie der pU auch selbst beschreibt, eine nicht näher quantifizierbare Überschätzung in diesem Schritt dar, da ein Teil der Patientinnen und Patienten im Laufe der Therapielinien versterben oder sich für eine palliative Behandlung entscheiden kann.

Zu Schritt 7: Prävalente Patientinnen und Patienten

Das Vorgehen des pU zur Bestimmung der prävalenten Patientinnen und Patienten ist nicht in Gänze nachvollziehbar. Die vom pU angenommenen Überlebensraten aus den 2 Datenschnitten des Placeboarms der INVICTUS Studie [14] lassen sich auf Grundlage von Modul 4 A des Dossiers nicht nachvollziehen.

Darüber hinaus bilden die Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem GIST, die im Rahmen einer Viertlinientherapie länger als 1 Jahr überleben, die Prävalenz nicht vollständig ab. Es fehlen in der Grundgesamtheit insbesondere Patientinnen und Patienten, die in den Vorjahren eine GIST-Diagnose in einem früheren Stadium erhalten haben und im bzw. bis zum Betrachtungsjahr in das fortgeschrittene Stadium progredieren.

Gesamtbewertung

In der Gesamtschau sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten aufgrund der beschriebenen Limitationen unsicher.

Im Vergleich mit vorangegangenen Verfahren zu Regorafenib (100 bis 700 Patientinnen und Patienten) [16] und Avapritinib (< 1 bis 86 Patientinnen und Patienten) [17] ist von einer Unterschätzung der Obergrenze der Patientenzahlen auszugehen, die zu einem Teil darauf zurückgeht, dass progrediente Patientinnen und Patienten nicht ausreichend bei der Berechnung der Zielpopulation berücksichtigt wurden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Inzidenz und Prävalenz der GISTs in den nächsten 5 Jahren ungefähr konstant bleibt.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Ripretinib entsprechen der Fachinformation [2]. Ripretinib wird täglich verabreicht. Da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Ripretinib entsprechen der Fachinformation [2]. Demnach wird 150 mg Ripretinib (3 Tabletten, je 50 mg) 1-mal täglich pro Behandlungstag verabreicht.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ripretinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2022 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass der Fachinformation [2] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Ripretinib Jahrestherapiekosten pro Patientin und Patient in Höhe von 302 991,37 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben des pU sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass derzeit keine zugelassenen pharmakologischen Behandlungsoptionen für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem GIST ab der Viertlinientherapie zur Verfügung stehen. Des Weiteren verweist er auf die Kontraindikationen gemäß der Fachinformation [2] sowie auf Patientinnen und Patienten, die sich aus persönlichen oder gesundheitlichen Gründen gegen eine Therapie mit Ripretinib entscheiden. Da keine belastbaren Daten zu bestehenden Kontraindikationen oder persönlichen Patientenpräferenzen vorliegen, geht der pU davon aus, dass der Großteil der geeigneten Patientinnen und Patienten (Abschnitt 3.1.2) unter Anbetracht der zur Verfügung stehenden Möglichkeiten eine Behandlung mit Ripretinib erhalten werden.

Laut pU wird Ripretinib primär zur ambulanten Behandlung eingesetzt, die stationäre Behandlung wird sich vorwiegend auf die Fortführung der Therapie bei einer Hospitalisierung bereits mit Ripretinib behandelter Patienten beschränken.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ripretinib wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die zuvor eine Behandlung mit 3 oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben [2].

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Ripretinib	Ripretinib wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die zuvor eine Behandlung mit 3 oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben.	224 bis 263	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind unsicher. Vor dem Hintergrund vorangegangener Verfahren ist die Obergrenze und aufgrund des methodischen Vorgehens vermutlich unterschätzt. [16,17].

a. Angabe des pU
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Ripretinib	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die zuvor eine Behandlung mit 3 oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben.	302 991,37	0	0	302 991,37	Die Angaben der pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GIST: Gastrointestinale Stromatumore; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Deciphera Pharmaceuticals. Fachinformation Qinlock 50 mg Tabletten. Stand: November 2021.
3. Statistisches Bundesamt. 12421-0001: Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung (Stand: 22.10.2021) [online]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0001&bypass=true&levelindex=1&levelid=1634912339131#abreadcrumb>.
4. Statistisches Bundesamt. 12411-0003: Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Geschlecht (Stand: 22.11.2021) [online]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0003&bypass=true&levelindex=0&levelid=1637605103711#abreadcrumb>.
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. S3-Leitlinie Adulte Weichgewebesarkome (Version 1.0 - September 2021) [online]. [Zugriff: 16.11.2021]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Adulte_Weichgewebesarkome/LL_Weichgewebesarkome_Langversion_1.0.pdf.
6. Ressing M, Wardelmann E, Hohenberger P et al. Strengthening health data on a rare and heterogeneous disease: sarcoma incidence and histological subtypes in Germany. BMC Public Health 2018; 18(1): 235. <https://dx.doi.org/10.1186/s12889-018-5131-4>.
7. Monges G, Bisot-Locard S, Blay JY et al. The estimated incidence of gastrointestinal stromal tumors in France. Results of PROGIST study conducted among pathologists. Bull Cancer 2010; 97(3): E16-22. <https://dx.doi.org/10.1684/bdc.2010.1041>.
8. Brabec P, Sufliarsky J, Linke Z et al. A whole population study of gastrointestinal stromal tumors in the Czech Republic and Slovakia. Neoplasma 2009; 56(5): 459-464. https://dx.doi.org/10.4149/neo_2009_05_459.
9. Mucciarini C, Rossi G, Bertolini F et al. Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study. BMC Cancer 2007; 7: 230. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-7-230>.
10. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. J Clin Oncol 2008; 26(4): 620-625. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.2007.13.4403>.

11. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368(9544): 1329-1338. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69446-4](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69446-4).
12. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK 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. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61857-1](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61857-1).
13. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung in Deutschland; Altersaufbau 2018 [online]. 2021. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!a=12,100&v=2&g>.
14. Deciphera Pharmaceuticals. Modul 4A - Ripretinib (Qinlock) - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. 2021.
15. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2020 [online]. 2021. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Regorafenib (neues Anwendungsgebiet) [online]. 2015 [Zugriff: 24.02.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2183/2015-02-19_AM-RL-XII_Regorafenib-nAWG_2014-09-01-D-134_BAnz.pdf.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Avapritinib (gastrointestinale Stromatumoren) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/g20-26_avapritinib_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.

Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Tojan, Jörg	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?