



(21521) QINLOCK, Deciphera Pharmaceuticals (Schweiz) AG

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Dezember 2024

1 Zulassung Swissmedic

QINLOCK wurde von Swissmedic per 7. Oktober 2021 mit folgender Indikation zugelassen:

„QINLOCK ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die mindestens 3 vorherige Therapien mit Kinaseinhibitoren, darunter Imatinib, erhalten haben (siehe Rubrik «Klinische Wirksamkeit»).“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

Ripretinib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor, der die KIT-Proto-Oncogene-Receptor-Tyrosinkinase (KIT) und die Platelet-Derived-Growth-Factor-Receptor-A-Kinase (PDGFRA-Kinase) hemmt, einschliesslich Wildtyp sowie primärer und sekundärer Mutationen. Ripretinib stabilisiert die Kinasen in einer inaktiven Konformation und unterbindet somit die nachgeschalteten Signalwege und die Proliferation. Durch seine Wirkung als Surrogat wird die Kinase in den inaktiven Zustand versetzt und Ripretinib kann trotz Mutationen in den Kinasen, diese hemmen.

Standard of Care

(Quellen (sofern nicht anders angegeben): ESMO-EURACAN-GENTURIS clinical practice guidelines , 2021. EPAR, 2021.)

Gastrointestinale Stromatumore (GIST) sind bösartige mesenchymale Tumore und gehören zur Familie der Weichteilsarkome (STS). Sie entstehen durch die unkontrollierte Proliferation der Cajal-Zellen (Interstitial Cells of Cajal (ICC)), die die Motilität im Magen und Darm beeinflussen. Die Therapie ist je nach Histogenese, klinischem Verhalten und spezifischen Vortherapien unterschiedlich.

GISTs sind die häufigsten Sarkome im Gastrointestinaltrakt (GI), kommen aber mit einer geschätzten Inzidenz von 0.4 - 2 Fälle pro 100'000 pro Jahr selten vor. Die Inzidenz ist bei Männern leicht höher als bei Frauen. Das mediane Alter von GIST-Patientinnen und -Patienten ist 60 - 65 Jahre (jedoch gibt es grosse Variationen), bei Kindern kommen sie nur sehr selten vor.

Onkogene Mutationen in der KIT-Rezeptor-Tyrosinkinase (CD117) oder der PDGFRA (Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha) sind für das Wachstum der meisten GIST verantwortlich:

- Ca. 80% der GIST haben eine Mutation im Gen, das die KIT-Rezeptor-Tyrosinkinase kodiert
- 5-10% der GIST weisen eine Mutation im Gen auf, das für die PDGFRA Rezeptor-Tyrosinkinase kodiert.
- Etwa 10-15% der GIST haben keine nachweisbaren KIT oder PDGFRA-Mutationen (Wildtyp-GIST).

Gemäss den aktuellen internationalen klinischen Leitlinien (ESMO (2021), NCCN (2024), S3-Leitlinie (2022), Onkopedia (2024)) ist Imatinib die Standard-Erstlinientherapie für fortgeschrittene GIST. Wo bei Patientinnen und Patienten mit einer PDGFRA-Mutation im Exon 18 D842V meist nicht auf Imatinib ansprechen. Als Zweitlinientherapie wird Sunitinib empfohlen. In dritter Linie wird Regorafenib eingesetzt.

Imatinib weist eine Ansprechrate von 60% auf und hat ein medianes PFS von 18 - 24 Monate. Trotz der grossen therapeutischen Wirkung für GIST-Patientinnen und - Patienten, tritt eine erworbene Resistenz gegen Imatinib in einer medianen Behandlungsdauer von weniger als 2 Jahren auf. Sunitinib und Regorafenib sind weniger wirksam im Vergleich zu Imatinib mit einer Ansprechrate von 5-7% und einem medianen PFS von 5 - 6 Monaten.

In der Schweiz sind die erwähnten Therapien wie folgt zugelassen und vergütet:

- Imatinib 1L
- Sunitinib 2L
- Regorafenib 3L

Weitere Wirkstoffe wurden in verschiedenen Therapielinien getestet. Diese wurden von Patel et al. (Shreyaskumar R. Patel et al. An updated review of the treatment landscape for advanced gastrointestinal stromal tumors. Cancer July 1, 2021: 2187-2195) zusammengefasst:

- *Cabozantinib: Used in thyroid cancer, renal cell carcinoma, and hepatocellular carcinoma; tested in 3L GIST*
 - *Efficacy: PFS at 12 weeks 60%; mPFS 6.0 months; 80% of patients achieved a partial remission (PR) or stable disease (SD)*
 - *Safety: The most common treatment-related AEs ≥ grade 3 were diarrhea, PPES, fatigue, and hypertension.*
- *Sorafenib: used in kidney, liver, and thyroid cancer; tested in ≥third-line GIST*
 - *Efficacy: PR or SD achieved in 40% of patients; mPFS 7.2 months*
 - *Safety: Treatment-related AEs were reported in 72% of patients; none of the patients discontinued.*
- *Nilotinib: used to treat Philadelphia chromosome CML, tested in ≥first-line GIST*
 - *Efficacy: First line: PFS at 24 mo with nilotinib, 51.6%; with imatinib, 59.2%*
Second/third line: 4 of 12 patients achieved SD
 - *Safety: First line: The study's rates of discontinuation due to AEs were 8.0% with nilotinib and 5.3% with imatinib; frequently reported AEs in the nilotinib arm were rash, nausea, and abdominal pain.*
Second/third line: The most common AEs were fatigue, anemia, and anorexia; 1 patient experienced grade 4 anemia.
- *Dasatinib: used to treat CML and ALL; tested in second-line GIST*
 - *Efficacy: mPFS 2.9 months; PR reported in 25% of patients*
 - *Safety: Serious AEs occurred in 24% of patients and included pleural effusion, nausea/vomiting, and muscle weakness.*
- *Pazopanib: used in advanced renal cell cancer and metastatic soft tissue sarcoma; tested in third-line GIST*
 - *Efficacy: mPFS with pazopanib, 3.4 months; mPFS with supportive care only, 2.3 months*
 - *Safety: Grade 3 or higher AEs were reported in 72% of pazopanib-treated patients; the most common was hypertension.*
- *Ponatinib: used to treat CML and ALL; tested in ≥third-line GIST*
 - *Efficacy: CBR at ≥16 weeks for patients with a primary KIT exon 11 mutation, 55%; without a primary KIT exon 11 mutation, 22%*
 - *Safety: Seventeen of 35 patients discontinued treatment; the most common AEs were rash, fatigue, myalgia, and dry skin.*
- *Pembrolizumab: Anti-PD-1 antibody used to treat multiple forms of cancer*
 - *Efficacy: 6-months non progression rate, 11.1%*
 - *Safety: AEs were mild and included fatigue, diarrhea, and anemia.*
- *Nivolumab + Ipilimumab: Anti-PD-1 antibody used to treat multiple forms of cancer; tested in*

