

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Ripretinib (QINLOCK<sup>®</sup>)*

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

### **Modul 3 A**

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung**

Stand: 23.12.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	32
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	33
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....	34
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	43
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer .....	43
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	46
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	47
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	49
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	52
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen .....	53
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	54
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	54
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	55
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	55
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	67
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	68
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	68
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	73
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	73
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	73
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	74
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 .....	77

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation der GIST.....	15
Tabelle 3-2: Klinische Stadieneinteilung der GIST des Magens und des Dünndarms gemäß UICC.....	15
Tabelle 3-3: Überblick über Beurteilung des Therapieansprechens auf die Choi- und die mRECIST-Kriterien .....	16
Tabelle 3-4: Inzidenz GIST metastatisch und nicht resezierbar ab der Viertlinien-Therapie..	27
Tabelle 3-5: Prävalenzberechnung basierend auf der Studie INVICTUS.....	29
Tabelle 3-6: Prognose <sup>1</sup> (2021 – 2026) GIST metastatisch und nicht resezierbar ab der Viertlinien-Therapie .....	30
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	31
Tabelle 3-8: Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	32
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	32
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	44
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	45
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	46
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	50
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	51
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	51
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	52
Tabelle 3-18: Sicherheitsbedenken .....	69
Tabelle 3-19: Übersicht über laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten .....	69
Tabelle 3-20: Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken.....	70
Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	74

**Abbildungsverzeichnis**

**Seite**

Abbildung 3-1: KIT- und PDGFRA-Mutationen [20] ..... 13

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AMG	Arzneimittelgesetz
ATP	Adenosintriphosphat
AUC <sub>0-∞</sub>	Area under the curve extrapolated from time 0 to infinity (Fläche unter der Kurve extrapoliert vom Zeitpunkt 0 bis zur Unendlichkeit)
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein (Brustkrebs-Resistenzprotein)
BSC	Best Supportive Care (bestmögliche unterstützende Behandlung)
CD	Cluster of Differentiation („Unterscheidungsgruppen“)
CLcr	Creatinine clearance (Kreatinin-Clearance)
C <sub>max</sub>	Maximale Plasmakonzentration
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products (Ausschuss für Arzneimittel gegen seltene Krankheiten)
CR	Complete Response (vollständiges Ansprechen)
CT	Computertomographie
CuSCC	Cutaneous squamous cell carcinoma (kutanes Plattenepithelkarzinom)
CYP	Cytochrom P450
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30
EPAR	European Public Assessment Report (Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht)
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
FLT-3	FMS-like tyrosine kinase receptor 3 (FMS-ähnlicher Tyrosinkinase-Rezeptor 3)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HPF	High-power field (Hauptgesichtsfeld)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ICC	Interstitial Cells of Cajal (interstitielle Cajal-Zellen)
IU	International Unit (internationale Einheit)
KI	Konfidenzintervall
MAH	Marketing Authorization Holder (Zulassungsinhaber)
MATE-1	Multidrug And Toxin Protein 1
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
mRECIST	Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1-GIST-specific (modifizierte Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren Version 1.1 GIST-spezifisch)
MRT	Magnetresonanztomographie
MUGA	Multigated acquisition (quantitative Sequenzszintigraphie)
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (Nationales Krebsinstitut Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse)
PD	Progressive Disease (progrediente Erkrankung)
PDGF	Platelet Derived Growth Factor (Thrombozytenwachstumsfaktor)
PDGFRA	Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha (Thrombozytenwachstumsfaktor-Rezeptor Alpha)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
P-gp	P-Glykoprotein
PPES	Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom
PR	Partial Response (partiellles Ansprechen)
RMP	Risk Management Plan (Risikomanagementplan)
RTM	Region-to-muscle ratio (Region-zu-Muskel-Verhältnis)
SCF	Stem Cell Factor (Stammzellfaktor)
SD	Stable Disease (stabile Erkrankung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
SPF	Sun protection factor (Lichtschutzfaktor)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen
UICC	Union Internationale Contre le Cancer (Internationale Vereinigung gegen Krebs)
VEGF(R)	Vascular Endothelial Growth Factor (Receptor) (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor [Rezeptor])
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Ripretinib hat am 12.10.2017 eine Orphan Drug Designation von der Europäischen Kommission erhalten [1]. Der Status als Orphan Drug wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) am 07.10.2021 bestätigt [2]. Gemäß § 35a (1) S. 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V und Kapitel 5 § 12 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gilt der Zusatznutzen von Ripretinib durch die Zulassung als Orphan Drug damit als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nicht zu erbringen [3].

