

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ripretinib (QINLOCK®)

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 23.12.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Schematische Darstellung der aus KIT- oder PDGFRA-Mutationen resultierenden Signalkaskade in GIST [18]	8
Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Ripretinib [25]	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
CD	Cluster of Differentiation („Unterscheidungsgruppen“)
ESMO	European Society for Medical Oncology
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
ICC	Interstitial Cells of Cajal (interstitielle Cajal-Zellen)
IFA	Informationsstelle für Arzneyspezialitäten
PDGF	Platelet Derived Growth Factor (Thrombozytenwachstumsfaktor)
PDGFRA	Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha (Thrombozytenwachstumsfaktor-Rezeptor Alpha)
PZN	Pharmazentralnummer
SCF	Stem Cell Factor (Stammzellfaktor)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ripretinib
Handelsname:	QINLOCK®
ATC-Code:	L01EX19

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
17877351	EU/1/21/1569/002	50 Milligramm	90 Tabletten

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Ripretinib (Handelsname: QINLOCK®) ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben [1]. Bei GIST handelt es sich um seltene Tumore, welche weniger als 1 % aller gastrointestinalen Tumore ausmachen [2]. Der Orphan-Drug-Status für Arzneimittel für seltene Krankheiten wurde am 07.10.2021 bestätigt [3]. Ripretinib ist der erste für die Behandlung ab der Viertlinie zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI). Vor der Zulassung von Ripretinib gab es keine entsprechende Therapieoption. Dadurch wird mit Ripretinib eine therapeutische Lücke in der Behandlung des fortgeschrittenen GIST geschlossen. Nachfolgend wird sowohl auf die Ätiologie von GIST und auf den neuartigen Wirkmechanismus von Ripretinib eingegangen.

Ätiologie der gastrointestinalen Stromatumore (GIST)

Die GIST gehören zur Gruppe der nicht-epithelialen mesenchymalen Tumore und sind eine seltene Form von Sarkomen des Weichgewebes [4]. GIST sind selten und können überall im Magen-Darm-Trakt auftreten [5]. In der Mehrzahl der Fälle sind sie aber im Magen (50 – 60 %), im Dünndarm (30 – 35 %) sowie seltener im Dickdarm und Rektum (5 %) lokalisiert [6]. Nach einer chirurgischen Resektion treten GIST häufig lokal wieder auf, breiten sich diffus über die serosalen Oberflächen des Abdomens aus und/oder metastasieren in die Leber. Eine fortgeschrittene Erkrankung ist mit Metastasen an entfernten Stellen des Körpers verbunden, einschließlich der Lunge und der Knochen [7]. Hauptsächlich treten GIST bei älteren Patienten jeglichen Geschlechts auf. Für die altersstandardisierte Inzidenz nennt die aktuelle S3-Leitlinie 1,5 pro 100 000 bei Männern und 1,1 pro 100 000 bei Frauen [8]. Die häufigsten klinischen Symptome der GIST sind gastrointestinale Blutungen (Anämie verursachend) und Magenbeschwerden oder geschwürähnliche Symptome [9; 10]. Anämie im Zusammenhang mit Magen-Darm-Beschwerden kann die Lebensqualität des Patienten erheblich einschränken, zu Fatigue und sogar zu Hospitalisierung führen [11; 12]. Fast ein Drittel aller GIST wird zufällig bei chirurgischen bzw. bildgebenden Verfahren oder endoskopischen Untersuchungen aufgrund anderer Ursachen entdeckt. Rektale GIST werden u. a. auch während Prostata- oder gynäkologischen Untersuchungen entdeckt [10].

Die GIST leiten sich von den gastrointestinalen „Schrittmacherzellen“ ab, den interstitiellen Cajal-Zellen (Interstitial Cells of Cajal, ICC), welche die Motilität von Magen und Darm beeinflussen [13; 14]. Von zentraler Bedeutung für die Pathogenese von GIST sind zwei Mutationen: die des KIT- und die des PDGFRA (Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha)-Gens. Die Mehrheit der GIST trägt aktivierende Mutationen im KIT (auch: Cluster of Differentiation 117 [CD117]). Ungefähr 80 % der GIST haben eine Mutation im Gen, das die KIT-Rezeptor-Tyrosinkinase kodiert; weitere 5 bis 10 % der GIST weisen eine Mutation im Gen auf, das für die PDGFRA-Rezeptor-Tyrosinkinase kodiert. Etwa 10 bis 15 % der GIST haben keine nachweisbaren KIT- oder PDGFRA-Mutationen (Wildtyp-GIST) [5].