≥second-line GIST

- *Efficacy: mPFS with nivolumab only, 8 weeks; with nivolumab + ipilimumab, 8.43 weeks*
- *Safety: Grade 3 fatigue (1 patient in the nivolumab-only arm) and diarrhea (1 patient in the nivolumab + ipilimumab arm).*
- *Imatinib + Peginterferon α-2b: Interferon given to promote antitumor activity; used to treat hepatitis C and melanoma; tested in ≥third-line GIST*
 - *Efficacy: All 7 patients had a CR or PR; overall survival (OS) at 3.6-years follow-up, 100%*
 - *Safety: All patients experienced temporary low-grade fever and flu-like symptoms; grade 3 neutropenia (3 patients) and skin rash (2 patients)*
- *Imatinib + Buparlisib: Phosphoinositide 3-kinase inhibitor used experimentally to treat breast cancer; tested in third-line GIST*
 - *Efficacy: No PR or CR; mPFS, 3.5 months*
 - *Safety: Treatment-related AEs were reported in 98.3% of patients; 45% of these patients had grade 3-4 AEs; the most common were nausea and fatigue.*
- *Imatinib + Binimetinib: MAPK inhibitor used to treat metastatic melanoma; tested in first-line GIST*
 - *Efficacy: Of 38 patients, 26 had a PR; best objective response rate, 68.4%*
 - *Safety: Grade 3-4 toxicities included CPK elevations, neutrophil decreases, rash, and anemia.*
- *Imatinib / Regorafenib (ALT- GIST): Imatinib for 21-25 d, 3- to 7-d washout, regorafenib for 21 d, 7-d washout; tested in first-line GIST*
 - *Efficacy: Responses to imatinib only and the alternating therapy were similar; 1 patient on alternating therapy had a CR, 23 had a PR, and 15 had SD; PFS at 1 year, 86%*
 - *Safety: Seven patients on alternating therapy discontinued because of toxicity; 38% of patients on alternating therapy had serious AEs.*
- *Sunitinib / Regorafenib: Sunitinib for 3 days, regorafenib for 4 days, no washout; tested in fourth-line GIST*
 - *Efficacy: SD was achieved in 4 patients; mPFS, 1.9 months; mOS, 10.8 months*
 - *Safety: All patients experienced treatment-related AEs, but the majority were mild (grades 1 and 2); 4 patients experienced grade 3 AEs of hypertension or PPES.*
- *Imatinib Rechallenge (RIGHT): Imatinib rechallenge for patients who progressed on imatinib and sunitinib; tested in third-line GIST*
 - *Efficacy: mPFS with imatinib, 1.8 months; with placebo, 0.9 months*
 - *Safety: Grade 3 or higher toxicities included anemia, fatigue, and hyperbilirubinemia.*

Studienlage

QINLOCK wurde in 4L gegen Placebo getestet (siehe Zulassungsstudie «INVICTUS»).

Studie 1 – INVICTUS

- **Blay JY et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020 Jul;21(7):923-934.**
- **Poster-Präsentation ASCO 2020: Heinrich MC et al. Quality of life (QoL) and self-reported function with ripretinib in ≥ 4th-line therapy for patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST): Analyses from INVICTUS.**

Design:

Multizentrische, randomisierte (2:1), doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie (NCT03353753). Die Studie besteht aus einer doppelblinden Phase, gefolgt von einer Verlängerungsphase. In die Studie aufgenommene Patientinnen und Patienten wiesen inoperable, lokal fortgeschrittene oder metastasierte gastrointestinale Stromatumoren (GIST) auf und hatten zu vor eine Behandlung mit Imatinib, Sunitinib und Regorafenib erhalten.

Folgende relevante Einschlusskriterien wurden angewendet:

- Alter ≥ 18 Jahre
- GIST-Diagnose mit mindestens einer messbaren Läsion gemäss mRECIST (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) Kriterien Version 1.1
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) - Leistungsstatus von 0 bis 2
- Adäquate Organfunktion und Knochenmarkreserve
- Progression unter Imatinib, Sunitinib und Regorafenib oder dokumentierte Unverträglichkeit gegenüber diesen Therapien trotz Dosismodifizierung

Folgende relevante Ausschlusskriterien wurden angewendet:

- Behandlung mit einer Krebstherapie innerhalb von 14 Tagen oder fünfmal der Halbwertszeit (je nachdem was länger ist) vor der ersten Studiendosis

Intervention und Studienpopulation:

Doppelblinde Studienphase

QINLOCK + BSC (n=85): 150 mg täglich oral

Placebo + BSC (n=44): einmal täglich oral

Die Patientinnen und Patienten erhielten QINLOCK 150 mg oder Placebo einmal täglich oral bis zur Krankheitsprogression oder zu einer inakzeptablen Toxizität.

Patientinnen und Patienten aus der Placebo-Gruppe konnten bei Progression zu Ripretinib 150 mg wechseln (Crossover). Bei Progression wurde die Verblindung aufgehoben und es folgte die offene Verlängerungsphase:

QINLOCK-Arm:

- Dosisescalation auf zweimal täglich 150 mg
- Dosiserhaltung: 150 mg täglich solange ein klinischer Nutzen vorlag
- Behandlungsabbruch

Placebo-Arm:

- Cross-over auf Ripretinib 150 mg täglich
- Bei Progression: Dosisescalation auf 150 mg zweimal täglich oder Dosiserhaltung solange ein klinischer Nutzen vorlag
- Behandlungsabbruch

Tumorbeurteilungen wurden beim Screening und dann nach jedem Zyklus (28 Tage) während 4 Zyklen durchgeführt. Danach oder nach der Entblindung wurden diese jeden zweiten Zyklus durchgeführt.

Stratifizierung

- Vorherige Therapielinien (3 gegenüber ≥ 4)
- ECOG - Leistungsstatus (0 gegenüber 1 oder 2)

In der Publikation von Blay et al. betrug das mediane Follow-Up der doppelblinden Phase 6.3 Monate für die Ripretinib-Gruppe und 1.6 Monate für die Placebogruppe. Die Publikation von Blay berücksichtigt den Datenschnitt vom 31. Mai 2019, welcher a priori definiert und ereignisgesteuert war. Die Schweizer Zulassung, welche sich auf die FDA Analyse abstützt, basiert auf diesem Datenschnitt. Im Rahmen des EU-Zulassungsverfahrens wurde auf Wunsch der EMA ein weiterer Datenschnitt durchgeführt (2. Datenschnitt: 10. August 2020). Sowohl der 1. als auch der 2. Datenschnitt sind Bestandteil der europäischen Fachinformation von QINLOCK (EMA, 2022).