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 08.07.2021 (Vorgangsnummer 2021-B-136) stattgefunden [4]. Im Rahmen der Nutzenbewertung als Orphan Drug erfolgt keine Bestimmung einer zVT entsprechend den gesetzlichen Vorgaben.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Es wurden das SGB V, die VerfO des G-BA und die Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 08.07.2021 (Vorgangsnummer 2021-B-136) sowie die Orphan Drug Designation bzw. deren Bestätigung im Rahmen des Zulassungsverfahrens der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) als Quellen verwendet.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. European Medicines Agency (EMA) 2018. Public summary of opinion on orphan designation 1-[4-Bromo-5-[1-ethyl-7-(methylamino)-2-oxo-1,2-dihydro-1,6-naphthyridin-3-yl]-2-fluorophenyl]-3-phenylurea for the treatment of gastrointestinal stromal tumours.
2. European Medicines Agency (EMA) 2021. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation - Qinlock (Ripretinib) for the treatment of gastrointestinal stromal tumours. .
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-136.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### Einleitung

Gastrointestinale Stromatumore (GIST) gehören zu der Gruppe der nicht-epithelialen mesenchymalen Tumore und sind eine seltene Form von Sarkomen des Weichgewebes [1]. Trotz der Seltenheit sind GIST die häufigsten Sarkome des Verdauungstraktes und sind im Magen oder Dünndarm lokalisiert; können aber überall im Magen-Darm-Trakt auftreten [2]. Hauptsächlich werden GIST bei älteren Patienten jeglichen Geschlechts beobachtet. Für die altersstandardisierte Inzidenz nennt die aktuelle S3-Leitlinie 1,5 pro 100 000 bei Männern und 1,1 pro 100 000 bei Frauen [3].

Morphologisch können GIST in die folgenden Typen eingeteilt werden: Spindelzelltyp (70 %), Epitheloidtyp (20 %) und Mischtyp (10 %) [4]. Am häufigsten treten GIST im Magen (50 – 60 %) und Dünndarm (30 – 35 %) auf [5]. Da die Symptome und Anzeichen unspezifisch sind, vergeht häufig eine lange Zeit bis zur Diagnosestellung. Folglich weisen zum Zeitpunkt der Diagnose etwa 50 % der Patienten mit GIST ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium auf (fortgeschrittenes GIST) [6]. Von einem fortgeschrittenen GIST wird dann gesprochen, wenn eines der folgenden drei Charakteristika erfüllt wird:

- Die Erkrankung kann nicht mehr operativ behandelt werden oder
- die Erkrankung ist wiederkehrend oder
- der Krebs hat bereits gestreut (metastatisch) [7; 8].

Das Auftreten klinischer Anzeichen und Symptome steht im Zusammenhang mit der Tumormasse und/oder Blutungen. So erzeugen beispielsweise GIST von geringer Größe in der Regel keine Symptome. Wenn der Tumor jedoch an Größe zunimmt, treten im Allgemeinen gastrointestinale Blutungen aufgrund von Schleimhautulzerationen, Bauchschmerzen oder Obstruktion infolge von Masseneffekten auf [6; 9]. Wegen der Obstruktion wird die Passage von Nahrung durch den Magen oder Darm blockiert, wodurch starke Schmerzen und Erbrechen verursacht werden. Dies kann für den Patienten u. U. lebensbedrohlich verlaufen [10; 11].

Fast ein Drittel der GIST wird zufällig bei chirurgischen oder bildgebenden Verfahren sowie endoskopischen Screenings auf Magenkarzinome entdeckt; rektale GIST werden u. a. während Prostata- oder gynäkologischen Untersuchungen evident [12]. Das Wachstum der meisten GIST wird durch onkogene Mutationen in einer der folgenden zwei Rezeptor-Tyrosinkinasen angetrieben: KIT (auch: Cluster of Differentiation 117 [CD117]) oder PDGFRA (Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha). Die überwiegende Mehrheit der GIST verursachenden Mutationen liegt im *c-KIT* Gen [9; 12; 13].

### **Ätiologie und klinische Aspekte der Erkrankung**

Zum aktuellen Zeitpunkt sind keine Risikofaktoren für die Entwicklung von GIST bekannt [14]. Die GIST leiten sich von den gastrointestinalen „Schrittmacherzellen“ ab, den interstitiellen Cajal-Zellen (Interstitial Cells of Cajal, ICC), welche die Motilität im Magen und Darm beeinflussen [13; 14]. Eine unkontrollierte Proliferation von ICC führt zur Entwicklung von GIST [9].

