

G-BA-Beschluss



Ripretinib (Gastrointestinale Stromatumoren [GIST], ≥ 3 Vortherapien)

Sonja Zikeli, Stuttgart

Wie lautet die Zulassung?

Der Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Ripretinib (Qinlock®) ist zugelassen für die Therapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor bereits eine Behandlung mit mindestens drei TKI (Imatinib, Sunitinib und Regorafenib) erhalten haben.

Wie lautet der Beschluss des G-BA?

Für Ripretinib sieht der G-BA einen *Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen*. Da es sich bei GIST um ein seltenes Leiden handelt, gilt der Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Was war die zweckmäßige Vergleichstherapie?

In diesem Fall gab es keine zweckmäßige Vergleichstherapie, da es sich um ein Orphan-Drug für austherapierte Patienten (Viertlinientherapie) handelt. Verglichen wurde Ripretinib plus Best Supportive Care (BSC) mit Placebo plus BSC. Es liegen jedoch keine Informationen darüber vor, was genau unter BSC verstanden wird.

Wie ist die Studienlage?

Die Grundlage für die Nutzenbewertung stellt die noch laufende randomisierte, multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Phase-III-Studie INVICTUS dar. Darin wurde die einmal tägliche Gabe von Ripretinib 150 mg plus BSC gegenüber Placebo plus BSC verglichen. Eingeschlossen waren 129 erwachsene Patienten mit GIST,

die bereits mindestens drei TKI (Imatinib, Sunitinib und Regorafenib) erhalten hatten. Sie wurden 2:1 in die Verum-Gruppe (n=85) und den Placebo-Arm (n=44) randomisiert. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patienten mit einer Krankheitsprogression wurden in eine offene Phase überführt (Cross-over), in der die bisherige Dosierung beibehalten, erhöht (zweimal täglich 150 mg) oder die Studienmedikation abgesetzt wurde.

Ergebnisse

- Mortalität:
 - statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben zugunsten von Ripretinib (im Median 79,1 vs. 27,4 Wochen)
- Morbidität:
 - PFS: statistisch signifikante Verlängerung unter Ripretinib (27,5 vs. 4,14 Wochen)
 - Symptomatik: kein Unterschied zwischen den Gruppen; weder Vor- noch Nachteile für Verum
 - Gesundheitszustand: statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ripretinib
- Lebensqualität:
 - deutlicher Vorteil für Ripretinib, v. a. bei körperlicher Funktion und Rollenfunktion
 - kein statistisch signifikanter Unterschied in der kognitiven, emotionalen, sozialen Funktion
- Unerwünschte Ereignisse (UE):
 - statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ripretinib für schwer(wiegend)e UE

- günstigeres Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu Placebo

Die Teilnehmer unterschieden sich in der Lokalisation des Primärtumors und waren im Placebo-Arm im Median 5,5 Jahre älter als in der Verum-Gruppe. Das hatte jedoch keinen Einfluss auf die Analyse und Aussagekraft der Ergebnisse.

Warum hat der G-BA so entschieden?

Das Verzerrungspotenzial von INVICTUS stuft der G-BA als niedrig ein. Außerdem sind die Ergebnisse in den verschiedenen Endpunktkategorien statistisch signifikant und klinisch relevant. Aspekte, die den Zusatznutzen von Ripretinib in Kombination mit BSC besonders stützen, sind das Ausmaß des verlängerten Gesamtüberlebens, die eindeutigen Vorteile in den Endpunkten Gesundheitszustand, körperliche Funktion und Rollenfunktion sowie das vorteilhafte Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu Placebo. Die Ergebnisse stellen dem G-BA zufolge eine bisher nicht erreichte, erhebliche Verbesserung des therapeutischen Nutzens für GIST-Patienten dar – insbesondere vor dem Hintergrund des fortgeschrittenen Erkrankungs- und Behandlungsstadiums sowie der ungünstigen Prognose. Der G-BA misst den insgesamt positiven Effekten von Ripretinib eine hohe Bedeutung bei und sieht daher einen *Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen*.

Therapiekosten

Die Jahrestherapiekosten belaufen sich auf 302 991,37 Euro pro Patient (Stand 1. Juni 2022).

Quellen

Beschluss, Beschlusstext und Tragende Gründe des G-BA vom 16. Juni 2022. Ripretinib (Gastrointestinale Stromatumoren (GIST), ≥ 3 Vortherapien).