Primärer Endpunkt:

Das Progressionsfreie Überleben (PFS) während der doppelblinden Studienphase wurde auf der Basis einer Krankheitsbewertung durch eine verblindete, unabhängige, zentrale Auswertung (BICR), unter Verwendung modifizierter RECIST-1.1-Kriterien, beurteilt. Lymphknoten und Knochenläsionen waren keine Zielläsionen und progressiv wachsende Tumorrundherde mussten innerhalb einer bereits bestehenden Tumormasse spezifische Kriterien erfüllen, um als eindeutiger Nachweis für eine Krankheitsprogression zu gelten.

Es wurde ein hierarchisches Testverfahren angewandt, bei dem zuerst das PFS, dann die objektive Ansprechrates (ORR) und dann das Gesamtüberleben (OS) analysiert wurde. Sobald ein Endpunkt bei einem α -Level von 0.05 nicht signifikant war, waren die darauffolgenden Analysen ausschliesslich deskriptiv.

Die Patientinnen und Patienten im QINLOCK-Arm hatten ein medianes PFS von 6.3 Monaten (95%-Konfidenzintervall (KI): 4.6, 6.9) im Vergleich zu 1.0 Monat (95%-KI: 0.9, 1.7) im Placebo-Arm, was das Risiko von Krankheitsprogression oder Tod signifikant um 85 % reduzierte (Hazard Ratio von 0.15, $p < 0.0001$). Auch in den vordefinierten Subgruppen war das PFS in der Ripretinib-Gruppe länger im Vergleich zu Placebo.

60% der Patientinnen und Patienten in der Ripretinib und 84% der Patientinnen und Patienten aus der Placebogruppe hatten eine Progression oder starben.

Sekundäre Endpunkte

Objektive Ansprechrates (ORR) gemäss BICR

Ein objektives Ansprechen (OR) wurde bei 8 Patientinnen und Patienten im Ripretinib-Arm (9.4 %) gegenüber keinem Patienten, respektive keiner Patientin (0 %) im Placebo-Arm beobachtet ($p = 0.0504$).

Gesamtüberleben (OS)

QINLOCK zeigte ein medianes OS von 15.1 Monaten (95%-KI: 12.3, 15.1) gegenüber 6.6 Monaten (95%-KI: 4.1, 11.6) im Placebo-Arm bei einer Hazard Ratio von 0.36 (95%-KI: 0.21, 0.62).

31% der Patientinnen und Patienten aus der Ripretinib-Gruppe und 59% der Placebogruppe waren zum Zeitpunkt der Datenübermittlung (1. Datenschnitt) gestorben.

Aufgrund des hierarchischen Testverfahren der Endpunkte konnte der Endpunkt Gesamtüberleben nicht formell getestet werden, da die objektive Ansprechrates statistisch nicht signifikant ausfiel.

Es ist zu beachten, dass die Analysen zum Gesamtüberleben basierend auf der ITT-Population gemacht wurden, wodurch auch Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm, die nach Krankheitsprogression in den Prüfarm wechselten oder Patientinnen und Patienten, die eine Dosiserhöhung erhielten, einbezogen wurden.

Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts (10. August 2020) betrug das mediane OS 18.2 Monate (95%-KI: 13.1- nicht erreicht) im Ripretinib-Arm und 6.3 Monate (95%-KI: 4.1-10.0) im Placebo-Arm.

Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts war das mediane OS in beiden Armen erreicht. Die OS-Daten gelten als ausgereift (40% der Todesfälle waren eingetreten). Im Ripretinib-Arm waren 26 (30.6 %) Patientinnen und Patienten gestorben und 59 Patientinnen und Patienten (69.4 %) wurden zensiert, während im Placebo-Arm 26 (59.1 %) gestorben waren und 18 (40.9 %) zensiert wurden.

Die OS-Daten sind durch die Zensierung und das Cross-over-Design der Studie beeinträchtigt.

Lebensqualität

Berichte wurden anhand der folgenden Fragebogen gesammelt:

- EuroQoL-5D (EQ-5D-5L) VAS (visuelle Analogskala von 0 bis 100 (100=beste Gesundheit))
- European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC-QLQ-C30) mit Fragen zu körperlicher Funktion, Rollenfunktion, allgemeiner Gesundheit und allgemeiner Lebensqualität.

Bewertet wurde die Veränderung vom Ausgangswert (Tag 1 des 1. Zyklus) bis zum Tag 1 des 2. Zyklus. Die Auswertung zeigt, dass Patientinnen und Patienten, die Ripretinib erhielten, eine Verbesserung des Gesundheitszustands aufwiesen (EQ-5D-5L VAS). Ebenfalls berichteten Patientinnen und Patienten mit Ripretinib über eine verbesserte körperliche Leistungsfähigkeit (EORTC QLQ-C30) und schätzten ihren allgemeinen Gesundheitszustand und ihre Lebensqualität signifikant besser ein als Patientinnen und Patienten mit Placebo.

Sicherheit / Verträglichkeit

Beschreibung der Sicherheit und Verträglichkeit Auszug aus der Swissmedic Fachinformation

Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen ($\geq 10\%$) bei Patientinnen und Patienten, die mit QINLOCK behandelt wurden, waren Abgeschlagenheit (51.0%), Alopezie (50.8%), Übelkeit (39.8%), Myalgie (37.8%), Verstopfung (37.2%), Durchfall (32.7%), Gewichtsabnahme (26.5%), Erbrechen (25.8%), erhöhte Lipase-Werte (23.7%), Muskelkrämpfe (23.7%), Arthralgie (21.2%), Kopfschmerz (20.7%), Dyspnoe (20.2%), trockene Haut (17.6%), Rückenschmerzen (15.6%), Husten (15.6%), erhöhte Bilirubin-Werte im Blut (14.0%), peripheres Ödem (13.8%), Hypophosphatämie (12.2%), Schmerzen in Extremitäten (12.0%), Pruritus (11.0%) und seborrhoische Keratose (11.0%).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Grad 3/4, die mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$ bei mit QINLOCK behandelten Patientinnen und Patienten auftraten, waren erhöhte Lipase-Werte (14.8%), Anämie (14.0%), Unterleibsschmerzen (8.2%), Hypertonie (6.9%), Abgeschlagenheit (4.1%), Hypophosphatämie (4.1%), Erbrechen (2.6%), Dyspnoe (2.0%), Durchfall (2.0%) und erhöhte Bilirubin-Werte im Blut (2.0 %).

Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die mit einer Häufigkeit $\geq 1\%$ bei mit QINLOCK behandelten Patientinnen und Patienten auftraten, waren Anämie (3.8%), Dyspnoe (2.3%), Erbrechen (2.0%), Übelkeit (1.8%), Abgeschlagenheit (1.5%), erhöhte Bilirubin-Werte im Blut (1.3%), Verstopfung (1.0%) und Muskelschwäche (1.0%).

Beschreibung der Sicherheit und Verträglichkeit aus der INVICTUS Studie

Die häufigsten behandlungsbedingten Nebenwirkungen ($\geq 20\%$) bei Patientinnen und Patienten, die Ripretinib erhielten, waren Alopezie (49%), Myalgie (28%), Übelkeit (26%), Müdigkeit (26%), palmar-plantare Erythrodysästhesie (auch bekannt als Hand-Fuss-Syndrom; 21%) und Durchfall (21%). Palmar-plantare Erythrodysästhesie trat ausschliesslich bei Patientinnen und Patienten auf, die mit Ripretinib behandelt wurden.