Insgesamt liegen der Entstehung der GIST eine Vielzahl verschiedener genetischer Mutationen zu Grunde. Von zentraler Bedeutung für die Pathogenese von GIST sind zwei Mutationen: die des KIT- und die des PDGFRA-Gens. Die Mehrheit der GIST trägt aktivierende Mutationen im KIT (auch: 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) [2; 15].

Mutationen werden sowohl in kleineren symptomatisch noch unauffälligen als auch in größeren symptomatisch bereits auffälligen Tumoren nachgewiesen. KIT und PDGFRA sind beides Transmembranrezeptoren, die zur Familie der Typ-III-Tyrosinkinasen gehören, deren natürliche Liganden der Stammzellefaktor (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 Tyrosinkinase Domänen 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 [17]. 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 [18; 19]. Dies führt zu unkontrolliertem Zellwachstum und Zelltransformation, wodurch Tumorwachstum und Metastasierung angetrieben werden.

KIT-Mutationen betreffen am häufigsten Exon 11 (kodierend für die Juxtamembrandomäne). Außerdem sind Exon 9 (kodierend für die extrazelluläre Domäne), Exon 13 (kodierend für die ATP-Bindungsregion) und Exon 17 (kodierend für den Activation-Loop) von Mutationen betroffen. Mutationen im PDGFRA-Gen werden in Exon 12 (kodierend für die Juxtamembrandomäne), Exon 14 (kodierend für die ATP-Bindungsregion) und Exon 18 (kodierend für den Activation-Loop) nachgewiesen (Abbildung 3-1), wobei die der Mehrheit der Mutationen Exon 18 betreffen [20; 21].

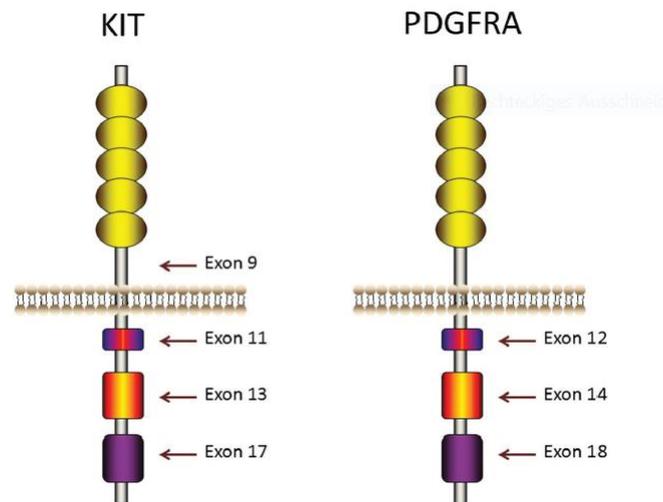


Abbildung 3-1: KIT- und PDGFRA-Mutationen [20]

### *Klinik der Erkrankung*

Die klinische Präsentation von GIST ist meist unspezifisch und bestimmt von Tumorlokalisation und dem Krankheitsstadium bzw. der gegebenenfalls bereits erfolgten Progression der Erkrankung. Darüber hinaus sind nur ~ 70 % der Patienten symptomatisch, während 15 – 30 % der GIST asymptomatisch verlaufen; ~ 10 % der Fälle werden erst im Rahmen einer Autopsie zufällig festgestellt [6; 17; 22-24]. Die meisten GIST treten im Magen (50 – 60 %) auf, gefolgt von Dünndarm (30 – 35 %) sowie Dickdarm und Rektum (5 %) [5]. Symptomatische Patienten stellen sich häufig mit vagen Abdominalschmerzen und/oder gastrointestinalen Blutungen vor. Durch gastrointestinale Blutungen kann wiederum eine Anämie hervorgerufen werden, was bei den Patienten symptomatisch als Fatigue wahrgenommen wird. Weitere Symptome sind Völlegefühl und Dyspepsie.