Die häufigste KIT-Mutation tritt in Exon 11 (~66 %) auf, während die häufigste PDGFRA-Mutation in Exon 18 auftritt. Diese Primärmutationen schließen sich gegenseitig aus, sodass Primärtumore entweder eine KIT- oder eine PDGFRA-Mutation aufweisen, jedoch nicht beide Mutationen. Patienten können aber aufgrund der Entwicklung von sekundären Resistenzmutationen während der Behandlung mehr als eine Mutation im selben Gen aufweisen [5; 15]. KIT und PDGFRA sind beides Transmembranrezeptoren, die zur Familie der Typ-III-Tyrosinkinasen gehören, deren natürliche Liganden der Stammzellsfaktor (Stem Cell Factor, SCF) und PDGF (Platelet Derived Growth Factor) sind. Beide Rezeptoren haben eine ähnliche Struktur mit fünf Immunglobulin-ähnlichen Domänen, die sich auf der extrazellulären Seite des Rezeptors befinden, einem Transmembranteil und einem intrazellulären Teil, der zwei Tyrosinkinasedomänen enthält: eine mit einer Adenosintriphosphat (ATP)-Bindungsregion und die andere mit einer Phosphotransferase-Region (Activation-Loop) [16]. KIT und PDGFRA werden durch Bindung ihrer jeweiligen Liganden an die extrazelluläre Region aktiviert, resultierend in einer Homodimerisierung des Rezeptors und damit einer Aktivierung der Tyrosinkinase [9]. Bei GIST verursachen KIT- oder PDGFRA-Mutationen eine konstitutive, Liganden-unabhängige Aktivierung, was zu einer Aktivierung nachgeschalteter Signalwege führt mit der Folge einer erhöhten Zellproliferation und einer Hemmung der Apoptose (Abbildung 2-1) [17; 18]. Dies führt zu unkontrolliertem Zellwachstum und Zelltransformation, wodurch Tumorwachstum und Metastasierung angetrieben werden.

Die Entwicklung von Resistenzmutationen sind der Grund, dass das Ansprechen auf die vorhandenen Medikamente zeitlich begrenzt ist und dass zum Beispiel Avapritinib nur bei einer bestimmten Mutation eingesetzt werden kann. Ripretinib stellt mit seinem innovativen Wirkansatz in diesen Fällen eine neue Therapieoption dar.