Schwerwiegende behandlungsbedingte unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden bei 8 (9%) der 85 Patientinnen und Patienten, die Ripretinib erhielten, beobachtet. Dabei handelte es sich um je eines der folgenden Ereignisse: Anämie, Herzversagen, Tod aus unbekannter Ursache, Dyspnoe, Fäkalom, gastroösophageale Refluxkrankheit, Hyperkaliämie, Hypophosphatämie, Übelkeit, und obere gastrointestinale Blutungen. In der Placebogruppe wurden bei 3 (7%) der 43 Patientinnen und Patienten schwerwiegende behandlungsbedingte unerwünschte Arzneimittelwirkungen beobachtet. Dabei handelte es sich um je eines der folgenden Ereignisse: Hyperkaliämie, Dehydratation, Lungenödem und septischer Schock.

Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, die zu einer **Dosisreduktion** führten, wurden bei 6 % der Patientinnen und Patienten in der Ripretinib-Gruppe und bei 2 % der Patientinnen und Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet.

Behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse, die zum **Abbruch der Studienbehandlung** führten, wurden bei 5% der Patientinnen und Patienten in der Ripretinib-Gruppe (aufgrund von Herzversagen, Tod aus unbekannter Ursache, Verschlechterung des Allgemeinzustands und palmar-plantare Erythrodysästhesie) und 2% der Patientinnen und Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet (aufgrund von Müdigkeit).

In der Ripretinib-Gruppe starben 12 (14%) der 85 Patientinnen und Patienten (11 **Todesfälle** aufgrund des Fortschreitens der Krankheit und ein Todesfall aus unbekannter Ursache) und 13 (30%) von 43 Patientinnen und Patienten in der Placebogruppe (11 Todesfälle aufgrund von Krankheitsprogression und zwei Todesfälle aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (eine akute Nierenverletzung und ein septischer Schock).

Zur Sicherheit und den unerwünschten Nebenwirkungen aus der Zulassungsstudie siehe auch die Beurteilung durch den G-BA im Kapitel der Zweckmässigkeit.

Die EMA schlussfolgert wie folgt:

[...] In conclusion, it is recognised that there are overall high report rates of TEAEs, Grade 3/4 events

and SAEs. Reassuringly however, is the low rate of treatment discontinuations due to AEs and the low rate of patients that needed a dose reduction due to AEs. Taken together, this points to a favourable safety profile with manageable toxicity. [...]

Medizinische Leitlinien

Casali PG et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, special article, 2021.

Die ESMO-Guideline empfiehlt vereinfacht dargestellt die folgende Behandlungsreihenfolge:

- ➔ 1L: Imatinib
- ➔ 2L: Sunitinib
- ➔ 3L: Regorafenib
- ➔ 4L: Ripretinib

NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology: Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs), Version 2.2024 – April 22, 2024

Die NCCN-Guideline empfiehlt:

- ➔ 1L: Imatinib (category 1)
- ➔ 2L: Sunitinib (category 1), für Patientinnen und Patienten die intolerant sind auf Sunitinib sollte ein Wechsel auf Ripretinib erwogen werden (ohne Kategorieangabe)
- ➔ 3L: Regorafenib (category 1)
- ➔ 4L: Ripretinib (category 1)

S3-Leitlinie: Adulte Weichgewebesarkome Version 1.1 – Juni 2022

10.1.4. Klinisches Management metastasierter GIST

- ➔ Ripretinib wird in der 4L empfohlen

Onkopedia Leitlinie: Gastrointestinale Stromatumoren; Stand April 2024

In der Onkopedia-Leitlinie wird für den Imatinib-sensitiven Genotyp folgende Behandlungsreihenfolge empfohlen:

- ➔ 1L: Imatinib
- ➔ 2L: Sunitinib
- ➔ 3L: Regorafenib
- ➔ 4L: Ripretinib

Hemming M. Tyrosine kinase inhibitor therapy for advanced gastrointestinal stromal tumors. Uptodate. Literature review current through: May 2024. This topic last updated: Mar 04, 2024.

Ripretinib — For patients with GIST who have progressed on or are intolerant of three or more tyrosine kinase inhibitors (TKIs), we suggest ripretinib over other available TKIs, as this agent improved survival and was well tolerated in a placebo-controlled randomized trial [119].

[...]

Management considerations specific to use of ripretinib are as follows:

- The use of concomitant **strong** and **moderate** CYP3A inducers (table 4) with ripretinib should be avoided.
If the concomitant use of **moderate** CYP3A inducers cannot be avoided, the ripretinib dose should be increased to 150 mg twice daily during the co-administration period, with monitoring for efficacy and toxicity. Ripretinib can be resumed at 150 mg daily two weeks after the **moderate** CYP3A inducer is stopped [123]. (See "Drugs and the liver: Metabolism and mechanisms of injury".)
- We obtain a baseline echocardiogram or multigated acquisition (MUGA) scan prior to initiation of therapy and as clinically indicated afterwards; ripretinib should be discontinued in those who develop grade ≥ 3 left ventricular diastolic dysfunction on treatment. (See "Cardiovascular toxicities of molecularly targeted antiangiogenic agents", section on 'Specific VEGFR tyrosine kinase inhibitors' and "Cardiotoxicity of cancer chemotherapy agents other than anthracyclines, HER2-targeted agents, and fluoropyrimidines", section on 'Ripretinib'.)

- Patients should receive regular dermatologic evaluation, as ripretinib is associated with the development of primary cutaneous malignancies (such as squamous cell carcinoma and melanoma), alopecia, and hand-foot skin reaction syndrome. (See "Hand-foot skin reaction induced by multitargeted tyrosine kinase inhibitors".)
- Patients of reproductive potential and their partners should use effective contraception during therapy and for at least one week after treatment completion.
- Ripretinib should be held for at least one week prior to elective surgeries and at least two weeks after major surgery to reduce the risk of wound healing complications.
- The approach to monitoring and managing hypertension in patients treated with ripretinib is similar to that used with antiangiogenic agents and is discussed separately. (See "Toxicity of molecularly targeted antiangiogenic agents: Cardiovascular effects", section on 'Hypertension'.) [...]

Alternative targeted agents — For patients who are ineligible for or intolerant of ripretinib, alternative options include nilotinib, sorafenib, pazopanib, cabozantinib, or pimitespib (where available). Avapritinib is an option for those with the PDGFRA D842V mutation who have progressed on imatinib and sunitinib.