Wenn GIST an Größe zunehmen, können sie eine Stenose oder Obstruktion des Lumens verursachen oder sind als Abdominaltumor tastbar [14; 25; 26]. Infolge der Obstruktion werden Symptome wie starke Bauchschmerzen und Erbrechen verursacht [27]. Magen-GIST weisen häufig Hämatemesis (Erbrechen von Blut), Meläna (schwarze Verfärbung des Stuhls), Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen oder frühes Sättigungsgefühl auf. Zwölffingerdarm-GIST können Blutungen, ampulläre Obstruktion und Gelbsucht verursachen. Dünndarm-GIST zeigen sich oft mit Dünndarmblutung (Anämie verursachend), Bauchschmerzen und Darmverschluss.

Anämie im Zusammenhang mit Magen-Darm-Beschwerden kann die Lebensqualität des Patienten erheblich einschränken, zu Fatigue und sogar zu Hospitalisierung führen [28; 29]. Bei Dünndarm-GIST wird zwischen GIST des Jejunums (ca. 40 % der Dünndarm-GIST) und des Ileums (ca. 60 % der Dünndarm-GIST) unterschieden. Speiseröhren-GIST können neben unspezifischen Symptomen vor allem mit dem Auftreten von Dysphagie (Schluckstörung) assoziiert sein [9]. Kleine GIST (< 2 cm) verursachen in der Regel keine Symptome und werden zufällig bei der abdominellen Untersuchung, Endoskopie oder radiologischen Bildgebung entdeckt [25].

Insgesamt 20 – 60 % der Patienten zeigen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bereits eine Metastasierung, wobei die Leber hiervon am häufigsten betroffen ist [14; 30]. DeMatteo *et al.* berichteten beispielsweise, dass bei fast der Hälfte ihrer neudiagnostizierten Patienten (94 [47 %] von insgesamt 200 Patienten mit GIST) Metastasen gefunden wurden. Die Leber ist hierbei der häufigste Manifestationsort (65 %), gefolgt vom Peritoneum (21 %), während Lymphknoten-, Knochen- und Lungenmetastasen selten sind [31].

#### *Diagnose von GIST und Bewertung des Therapieansprechens*

Aufgrund des Fehlens einer typischen klinischen Manifestation und dem asymptomatischen Krankheitsverlauf kleinerer Tumore kann sich der Zeitpunkt der Erstdiagnose eines GIST deutlich verzögern. Bei Diagnosestellung ist die Mehrheit der Patienten mit GIST zwischen 40 und 80 Jahre alt, mit einem medianen Alter von 65 – 70 Jahren ohne eine eindeutige Geschlechtsdominanz [14; 17]. Die meisten GIST treten sporadisch auf, allerdings gibt es Berichte über Familien mit Keimbahnmutation des KIT-Gens und daraus resultierenden GIST [14; 32]. Darüber hinaus können erbliche Syndrome wie Neurofibromatose Typ I, Carney-Trias (Magen-GIST, Paragangliom und Lungenchondrom) und Carney-Dyade (Paragangliom, Magen-GIST) in sehr seltenen Fällen mit der Entwicklung von GIST assoziiert sein [13; 14; 17].

Positronen-Emissions-Tomographie (PET), Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) haben sich bei der Diagnose und Überwachung von GIST bewährt [26]. Mit allen drei bildgebenden Verfahren können Merkmale fortgeschrittener GIST dargestellt werden, die mit einer durchschnittlichen Größe von 15 cm im Vergleich zu 7 cm bei nicht metastasierten Tumoren tendenziell größer sind [26; 33]. Neben der Tumorgöße sind der Grad der Tumoranreicherung (Region-zu-Muskel-Verhältnis [region-to-muscle ratio, RTM]; [CT-Wert der Hounsfield-Einheit im Tumorparenchym]/[CT-Wert im M. erector spinae]), der Anteil der Nekrose innerhalb des Tumors und die Infiltration in benachbartes Gewebe weitere Merkmale fortgeschrittener GIST [34]. Hierbei ist die Bildgebung in Form der kontrastverstärkten CT das Verfahren der Wahl. Sie wird verwendet, um den Tumor zu charakterisieren, sein Ausmaß zu bewerten und das Vorhandensein oder Fehlen von Metastasen bei der ersten Untersuchung zum Zwecke des Stagings zu beurteilen.