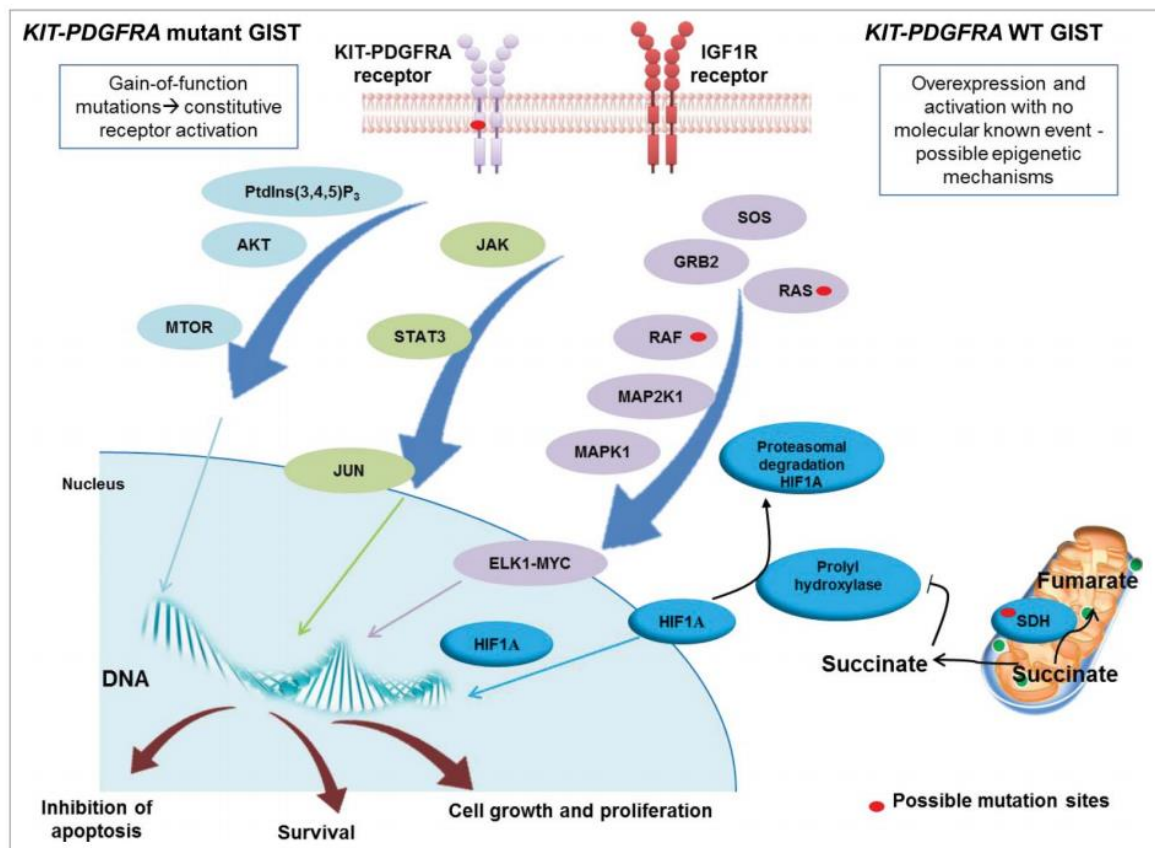


Abbildung 2-1: Schematische Darstellung der aus KIT- oder PDGFRA-Mutationen resultierenden Signalkaskade in GIST [18]

Mutationen im KIT-Gen

Etwa 66 % der KIT-Mutationen betreffen Exon 11, die Juxtramembrandomäne, und in der überwiegenden Mehrheit der Fälle betreffen Deletionen oder Substitutionen die Codons 550 – 560. Genetische Veränderungen in Exon 11 stören die Autoinhibitions-Funktion und lösen Liganden-unabhängige Rezeptoraktivierung aus [5; 10; 17]. Im Allgemeinen sind die meisten KIT-Exon-11-Mutationen sensitiv gegenüber dem TKI Imatinib [10]. Da die Tumore in vielen Fällen Resistenzen aufgrund von sekundären Mutationen entwickeln, die sich in den Tyrosinkinase-Domänen kumulieren, kann die Behandlung mit Imatinib nicht dauerhaft erfolgen. Durchschnittlich wird nach ca. 2 Jahren bei ca. 40 – 50 % der Patienten eine Krankheitsprogression beobachtet [14].

KIT-Exon-9-Mutationen in der extrazellulären Domäne sind selten und im Wesentlichen auf intestinale GIST beschränkt. Bei den Mutationen im Exon 9 liegen vor allem Duplikationen vor [17]. Diese KIT-Exon-9-mutierten GIST zeichnen sich durch ein schlechteres Ansprechen auf Imatinib aus, sodass eine Dosissteigerung von Imatinib von 400 mg/Tag auf 800 mg/Tag oder die Verwendung eines alternativen TKI erforderlich wird. Wenn der Patient kein Ansprechen, eine Progression oder Unverträglichkeit zeigt, ist die nächste Behandlungslinie Sunitinib.

Sollte die Behandlung mit Sunitinib aufgrund fehlenden Ansprechens, einer Progression oder Unverträglichkeit erfolglos sein, wird eine Behandlung mit Regorafenib begonnen. Die Entwicklung von Sekundärmutationen, welche zu einer Resistenz gegenüber der Therapie führen, limitiert die therapeutische Wirksamkeit der hier genannten TKI [8].

Seltener sind Exon 13 oder Exon 17 (~1 – 2 %) von einer Mutation betroffen, welche die Tyrosinkinase-Domänen des Rezeptors betreffen [10; 17].