Limited data are available on the efficacy of these alternative TKIs to ripretinib for imatinib- and sunitinib-refractory GISTs [81,125-135]. These agents have not been directly compared, and none are specifically approved for refractory disease. The choice between these agents is based on prior therapy, tumor mutational status, pharmacokinetics, tolerance, as well as patient and clinician preference. Patients previously treated with imatinib, sunitinib, regorafenib, and ripretinib are more likely to progress and have less durable treatment responses when these alternative agents are used beyond fourth-line therapy. Therefore, their use is best considered a "holding strategy," and clinical trial enrollment is encouraged, where available.

Nilotinib — For frail patients who poorly tolerated imatinib, sunitinib, or regorafenib therapy, nilotinib may be better tolerated and, consequently, more likely to be administered at therapeutic doses. Although limited, the available data suggest that nilotinib is not an effective agent in patients whose tumors have a KIT exon 9 mutation [136].

Nilotinib is a more potent second-generation TKI that targets KIT and PDGF receptors; it is not more efficacious than imatinib as first-line therapy [136], although efficacy in imatinib-refractory cases has been shown in several reports [129,130,137]. Benefit in patients refractory to both imatinib and sunitinib is less certain [131,132,135]. In a phase III trial, 248 patients with advanced GIST following prior imatinib and sunitinib failure were randomly assigned to nilotinib (400 mg twice daily) or best supportive care with or without imatinib or sunitinib [135]. Compared with best supportive care, nilotinib improved PFS based on local investigator assessment (median 119 versus 70 days) but not when it was based on blinded central radiology review (median 109 versus 111 days). [...]

Sorafenib — For those with poor tolerance of regorafenib, sorafenib may provide clinical benefit, given the similarity of both agents. The half-life of sorafenib is shorter than that of regorafenib, enabling more rapid resolution of toxicity and facilitating titration to the patient's own maximally tolerated dose. However, for those with disease progression on regorafenib, sorafenib is unlikely to be helpful.

The efficacy of sorafenib (a TKI that inhibits KIT, vascular endothelial growth factor receptor [VEGFR], and platelet-derived growth factor receptor beta [PDGFRB]) was addressed in a multicenter phase II trial involving patients with either imatinib (n = 6) or imatinib and sunitinib-refractory (n = 32) GIST [126]. In preliminary results, the disease control rate was 68 percent, and median PFS was 5.2 months. The most common grade 3 toxicities were hand-foot syndrome (45 percent) and hypertension (21 percent).

Pazopanib — For those with KIT wild-type GIST, pazopanib may be helpful, as it is a potent inhibitor of vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling.

Pazopanib has activity in patients with imatinib and sunitinib-refractory disease [133,134]. The efficacy of pazopanib, compared with best supportive care (BSC) alone, was addressed in a small randomized phase II PAZOGIST trial conducted in 81 patients who were refractory to imatinib and sunitinib [134]. Compared with BSC alone, pazopanib improved PFS (median 3.4 versus 2.3 months, HR 0.59, 95% CI 0.37-0.96). Although there were no objective responses, 84 percent had stable disease (compared with 70 percent with BSC only). However, toxicity rates were high; among the 76 patients who eventually were treated with pazopanib (which included 36 who crossed over from the BSC group), 72 percent experienced grade ≥ 3 adverse events, including serious adverse events (eg, pulmonary embolism in 9 percent).

Cabozantinib — Cabozantinib is a multi-targeted TKI that exerts anti-tumor effects by inhibiting a spectrum of KIT mutations in addition to VEGFR, MET, and other targets. In the phase II trial conducted by the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC; Cabo-GIST) [139,140], 50 patients with advanced GIST who progressed on imatinib or sunitinib were treated with cabozantinib at 60 mg once daily. Among the entire study population, 30 patients were progression-free at week 12 (60 percent), and seven patients demonstrated a partial response (14 percent). Median PFS was approximately 6 months. Clinical benefit, as defined by tumor responses of stable disease and partial response, was observed across KIT mutational subtypes, and included one patient with NTRK3 translocated GIST, and two with NF1-driven GIST. Dose reductions and treatment interruptions were necessary in most patients (64 and 54 percent, respectively).

Avapritinib — Avapritinib is an option for those with the PDGFRA D842V mutation who progress on imatinib and sunitinib. We do not suggest the use of avapritinib as later-line therapy in patients with advanced GIST that does not harbor the PDGFRA D842V mutant because it confers no additional clinical benefit compared with regorafenib and is associated with central nervous system toxicity.

The efficacy of avapritinib as initial therapy in patients with GIST and the PDGFRA D842V mutation is discussed above. (See 'Avapritinib for PDGFRA D842V mutant tumors' above.)

In an open-label phase III trial (VOYAGER), 476 patients with unresectable or metastatic GIST previously treated with imatinib and one or two additional TKIs were randomly assigned to either avapritinib or regorafenib [48,141]. Most patients (95 percent) also previously received sunitinib, but none received regorafenib or more than three different TKIs.

In the entire study population, compared with regorafenib, avapritinib improved the objective response rate (ORR; 17 versus 7 percent) but had similar PFS (median 4.2 versus 5.6 months, HR 1.25, 95% CI 0.99-1.57), disease control rates (42 versus 46 percent), and OS at one year (68 versus 67 percent). Among the 13 patients with PDGFRA D842V-mutant tumors, avapritinib improved PFS over regorafenib (median not reached versus 4.5 months) and ORR (43 versus 0 percent). In contrast, for patients without a PDGFRA D842V mutation, avapritinib worsened PFS compared with regorafenib (median 3.9 versus 5.6 months, HR 1.34, 95% CI 1.06 to 1.69).

The rates of grade ≥ 3 treatment-related toxicity were similar between the two treatment arms (55 versus 58 percent), but avapritinib had a higher rate of any-grade adverse cognitive effects versus regorafenib (26 versus 4 percent).

Pimipitespib — Pimipitespib, a heat-shock protein 90 inhibitor, disrupts normal folding and maturation of oncogenic KIT and PDGFRA proteins, may be an effective strategy for advanced GIST [142].

In a randomized, double-blind phase III trial (CHAPTER-GIST-301) of 86 patients with advanced GIST refractory to imatinib, sunitinib, and regorafenib, pimipitespib improved PFS (median 3 versus 1 months, HR 0.51, 95% CI 0.30-0.87) and cross-over-adjusted OS (median 14 versus 8 months, HR 0.42, 95% CI 0.21-0.85) compared with placebo [143]. Grade ≥ 3 toxicities included diarrhea (14 percent), anemia (5 percent), renal impairment (3 percent), and decreased appetite and malaise (2 percent each).

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Die Wirksamkeit von QINLOCK wurde gegen Placebo getestet. Es gibt keine Head-to-Head-Daten mit Wirkstoffen, die in der 4L angewendet werden.