Die Stadieneinteilung bei Diagnose wird mittels Tumor, Nodus, Metastasen (TNM)-Klassifikation basierend auf den Vorgaben der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale Contre le Cancer, UICC) vorgenommen. Hierbei erfolgt die Stadieneinteilung nach Schweregrad anhand der Beurteilung der Ausdehnung des Primärtumors (T = Primärtumor), des Befalls von Lymphknoten (N = Nodus = regionale Lymphknoten) und des Vorhandenseins von Fernmetastasen (M = Fernmetastasen). Die Stadieneinteilung ist zudem von der Mitoserate abhängig, da hohe Mitoseraten mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert werden [14]. Die Tabelle 3-1 fasst die TNM-Klassifikation zusammen. In Tabelle 3-2 wird die Stadieneinteilung der GIST des Magens und des Dünndarms nach UICC dargestellt. Die Kriterien für die Stadieneinteilung der GIST des Dünndarms können bei GIST des Ösophagus, Kolons, Rektums und Mesenteriums eingesetzt werden [14].

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation der GIST

Klassifikation	Tumor
<b>T</b> <b>T1</b> <b>T2</b> <b>T3</b> <b>T4</b>	<b>Primärtumor</b> Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung Tumor 2 – 5 cm in größter Ausdehnung Tumor > 5 cm aber ≤ 10 cm in größter Ausdehnung Tumor > 10 cm in größter Ausdehnung
<b>N</b> <b>Nx</b> <b>N0</b> <b>N1</b>	<b>Regionale Lymphknoten</b> Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden Keine regionären Lymphknotenmetastasen Regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>M</b> <b>M0</b> <b>M1</b>	<b>Fernmetastasen</b> Keine Fernmetastasen Fernmetastasen
GIST: gastrointestinaler Stromatumor; TNM: Tumor, Nodus, Metastasen Quelle: Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie [14], nach Wittekind, TNM 8. Auflage	

Tabelle 3-2: Klinische Stadieneinteilung der GIST des Magens und des Dünndarms gemäß UICC

GIST des Magens			GIST des Dünndarms		
Stadium	TNM	Mitoserate	Stadium	TNM	Mitoserate
I	T1, T2; N0, M0	niedrig	I	T1, T2; N0; M0	niedrig
Ib	T3; N0; M0	niedrig			
II	T1, T2; N0; M0	hoch	II	T3; N0; M0	niedrig
	T4; N0; M0	niedrig			
IIIa	T3; N0; M0	hoch	IIIa	T1; N0; M0	hoch

GIST des Magens			GIST des Dünndarms		
Stadium	TNM	Mitoserate	Stadium	TNM	Mitoserate
	---	---		T4; N0; M0	niedrig
IIIb	T4; N0; M0	hoch	IIIb	T2, T3, T4; N0; M0	hoch
IV	Jedes T; N1; M0	jede	IV	jedes T; N1; M0	jede
	Jedes T; jedes N; M1	jede		jedes T; jedes N; M1	jede
GIST: gastrointestinaler Stromatumor; UICC: Union Internationale Contre le Cancer (Internationale Vereinigung gegen Krebs) Quelle: Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie [14], nach Wittekind, TNM 8. Auflage					

Das Ansprechen auf die Therapie wird anhand der Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST) oder der Choi-Kriterien beurteilt (Tabelle 3-3) [14; 35]. Die von Choi *et al.* vorgeschlagenen CT-Ansprechkriterien verwenden sowohl die Tumordichte als auch die Tumorgöße, um das Ansprechen auf die Therapie zu beurteilen [36]. Die mRECIST-Kriterien bewerten das Ansprechen des Tumors auf die Behandlung auf Grundlage der Tumorgöße [37]. Neben den bildgebenden Verfahren kommt auch endoskopische bzw. endosonographische Diagnostik zum Einsatz [14].

Tabelle 3-3: Überblick über Beurteilung des Therapieansprechens auf die Choi- und die mRECIST-Kriterien

Ansprechen	Choi	mRECIST
CR	Verschwinden aller Läsionen Keine neuen Läsionen	Verschwinden aller Zielläsionen oder Lymphknoten < 10 mm im Kurzachsendurchmesser
PR	Abnahme der Tumorgöße $\geq 10\%$ oder Abnahme der Tumordichte $\geq 15\%$ im CT	30 % Abnahme der Summe des maximalen Durchmessers der Zielläsionen
SD	Erfüllt nicht die Kriterien für CR, PR oder PD	Weder PR noch PD trifft zu
PD	Zunahme der Tumorgöße $\geq 10\%$ ohne Abnahme der Tumordichte wie für PR gefordert	$\geq 20\%$ Zunahme der längsten Durchmesser der Zielläsionen
CR: Complete Response (vollständiges Ansprechen); CT: Computertomographie; mRECIST: Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; PD: Progressive Disease (progrediente Erkrankung); PR: Partial Response (partiell Ansprechen); SD: Stable Disease (stabile Erkrankung)		