Mutationen im PDGFRA-Gen

Verglichen zu KIT-Mutationen treten PDGFRA-Mutationen seltener auf. Diese Mutationen sind im Wesentlichen auf gastrische GIST beschränkt und machen insgesamt etwa 10 % dieser Fälle aus. Die meisten PDGFRA-mutierten gastrischen GIST repräsentieren klinisch indolente, d. h. relativ langsam wachsende und mit weniger Symptomen assoziierte Tumore [10]. Außerdem besteht eine gewisse Tendenz zur epitheloiden Morphologie und einige dieser Tumore zeigen eine schwächere KIT-Expression [10; 17]. Mutationen von PDGFRA umfassen In-frame-Deletionen, einzelne ausgetauschte Nukleotide und interne Tandem-Duplikationen. Die große Mehrheit dieser Mutationen betreffen die PDGFRA-Tyrosinkinase-2-Domäne (Exon 18). Weiterhin sind seltene Mutationen in der Juxtamembrandomäne (Exon 12) und der Tyrosinkinase-1-Domäne (Exon 14) identifiziert worden [10; 19]. Liegt bei den GIST eine D842V-Mutation in Exon 18 von PDGFRA vor, sind diese resistent gegen Imatinib und Sunitinib [9]. Diese Mutation ist ursächlich für ~ 5 – 10 % des primären GIST [20]. Für diese Mutation ist gemäß S3-Leitlinie Avapritinib empfohlen, aber auch Ripretinib zeigt Wirksamkeit bei dieser Mutation [8; 21]. Mutationen in der Juxtamembrandomäne beeinträchtigen die Autoinhibitions-Funktionen, die eine Kinase-Aktivierung verursachen, während Mutationen in der extrazellulären Region zu einer Liganden-unabhängigen Rezeptordimerisierung führen können [9]. Das häufige Auftreten von Sekundärmutationen führt zu Arzneimittelresistenzen und ist der limitierende Faktor der zielgerichteten Therapie bei GIST. Dies treibt den hohen Bedarf weiterer Behandlungsmöglichkeiten für spätere Therapielinien.

Wirkmechanismus von Ripretinib

Kinasen spielen eine entscheidende Rolle bei der Regulierung von Zellfunktionen und der Kommunikation von Zellen mit ihrer Umgebung. Wenn Kinasen fehlreguliert sind, tragen sie zur Entwicklung und zum Fortschreiten von Krankheiten bei, darunter Krebs, Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen. Die von Deciphera entwickelten Kinase-Hemmer interagieren auf einer molekularen Ebene, die sich von anderen Kinase-Hemmern unterscheidet, und wurden entwickelt, um höhere und dauerhaftere Ansprechraten zu erzeugen [20; 22].

Die Kinase-Aktivierung erfordert die Interaktion von zwei kritischen Regionen der Kinase: des Activation-Loop (auch Activation-Switch) und der Switch-Pocket. Die früher entwickelten Kinase-Hemmer binden über die ATP-Bindungsstelle an die inaktive Konformation der Kinase.

Wenn sich jedoch Resistenzmutationen in der ATP-Bindungsstelle entwickeln, verlieren diese Inhibitoren ihre Fähigkeit die Kinaseaktivierung zu verhindern, was wiederum in einem Versagen der jeweiligen TKI-Therapie einhergehend mit einer unkontrollierten Zellproliferation resultiert.

Bei Ripretinib handelt es sich um einen neuartigen, oralen Switch-Control-TKI, der speziell entwickelt wurde, um sowohl den KIT- als auch den PDGFRA-Kinase-Signalweg durch einen dualen Wirkmechanismus zu hemmen.