Die ZulassungsinhaberIn hat jedoch Daten verschiedenerer Moleküle, die für die Indikation GIST ab der 3. Linie getestet wurden, zusammengefasst:

	Therapielinie	PFS	Referenz
QINLOCK	4L+, zugelassen	6,3 Monate	(Blay et al., 2020)
Regorafenib	3L, zugelassen	4,8 Monate	(Demetri et al., 2013)
Cabozantinib	3L	6,0 Monate	(Schöffski et al., 2020)
Nilotinib	3L+	12 Wochen	(Montemurro et al., 2009)
Pazopanib	3L+	3,4 Monate	(Mir et al., 2016)
Sorafenib	3L+	5,2 Monate 6,4 Monate	(Kindler et al., 2011) (Montemurro et al., 2013)

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

QINLOCK verlängerte das PFS signifikant gegenüber Placebo. Das Gesamtüberleben wurde von 6.3 Monaten (Placebo) auf 18.2 Monate (mit QINLOCK) verlängert. Die Lebensqualität ist gemäss Rückmeldungen der Patientinnen und Patienten mit QINLOCK besser als mit Placebo. Das Sicherheitsprofil entspricht dem Sicherheitsprofil von TKI. Es ist anzumerken, dass insgesamt eine geringe Anzahl Probanden in der INVICTUS-Studie geprüft wurden (n=129). Dies ist auf die geringe Prävalenz von GIST zurückzuführen.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Die empfohlene Dosierung von QINLOCK beträgt 150 mg täglich zur oralen Einnahme. Eine Tablette QINLOCK enthält 50 mg Ripretinib. Eine Packung QINLOCK enthält 90 Tabletten und reicht somit für 1 Monat. Kommt es zu einer Dosisreduktion beträgt die tägliche Dosis 100 mg und entspricht 2 Tabletten QINLOCK pro Tag.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic Public Summary SwissPAR vom 23.12.2021

Zulassung als Orphan Drug.

Aufgrund der Zulassung gemäss Artikel 13 des Heilmittelgesetzes (HMG) übernahm Swissmedic Teile der Begutachtung für den Zulassungsentscheid der amerikanischen Behörde FDA.

EMA CHMP, 16. September 2021

The benefits of QINLOCK are its ability to prolong the time until disease progression in patients with GIST. The most common side effects are fatigue, alopecia, nausea, myalgia, constipation, diarrhoea, palmarplantar erythrodysesthesia syndrome, weight loss and vomiting.

The full indication is: QINLOCK is indicated for the treatment of adult patients with advanced gastrointestinal stromal tumour (GIST) who have received prior treatment with three or more kinase inhibitors, including imatinib.

QINLOCK should be prescribed by physicians experienced in the administration of anticancer therapy.

EPAR, 16. September 2021

Efficacy

[...] The clinical relevance of efficacy shown, in patients with advanced GIST having received three prior lines of TKI treatments, is unambiguous. Notwithstanding the failure to show ORR significance on the 5% level, the results of OS and other secondary endpoints like TTP are reassuring. In addition, patients crossing over from placebo to open label ripretinib, also gained a substantial PFS benefit.[...]

Clinical Safety

[...] The distribution and proportions of TEAEs including by severity and SAEs is very similar between presented safety data pools. This is also the case when comparing with patients that had received ≥ 4 lines of therapy prior to ripretinib treatment as well as in comparison with the updated safety data requested by the FDA (adding yet another 3 months of follow up and an additional 21 patients). Furthermore, the safety profile of ripretinib as initially characterised has been confirmed by the updated safety analysis with data cut-off 10th of August 2020. No new safety concern has been evoked based on this safety update.

In conclusion, it is recognised that there are overall high report rates of TEAEs, Grade 3/4 events and SAEs. Reassuringly however, is the low rate of treatment discontinuations due to AEs and the low rate of patients that needed a dose reduction due to AEs. Taken together, this points to a favourable safety profile with manageable toxicity.[...]

Benefit-Risk assessment

The overall benefit risk of QINLOCK is positive.

FDA, Multi-discipline review, July 24, 2019

[...] The Regulatory Authorities' Assessment:

The primary endpoint for study DCC-2618-03-001 was PFS based on disease assessment by blinded independent central review using modified RECIST v1.1 (previously defined). FDA's primary efficacy analysis was based on 129 patients who received ripretinib 150 mg qd (n=85) or placebo (n=44). With a HR of 0.15, the median PFS of 27.6 weeks (6.3 months) in the ripretinib arm versus 4.1 weeks (1 month) in the placebo arm demonstrates a statistically significant and clinically meaningful improvement in PFS for the indicated patient population [p-value <0.0001; p-value based on log-rank test stratified by prior lines of therapy (3 versus ≥ 4) and ECOG performance status (0 versus 1 or 2). [...]

[...] The key secondary endpoints of Study DCC-2618-03-001 were overall response rate (ORR) assessed by independent radiologic review and overall survival (OS). The ORR for the ripretinib arm was 9.4% but was not significant compared to the alpha boundary of 0.047 (p-value 0.0504). DOR was not reached in either arm of the study. Although the results for OS shows an 8 month difference in median OS, a statistical difference in OS cannot be claimed due to no alpha allocated for the OS testing according to the prespecified hierarchical testing order. [...]

Assessment of effectiveness

[...] The FDA's Assessment:

The FDA agrees that ripretinib demonstrated a statistically significant and clinically meaningful improvement in PFS over placebo for patients with advanced GIST who received prior treatment with imatinib, sunitinib, and regorafenib as demonstrated in Study DCC-2618-03-001. FDA agrees that the results of Study DCC-2618-03-001 provide supportive evidence of the benefit of ripretinib in the indicated population. The analysis of efficacy by prior line of therapy appears to demonstrate activity across heavily pre-treated patients with GIST (i.e., 3 versus ≥ 4). Kinase inhibitors targeting KIT and PDGFR have been used successfully to treat patients with GIST, as evidenced by the previous approvals of imatinib, sunitinib, and regorafenib in the first, second, and third line setting, respectively. However, there are no approved therapies for patients who have exhausted these (i.e., the 4th line setting and beyond) and thus, ripretinib addresses an unmet medical need in this patient population.[...]

Conclusions and Recommendations

The FDA's Assessment:

The FDA agrees that the results of Study DCC-2618-03-001 (INVICTUS) demonstrate that ripretinib provides a statistically significant and clinically meaningful improvement in progression free survival in patients who were randomized to receive ripretinib compared to patients randomized to receive placebo. Progression-free survival is considered by FDA to be an acceptable endpoint to demonstrate the effectiveness of new therapeutics across many oncology indications and has been the primary basis for approval of therapies indicated for the treatment of advanced GIST. Study DCC-2618-03-001 pro-

vides the evidence that supports the effectiveness of ripretinib in patients with GIST who have previously received imatinib, sunitinib, and regorafenib. The safety profile of ripretinib 150 mg once daily is acceptable in the context of patients with a serious and life-threatening condition and limited treatment options, and is manageable with guidelines provided in product labeling. Overall, the review team deems the benefit:risk assessment of ripretinib in the indicated population to be favorable and recommends regular approval for the following indication:

QINLOCK is a kinase inhibitor indicated for the treatment of adult patients with advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST) who have received prior treatment with 3 or more kinase inhibitors, including imatinib.