### Prognose

Im Gegensatz zu anderen gastrointestinalen Malignomen ist der Verlauf von GIST allein aufgrund der Histopathologie schwer vorherzusagen. Als klinisch bedeutsame prognostische Faktoren haben sich Tumorgöße und Mitosezahl erwiesen: Tumore > 10 cm oder mit einer Mitosezahl von 5/mm<sup>2</sup> haben ein höheres Rezidiv- und Metastasierungsrisiko und sind mit einer schlechten Prognose assoziiert (ca. 30 % der GIST) [3; 14; 38]. Zusätzlich zu den allgemein akzeptierten Prognosefaktoren der Tumorgöße und der Mitosezahl konnten Mietinen und Lasota zeigen, dass die Tumorlokalisierung als ein weiterer Prognosefaktor in Frage kommt [39]. Ihre Ergebnisse zeigten, dass die Tumorlokalisierung das Risiko für ein Wiederauftreten und Fortschreiten der Krankheit beeinflussen kann. Inzwischen hat sich die Tumorlokalisierung neben den akzeptierten Prognosefaktoren der Tumorgöße und der Mitosezahl bewährt und wird im klinischen Alltag eingesetzt. So haben sich beispielsweise Dünndarm-GIST aggressiver als Magen-GIST gleicher Größe erwiesen [40-42]. Entgegen dieser allgemeinen Auffassung konnten jedoch Guller *et al.* in einer bevölkerungsbezogenen Studie mit mehr als 5 000 Patienten zeigen, dass sich das Gesamt- und das Krebs-spezifische Überleben zwischen Patienten mit Dünndarm-GIST und Magen-GIST statistisch nicht unterschieden [43]. Diese Diskrepanzen verdeutlichen, dass es notwendig ist, den Einfluss der Tumorlokalisierung auf die Prognose genauer zu untersuchen. Weitere negative prognostische Faktoren stellen außerdem persistierende Tumorrückstände innerhalb der chirurgischen Resektionsränder und Tumorruptur dar [38].

Vor der Zulassung von Imatinib hatten Patienten mit fortgeschrittenen GIST eine schlechte Prognose. Ein objektives Ansprechen auf eine konventionelle Chemotherapie wurde nur bei bis zu 5 % der Patienten beobachtet und die mediane Überlebenszeit betrug 10 – 20 Monate [44; 45]. Mit Imatinib wurde in Europa die erste Behandlung für fortgeschrittene GIST zugelassen [46]. Während mehr als 80 % der GIST-Patienten zu Beginn einen klinischen Nutzen durch Imatinib erfahren, entwickeln 50 % der Patienten innerhalb von 2 Jahren eine progrediente Erkrankung [47]. Durch das Auftreten von sekundären KIT-Mutationen wird eine Resistenz gegen Imatinib entwickelt. Sekundäre Resistenzen werden bei initial ansprechenden oder stabilen GIST beobachtet und treten im Median nach 18 – 24 Monaten auf [47]. Aufgrund der Entwicklung von sekundären Mutationen unter der Therapie mit Imatinib wurden weitere TKI mit unterschiedlichen Wirkmechanismen entwickelt und für die Anwendung bei fortgeschrittenen GIST zugelassen [48].

Die Entwicklung von Resistenzmutationen unter Therapie limitiert die therapeutische Wirksamkeit der TKI, die in der klinischen Praxis standardmäßig in der Zweit- und Drittlinien-Therapie eingesetzt werden und führen zu einer Resistenz gegenüber den Folgetherapien nach Versagen von Imatinib [49]. Die große Heterogenität bezüglich der auftretenden Mutationen ist einer der Hauptgründe für die Entstehung von Therapieresistenzen und stellt die größte Herausforderung bei der Behandlung von fortgeschrittenen GIST dar. Daher muss ein TKI nach Versagen der Zweit- und Drittlinien-Therapie in der Lage sein, ein breites Spektrum primärer und sekundärer Mutationen der KIT- und PDGFRA-Tyrosinkinasen zu hemmen.

## Therapie der GIST

Die prinzipielle Behandlungsstrategie für immunhistologisch bestätigte GIST ist wie folgt:

1. Bei resezierbaren GIST ohne Metastasierung ist die chirurgische Resektion die erste Wahl und
2. bei inoperablen, metastasierten oder rezidierten GIST (fortgeschrittene GIST) ist die Verabreichung von TKI als primäre Therapieoption zu sehen.