Ripretinib stabilisiert, als bisher einziger Wirkstoff, die Kinasen in einer inaktiven Konformation und unterbindet somit die nachgeschalteten („downstream“) Signalwege und die dadurch verursachte Zellproliferation, unabhängig davon, wo Mutationen vorliegen [20; 23]. KIT und PDGFRA sind Dual-Switch-Kinasen, die eine inhibitorische Switch-Pocket in der Juxtamembrandomäne (kodiert durch KIT-Exon 11 oder PDGFRA-Exon 12) und einen Activation-Loop in der Kinasedomäne (kodiert durch KIT-Exon 17 und -Exon 18 oder PDGFRA-Exon 18 und -Exon 19) aufweisen [23]. Im Gegensatz zu den bisher entwickelten TKI greift Ripretinib nicht an der ATP-Bindungsstelle an, sondern inhibiert die Kinase-Aktivität über einen dualen Mechanismus (durch Bindung in der Switch-Pocket und an den Activation Loop). Ripretinib fungiert als strukturelles Surrogat für die fehlende Aminosäure, die sonst diese Position in der Schaltertasche eingenommen hätte, und bindet an die Switch-Pocket. Dies verhindert den Zugriff auf die Switch-Pocket durch den Activation-Loop, wodurch die Kinase im inaktiven Zustand gehalten wird. Darüber hinaus bindet Ripretinib an den Activation-Loop, wodurch der Zugang zur Switch-Pocket verhindert und die Kinaseaktivität erfolgreich blockiert wird (Abbildung 2-2) [20; 24; 25].

Dadurch kann Ripretinib trotz Vorliegens einer Vielzahl von Primär- und oder Sekundärmutationen, die zu einer Resistenz gegen die bisher zugelassenen zielgerichteten Therapien führen, sowohl den KIT- als auch den PDGFRA-Kinase-Signalweg effektiv hemmen.

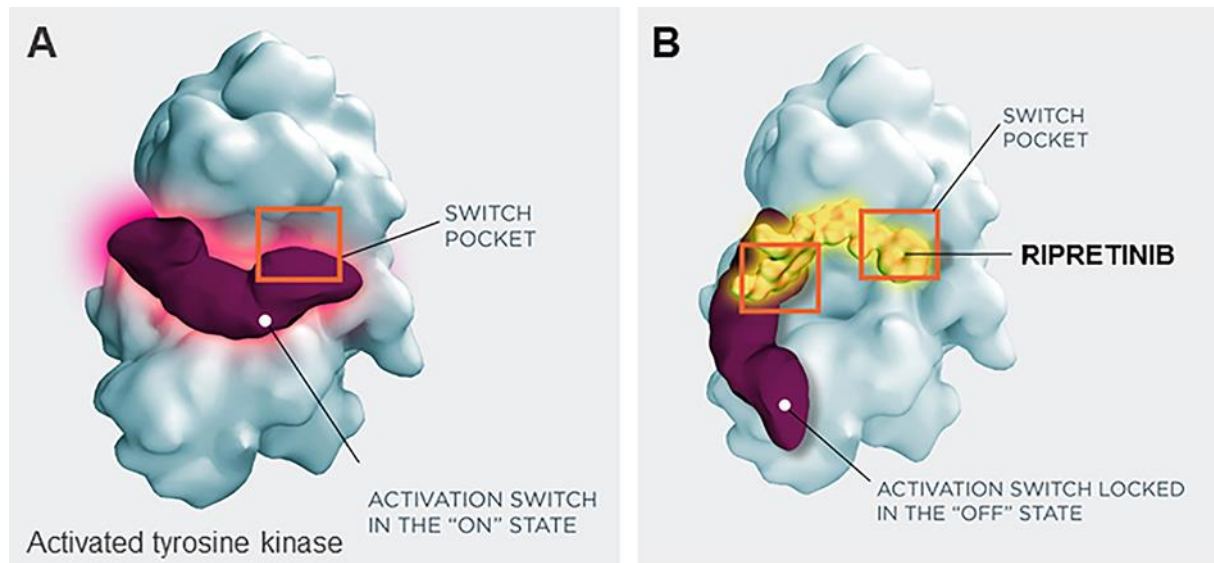


Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Ripretinib [25]

(A) Aktivierte Tyrosinkinase, (B) inaktivierte Tyrosinkinase mit Ripretinib. Ripretinib bindet sowohl an die Switch-Pocket-Region der Tyrosinkinase als auch an die Activation-Loop (auch Activation-Switch) und fixiert die Kinase im inaktivierten Zustand [20; 24; 25].