Beurteilung ausländischer Institute

G-BA Beschlussfassung vom 16. Juni 2022

[...] Erwachsene mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Ripretinib: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen [...]

[...] Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie INVICTUS als Zeit zwischen Randomisierung und Tod jeglicher Ursache definiert. Die Analysen zum Gesamtüberleben basieren auf der ITT-Population, wodurch auch Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm, die nach Krankheitsprogression in den Prüfarm wechselten oder Patientinnen und Patienten, die eine Dosiserhöhung erhielten, einbezogen wurden. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ripretinib gegenüber Placebo. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine sehr deutliche Verbesserung gewertet. [...]

[...] Nebenwirkungen

Die Auswertung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen basiert auf der doppelblinden Phase der Sicherheitspopulation. Die Erhebung aller Endpunkte der Kategorie UE erfolgt bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation.

Unerwünschte Ereignisse (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. Schwerwiegende 8 unerwünschte Ereignisse (SUE) traten bei 34,1 % der Personen im Ripretinib-Arm, 44,2 % im Placebo-Arm auf. UE, die zum Therapieabbruch führten, traten bei 7 Personen (8,2 %) im Ripretinib-Arm und 5 Personen (11,6 %) im Placebo-Arm auf.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Dossier post-hoc berechnete Ereigniszeitanalysen dargelegt. Diese zeigen für die Endpunkte schwere UE und schwerwiegende UE jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Ripretinib im Vergleich zu Placebo. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Vor dem Hintergrund unterschiedlicher Behandlungs- und Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen stellen Ereigniszeitanalysen grundsätzlich adäquate Auswertungen dar. Sofern unerwünschten Ereignisse in die UE-Erhebung und damit auch in die Auswertung eingehen, die erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) darstellen, sollen allerdings für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Hinsichtlich des vorliegenden fortgeschrittenen Krankheitsstadiums ist davon auszugehen, dass in einem relevanten Umfang auch Progressionsereignisse oder Ereignisse, die der Symptomatik der Grunderkrankung entsprechen, in beiden Studienarmen erhoben worden und in die Auswertungen zu den UE eingegangen sind. Insbesondere in dieser Situation sind zusätzliche UE-Analysen erforderlich, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben.

Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier keine entsprechenden Analysen vorgelegt. In seiner schriftlichen Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer als Annäherung weitere Analysen der unerwünschten Ereignisse unter Ausschluss von Ereignissen der SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ vor. Weitere Symptome oder Ereignisse, die auf das Fortschreiten der Grunderkrankung zurückzuführen sein könnten, werden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht erörtert. Aus Sicht des G-BA ist das gewählte Vorgehen nicht geeignet, um Progressionsereignisse angemessen aus den Nebenwirkungen herauszurechnen.

Aus diesen Gründen ergeben sich große Unsicherheiten in Bezug auf die Interpretation der Ergebnisse auf Basis der vorgelegten Auswertungen zu den UE. Unter Berücksichtigung dessen, dass es sich vorliegend um den Vergleich einer aktiven, gegen den Tumor gerichteten Therapie im Vergleich zu Placebo handelt und angesichts weniger Patientinnen und Patienten, die die Therapie aufgrund von UE abgebrochen haben, wird insgesamt von einem Vorteil im therapeutischen Nutzen hinsichtlich der Nebenwirkungen von Ripretinib ausgegangen. Eine Quantifizierung der vorliegenden Ergebnisse in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für das Ausmaß des Zusatznutzens ist vor diesem Hintergrund nicht möglich; die Ergebnisse sind nur eingeschränkt interpretierbar. [...]

NICE TA881 Published 03 May 2023

1 Recommendations

1.1 Ripretinib is not recommended, within its marketing authorisation, for treating advanced gastrointestinal stromal tumour (GIST) in adults after 3 or more kinase inhibitors, including imatinib.

[...]

2.3 The list price of ripretinib is £18,400 per 30-day supply (excluding VAT; company submission). This is based on a 150-mg dose once daily (three 50 mg tablets). The company has a commercial arrangement, which would have applied if ripretinib had been recommended.

[...]

Best supportive care is an appropriate comparator for fourth-line ripretinib.

[...]

3.14 The committee recalled that it did not have any cost-effectiveness estimates using its preferred modelling assumptions (see section 3.11). The available evidence did not indicate that ripretinib is an effective use of NHS resources, even when end of life weighting is applied. The economic model did not reflect clinical practice about when to stop treatment with ripretinib, and was not aligned with the NHS expanded access programme. So, the committee concluded that it did not recommend ripretinib for treating advanced GIST after 3 or more treatments.

HAS AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 18 mars 2022

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Selon les recommandations nationales et internationales (Thésaurus national de cancérologie digestive, ESMO et NCCN), le traitement standard des GIST non résécables ou métastatiques repose sur l'imatinib (GLIVEC), le traitement de référence de première ligne. La tolérance de l'imatinib est dose-dépendante. En cas de progression de la maladie suite à une résistance ou à une intolérance à l'imatinib, le traitement de deuxième ligne est le sunitinib (SUTENT) et en troisième ligne, le régorafénib (STIVARGA). A ce jour, aucun standard de traitement n'est recommandé en 4^{ème} ligne et plus.

Place du médicament

QINLOCK (ripréтинib) est le seul traitement de 4^{ème} ligne et plus disposant d'une AMM et dont l'intérêt est établi chez les patients adultes atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) avancée, ayant reçu au préalable un traitement par au moins trois inhibiteurs de la kinase, dont l'imatinib.

Il s'agit d'un nouvel inhibiteur de la tyrosine kinase des récepteurs proto-oncogènes KIT et de la kinase PDGFRA, y compris les mutations sauvages.

Service médical rendu

Le service médical rendu par QINLOCK (ripréтинib) est important dans l'indication de l'AMM.

Amélioration du service médical rendu (ASMR)

QINLOCK (ripréтинib) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des GIST non résécables ou métastatiques, en 4^{ème} ligne de traitement. Elle souligne l'effort de développement clinique mis en place pour l'évaluation du bénéfice clinique dans cette maladie rare et à ce stade d'évolution.

HAS Autorisation d'accès précoce renouvelée à la spécialité QINLOCK (ripréтинib) DÉCISION D'ACCÈS PRÉCOCE - Mis en ligne le 19 févr. 2024 - Mis à jour le 19 févr. 2024

CADTH Reimbursement Recommendation, May 2022

What Is the CADTH Reimbursement Recommendation for QINLOCK ?

CADTH recommends that QINLOCK be reimbursed by public drug plans for the treatment of adult patients with advanced gastrointestinal stromal tumour (GIST) if certain conditions are met.

Which Patients Are Eligible for Coverage?

QINLOCK should only be covered to treat adult patients with GIST that has spread beyond the initial tumour site (advanced disease) and whose tumours have progressed while on treatment with imatinib, sunitinib, and regorafenib (which belong to the same drug class as QINLOCK), or who could not take these drugs due to side effects.