Konventionelle Chemo- und Strahlentherapie sind in der Regel wirkungslos [1; 31; 50; 51]. Da sich das vorliegende Anwendungsgebiet auf fortgeschrittene GIST beschränkt, wird nachfolgend die chirurgische Intervention lediglich der Vollständigkeit halber aufgeführt.

### *Chirurgische Intervention*

Die chirurgische Resektion ist der „Goldstandard“ für die Primärtherapie von GIST. Die Erstuntersuchung des Patienten sollte eine CT des Abdomens und des Beckens sowie eine Bildgebung des Brustkorbs (Röntgen, CT) umfassen. Eine Biopsie vor der Operation ist nicht zwingend erforderlich, außer wenn eine neoadjuvante Therapie oder differentialdiagnostisch auch Lymphome in Betracht gezogen werden müssen. Wenn eine Biopsie erforderlich ist, ist die transkutane Punktion zu unterlassen, um das Risiko einer Tumorzellverschleppung zu verringern [52]. Das primäre Ziel der Operation ist die vollständige Tumorsektion [4; 52]. Bei Tumoren mit einer Größe von weniger als 10 cm, die auf den Magen oder Dünndarm beschränkt sind, ist die Morbidität typischerweise gering. Die Resektion kann in der Regel durch eine Keilresektion des Magens oder einer Segmentresektion des Dünndarms erfolgen. Die lymphatische Metastasierung ist für GIST untypisch, weshalb in aller Regel auf eine Lymphadenektomie verzichtet werden kann, es sei denn, lokoregionäre Lymphknoten sind vergrößert. Wenn eine Adhärenz zu benachbarten Organen festgestellt wird, wird eine En-bloc-Resektion bevorzugt [14; 53]. Hierbei wird das erkrankte Gewebe zusammen mit befallenen Nachbargewebe „im Ganzen“ entfernt. Bei 85 % der Patienten mit primärer lokalisierter Erkrankung ist eine vollständige Resektion möglich. Historisch gesehen entwickeln jedoch mindestens 50 % der Patienten ein Tumorrezidiv und die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt etwa 50 % [31; 53; 54]. Ein Lokalrezidiv ist aufgrund von peritonealen Infiltrationen in der Regel einer vollständigen Resektion nicht zugänglich und daher sind die Ergebnisse einer erneuten Operation bei wiederkehrender Erkrankung im Allgemeinen schlecht und mit einem hohem Rezidivrisiko verbunden [4; 38].

### *Bisher verfügbare medikamentöse Optionen*

Da GIST nicht auf konventionelle zytotoxische Chemotherapien oder Radiotherapie ansprechen, war vor der Verfügbarkeit von TKI eine vollständige Resektion die einzige Möglichkeit für ein langfristiges Überleben bzw. eine Heilung [1; 31; 50; 51]. Bei mehr als der Hälfte aller Patienten mit GIST treten jedoch Rezidive auf [49]. Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten (fortgeschrittenen) GIST haben ein medianes Überleben von 10 – 20 Monaten [45]. Mit der Entwicklung und Anwendung des TKI Imatinib und vergleichbaren Wirkstoffen konnte das Überleben bei Patienten mit fortgeschrittenen GIST verlängert und die Lebensqualität verbessert werden [21].

#### Imatinib (Glivec®)

Die Einführung von Imatinib hat die Behandlung von GIST dramatisch verbessert. Es hat das rezidivfreie Überleben nach einer Operation sowie das Gesamtüberleben bei metastasierten oder nicht resezierbaren GIST-Fällen verlängert [55]. Das mediane progressionsfreie Überleben (Progression-Free Survival, PFS) in der Erstlinie beträgt 18,9 Monate [56]. Imatinib ist zugelassen seit dem 07.11.2001 mit der Indikation „Behandlung c-Kit-(CD117)-positiver nicht resezierbarer und/oder metastasierter maligner gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) bei Erwachsenen“ sowie „Adjuvante Behandlung Erwachsener mit signifikantem Risiko eines Rezidivs nach Resektion c-Kit-(CD117)-positiver GIST. Patienten mit einem niedrigen oder sehr niedrigen Rezidivrisiko sollten keine adjuvante Behandlung erhalten.“ [46]. Imatinib hemmt mehrere Tyrosinkinase-Rezeptoren mit variabler Affinität, darunter KIT, den leukämiespezifischen chimären BCR-ABL und PDGFR [57].