Dieser innovative und einzigartige duale Wirkmechanismus liefert die Grundlage für die starke Hemmung eines breiten Spektrums von primären und sekundären arzneimittelresistenten Mutationen von KIT- und PDGFRA-Kinasen [24]. So ist Ripretinib aufgrund des neuen Wirkmechanismus bereits vor der Zulassung in der European Society for Medical Oncology (ESMO) Leitlinie als die einzige Therapiemöglichkeit für Patienten ab der Viertlinie aufgenommen worden, um nach Versagen der anderen TKI die Therapielücke nach der Drittlinien-Therapie zu schließen [26].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
QINLOCK [®] wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben.	ja	18.11.2021	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. GIST: gastrointestinaler Stromatumor			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen in Tabelle 2-3 wurden der Fachinformation von Ripretinib entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben in Abschnitt 2.1 wurden der Fachinformation von Ripretinib sowie den Angaben der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) entnommen. Alle weiteren Angaben in diesem Abschnitt basieren auf mittels einer Handsuche identifizierten relevanten Publikationen in der Datenbank PubMed. Für die Angaben in Abschnitt 2.2 wurde ebenfalls die Fachinformation von Ripretinib verwendet.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V. 2021. Fachinformation Qinlock 50g Tabletten. Stand: November 2021.
2. Judson, I. & Demetri, G. 2007. Advances in the treatment of gastrointestinal stromal tumours. *Ann Oncol*, 18 Suppl 10, x20-4.
3. European Medicines Agency 2021. Orphan Maintenance Assessment Report - Qinlock (ripretinib) Treatment of gastrointestinal stromal tumours EU/3/17/1936.
4. Aubin, F. & Blanke, C. D. 2011. Metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*, 67 Suppl 1, S9-14.
5. Patel, S. R. & Reichardt, P. 2021. An updated review of the treatment landscape for advanced gastrointestinal stromal tumors. *Cancer*, 127, 2187-95.
6. Joensuu, H., Vehtari, A., Riihimäki, J., Nishida, T., Steigen, S. E., Brabec, P., Plank, L., Nilsson, B., Cirilli, C., Braconi, C., Bordoni, A., Magnusson, M. K., Linke, Z., Sufliarsky, J., Federico, M., Jonasson, J. G., Dei Tos, A. P. & Rutkowski, P. 2012. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol*, 13, 265-74.
7. Corless, C. L., Barnett, C. M. & Heinrich, M. C. 2011. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. *Nat Rev Cancer*, 11, 865-78.
8. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG) & Deutschen Krebshilfe e. V. 2021. S3-Leitlinie Adulte Weichgewebesarkome (Version 1.0 - September 2021) [Online]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-044OL1_S3_Adulte_Weichgewebesarkome_2021-09.pdf [Zugriff am 08.12.2021].
9. Liegl-Atzwanger, B., Fletcher, J. A. & Fletcher, C. D. 2010. Gastrointestinal stromal tumors. *Virchows Arch*, 456, 111-27.
10. Miettinen, M. & Lasota, J. 2013. Gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterol Clin North Am*, 42, 399-415.
11. Bayraktar, U. D. & Bayraktar, S. 2010. Treatment of iron deficiency anemia associated with gastrointestinal tract diseases. *World J Gastroenterol*, 16, 2720-5.
12. Zhu, A., Kaneshiro, M. & Kaunitz, J. D. 2010. Evaluation and treatment of iron deficiency anemia: a gastroenterological perspective. *Dig Dis Sci*, 55, 548-59.