What Are the Conditions for Reimbursement?

QINLOCK should only be reimbursed if the drug is prescribed without any other anticancer drugs by a clinician with expertise in the treatment of GIST, and if the cost of QINLOCK is reduced.

Why Did CADTH Make This Recommendation?

- Evidence from a clinical trial showed that QINLOCK delayed disease progression compared to placebo in patients with advanced GIST who were previously treated with other anticancer drugs for this condition. The results of this trial suggest that treatment with QINLOCK improved survival and maintained quality of life.*
- QINLOCK meets patients' need for an effective fourth-line treatment for advanced GIST that delays disease progression and potentially prolongs survival. QINLOCK also has an acceptable safety profile and comes as a convenient oral treatment.*
- Based on public list prices, QINLOCK is not considered cost-effective at a willingness-to-pay (WTP) threshold of \$50,000 per quality-adjusted life-year (QALY) for the indicated population relative to best supportive care. A price reduction of at least 83% is required to ensure QINLOCK is cost-effective at this threshold. • Based on public list prices, the 3-year budget impact from the perspective of Canadian public drug plans is \$34,454,158.*

[...] Using the sponsor-submitted price for ripretinib and publicly listed prices for all other drug costs, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for ripretinib was \$242,365 per QALY compared with best supportive care. At this ICER, ripretinib is not cost-effective at a \$50,000 per QALY WTP threshold for adult patients with advanced GIST who have received prior treatment with imatinib, sunitinib, and regorafenib. A reduction in price of at least 83% is required for ripretinib to be considered cost-effective at a \$50,000 per QALY WTP threshold[...]

Pharmacoeconomic Review

[...] The CADTH clinical review found that treatment with ripretinib resulted in a statistically significant and clinically meaningful survival advantage for progression-free survival (PFS) compared to placebo in adult patients with advanced gastrointestinal stromal tumour (GIST) who have received prior treatment with imatinib, sunitinib, and regorafenib. However, the overall survival (OS) benefit for ripretinib compared to placebo is highly uncertain, due to the absence of formal statistical testing and issues relating to post-progression and dose escalation in the INVICTUS trial data...

TGA AusPAR: Ripretinib, Date 20 November 2020, published 30 November 2020

The toxicity of ripretinib is considered tolerable, given the severity of the condition being treated.

A positive benefit/risk balance has been demonstrated for ripretinib as fourth line therapy in patients with GIST.

The main source of uncertainty for both efficacy and safety of ripretinib being used fourth line in patients with GIST is the small sample size of the main trial.

Based on a review of quality, safety and efficacy, the TGA approved the registration of QINLOCK (ripretinib) 50 mg oral tablet, indicated for:

QINLOCK is a kinase inhibitor indicated for the treatment of adult patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (GIST) who have received prior treatment with 3 or more kinase inhibitors, including imatinib.

Specific conditions of registration applying to these goods

- QINLOCK (riporetinib) is to be included in the Black Triangle Scheme. The PI and Consumer Medicines Information (CMI) for QINLOCK must include the black triangle symbol and mandatory accompanying text for five years, which starts from the date that the sponsor notifies the TGA of supply of the product.
- The QINLOCK Core-risk management plan (RMP) (version 0.2, dated 22 May 2020, data lock point 31 May 2019), with Australian Specific Annex (version 1.0, dated 16 January 2020), included with submission PM-2019-05961-1-4, and any subsequent revisions, as agreed with the TGA will be implemented in Australia. An obligatory component of RMP is routine pharmacovigilance. Routine pharmacovigilance includes the submission of periodic safety update reports (PSURs). Unless agreed separately between the supplier who is the recipient of the approval and the TGA, the first report must be submitted to TGA no later than 15 calendar months after the date of this approval letter. The subsequent reports must be submitted no less frequently than annually from the date of the first submitted report until the period covered by such reports is not less than three years from the date of the approval letter. The annual submission may be made up of two PSURs each covering six months. If the sponsor wishes, the six monthly reports may be submitted separately as they become available. If the product is approved in the European Union (EU) during the three years period, reports can be provided in line with the published list of EU reference dates no less frequently than annually from the date of the first submitted report until the period covered by such reports is not less than three years from the date of this approval letter. The reports are to at least meet the requirements for PSURs as described in the European Medicines Agency's Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VII-periodic safety update report (Rev 1), Part VII.B Structures and processes. Note that submission of a PSUR does not constitute an application to vary the registration. Each report must have been prepared within ninety calendar days of the data lock point for that report.

Expertengutachten

Die Zulassungsinhaberin verweist auf die Empfehlungen des medizinischen Beirats der GIST Gruppe Schweiz, die auf der Webseite der GIST Gruppe Schweiz publiziert ist:

[...] der medizinische Beirat der GIST Gruppe Schweiz [...] empfiehlt mit uneingeschränktem Nachdruck die Ripretinib-Therapie ab der vierten Linie allen Patienten, die hierfür in Frage kommen [...]

Medizinischer Bedarf

In der Schweiz besteht ein Bedarf an wirksamen Behandlungen für fortgeschrittene GIST in der vierten Behandlungslinie, da es keine anderen zugelassenen Therapien hierfür gibt. Nach der Entwicklung von Resistenzen bei den vorangehenden Therapien, ist es für die GIST-Patientinnen und -Patienten wichtig, die Krankheit weiter zu kontrollieren, das Überleben zu verbessern, die Krebs Symptome zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern.

QINLOCK zeigt in 4L eine signifikante Verlängerung des PFS, eine Verlängerung des OS um fast ein Jahr und eine Verbesserung der Lebensqualität.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die erforderliche Packung und Dosisstärke für die Therapie entsprechend Fachinformation ist vorhanden. Das BAG sieht den medizinischen Bedarf an wirksamen Behandlungen für fortgeschrittene GIST.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandspreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde zu folgenden Bedingungen in die Spezialitätenliste (SL) aufgenommen:

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Tabletten, 50 mg, 90 Stk.	Fr. 19'135.37	Fr. 19'940.70

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitierung bis 30.11.2026

„QINLOCK ist in einer Dosierung von maximal 150 mg einmal täglich zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die mindestens 3 vorherige Therapien mit Kinaseinhibitoren, darunter Imatinib, Sunitinib und Regorafenib, erhalten haben, angezeigt. Die Patienten müssen eine adäquate Organfunktion und Knochenmarksreserve aufweisen.

Die Verordnung von QINLOCK darf ausschliesslich durch einen Facharzt für Onkologie mit Erfahrung in der Behandlung von GIST erfolgen. QINLOCK darf nicht mit anderen onkologischen Therapien kombiniert werden. Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

Die Zulassungsinhaberin erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede bezogene Packung QINLOCK einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Sie gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückerstattung bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen. Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu über-mitteln: 21521.01“,

- mit Auflagen

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. November 2026.