13. Corless, C. L. 2014. Gastrointestinal stromal tumors: what do we know now? *Mod Pathol*, 27 Suppl 1, S1-16.
14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2019. Gastrointestinale Stromatumoren (GIST), Onkopedia Leitlinie [Online]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/gastrointestinale-stromatumoren-gist/@@guideline/html/index.html> [Zugriff am 06.12.2021].
15. National Comprehensive Cancer Network 2020. Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs) Version 1.2021 - October 30, 2020 [Online]. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gist.pdf [Zugriff am 08.12.2021].
16. Maleddu, A., Pantaleo, M. A., Nannini, M. & Biasco, G. 2011. The role of mutational analysis of KIT and PDGFRA in gastrointestinal stromal tumors in a clinical setting. *J Transl Med*, 9, 75.
17. Szucs, Z., Thway, K., Fisher, C., Bulusu, R., Constantinidou, A., Benson, C., van der Graaf, W. T. & Jones, R. L. 2017. Molecular subtypes of gastrointestinal stromal tumors and their prognostic and therapeutic implications. *Future Oncol*, 13, 93-107.
18. Ravegnini, G., Sammarini, G., Nannini, M., Pantaleo, M. A., Biasco, G., Hrelia, P. & Angelini, S. 2017. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): Facing cell death between autophagy and apoptosis. *Autophagy*, 13, 452-63.
19. Lasota, J., Dansonka-Mieszkowska, A., Sobin, L. H. & Miettinen, M. 2004. A great majority of GISTs with PDGFRA mutations represent gastric tumors of low or no malignant potential. *Lab Invest*, 84, 874-83.
20. Smith, B. D., Kaufman, M. D., Lu, W. P., Gupta, A., Leary, C. B., Wise, S. C., Rutkoski, T. J., Ahn, Y. M., Al-Ani, G., Bulfer, S. L., Caldwell, T. M., Chun, L., Ensinger, C. L., Hood, M. M., McKinley, A., Patt, W. C., Ruiz-Soto, R., Su, Y., Telikepalli, H., Town, A., Turner, B. A., Vogeti, L., Vogeti, S., Yates, K., Janku, F., Abdul Razak, A. R., Rosen, O., Heinrich, M. C. & Flynn, D. L. 2019. Ripretinib (DCC-2618) Is a Switch Control Kinase Inhibitor of a Broad Spectrum of Oncogenic and Drug-Resistant KIT and PDGFRA Variants. *Cancer Cell*, 35, 738-51 e9.
21. Smrke, A., Gennatas, S., Huang, P. & Jones, R. L. 2020. Avapritinib in the treatment of PDGFRA exon 18 mutated gastrointestinal stromal tumors. *Future Oncol*, 16, 1639-46.
22. Deciphera Pharmaceuticals, I. 2021. Discovery Platform [Online]. Verfügbar unter: <https://www.deciphera.com/discovery-platform> [Zugriff am 15.12.2021].
23. Zalberg, J. R. 2021. Ripretinib for the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor. *Therap Adv Gastroenterol*, 14, 17562848211008177.
24. Bauer, S., George, S., von Mehren, M. & Heinrich, M. C. 2021. Early and Next-Generation KIT/PDGFRA Kinase Inhibitors and the Future of Treatment for Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor. *Front Oncol*, 11, 672500.
25. Nemunaitis, J., Bauer, S., Blay, J. Y., Choucair, K., Gelderblom, H., George, S., Schoffski, P., Mehren, M. V., Zalberg, J., Achour, H., Ruiz-Soto, R. & Heinrich, M. C. 2020. Intrigue: Phase III study of ripretinib versus sunitinib in advanced gastrointestinal stromal tumor after imatinib. *Future Oncol*, 16, 4251-64.
26. Casali, P. G., Blay, J. Y., Abecassis, N., Bajpai, J., Bauer, S., Biagini, R., Bielack, S., Bonvalot, S., Boukovinas, I., Bovee, J., Boye, K., Brodowicz, T., Buonadonna, A., De Alava, E., Dei Tos, A. P., Del Muro, X. G., Dufresne, A., Eriksson, M., Fedenko, A., Ferraresi, V., Ferrari, A., Frezza, A. M., Gasperoni, S., Gelderblom, H., Gouin, F., Grignani, G., Haas, R., Hassan, A. B., Hindi, N., Hohenberger, P., Joensuu, H., Jones,

R. L., Jungels, C., Jutte, P., Kasper, B., Kawai, A., Kopeckova, K., Krakorova, D. A., Le Cesne, A., Le Grange, F., Legius, E., Leithner, A., Lopez-Pousa, A., Martin-Broto, J., Merimsky, O., Messiou, C., Miah, A. B., Mir, O., Montemurro, M., Morosi, C., Palmerini, E., Pantaleo, M. A., Piana, R., Piperno-Neumann, S., Reichardt, P., Rutkowski, P., Safwat, A. A., Sangalli, C., Sbaraglia, M., Scheipl, S., Schoffski, P., Sleijfer, S., Strauss, D., Strauss, S. J., Hall, K. S., Trama, A., Unk, M., van de Sande, M. A. J., van der Graaf, W. T. A., van Houdt, W. J., Frebourg, T., Gronchi, A., Stacchiotti, S., Esmo Guidelines Committee, E. & clinicalguidelines@esmo.org, G. E. a. 2021. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*.