Imatinib wird standardmäßig als die Therapie der ersten Wahl bei nicht resezierbaren, rezidivierten oder metastasierten Erkrankungen eingesetzt [55]. Die Behandlung mit Imatinib sollte bis zu einer signifikanten Toxizität oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung fortgesetzt werden [58; 59]. Imatinib wird üblicherweise in einer Standarddosierung von 400 mg täglich eingesetzt. KIT-Exon 11-Mutationen sind mit einem besseren Ansprechen auf Imatinib assoziiert, während KIT-Exon 9-Mutationen weniger sensitiv sind und möglicherweise eine höhere Dosis von 800 mg täglich erfordern, um ähnliche therapeutische Ergebnisse zu erzielen [60]. Andere KIT-Mutationen sowie PDGFRA-Mutationen sprechen nicht oder nur sehr geringfügig auf Imatinib an [35; 47]. Als häufige Nebenwirkung treten leichte Übelkeit, Muskelkrämpfe und Hautrötung auf [46]. In den meisten Fällen entwickeln GIST aufgrund des Auftretens von sekundären KIT-Mutationen schließlich eine Resistenz gegen Imatinib. Sekundäre Resistenzen werden bei initial ansprechenden oder stabilen GIST beobachtet und entwickeln sich im Median nach 18 – 24 Monaten. Der häufigste identifizierte Mechanismus ist das Auftreten sekundärer KIT-Mutationen in den Exons 13, 14 oder 17. Sekundärmutationen wurden in 40 – 80 % der Tumorbiopsien von Patienten identifiziert, die unter Imatinib progredient sind und treten häufiger bei Patienten mit einer primären KIT-Exon 11-Mutation auf [61-65].

### Sunitinib (Sutent®)

Sunitinib wird standardmäßig für die Zweitlinien-Therapie von gegenüber Imatinib resistenten oder intoleranten Patienten eingesetzt, basierend auf einer multizentrischen Phase 3 Studie, die eine signifikante Verlängerung der medianen Zeit bis zur Progression im Vergleich zu Placebo zeigte [66]. Das mediane PFS unter Sunitinib in der Zweitlinien-Therapie belief sich auf 5,3 Monate [67]. Sunitinib ist seit dem 19.07.2006 mit der Indikation „Sutent wird bei Erwachsenen zur Behandlung nicht resezierbarer und/oder metastasierter maligner gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) eingesetzt, wenn eine Behandlung mit Imatinib wegen Resistenz oder Unverträglichkeit fehlgeschlagen ist.“ zugelassen [67]. Bei Sunitinib handelt es sich um ein oral wirksamen TKI mit Aktivität gegen KIT, PDGFRA, den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptor (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor, VEGFR), RET und FMS-ähnlichen Tyrosinkinase-Rezeptor 3 (FMS-like tyrosine kinase receptor 3, FLT-3) [47]. Sunitinib bindet an die inaktive Konformation der ATP-Bindetasche und blockiert die Autoaktivierung der Rezeptor-Tyrosinkinase [68]. Es zeigt eine höhere Aktivität gegenüber Exon 9-Mutationen als Imatinib, aber ist weniger wirksam gegen Exon 11-Mutationen. Außerdem sind KIT-Mutationen, welche die ATP-Bindungstasche (Exon 13 und 14) betreffen, bezüglich sekundärer Resistenz sensitiver gegenüber Sunitinib als solche, welche die Activation-Loop-Domäne (Exon 17 und 18) betreffen [69]. Zu den häufigsten, den Patienten stark im Alltag mit der Erkrankung belastenden Nebenwirkungen gehören Beeinträchtigung des Geschmackssinns, Hypertonie, gastrointestinale Störungen (z. B. Übelkeit, Stomatitis und Dyspepsie), Verfärbung der Haut und palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom (PPES). Nierenversagen, Herzinsuffizienz, Lungenembolie, gastrointestinale Perforation und Hämorrhagie werden als die schwersten Nebenwirkungen genannt, die tödlich verlaufen können [67].

### Regorafenib (Stivarga®)

Regorafenib ist ein TKI, der eine Aktivität gegenüber mehreren an der Onkogenese beteiligten Kinasen (KIT, PDGFRA, RET, RAF1 und BRAF) zeigt. Es wird zur Drittlinien-Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenen GIST eingesetzt basierend auf der randomisierten Phase 3 Studie, die eine signifikante Verbesserung des medianen PFS im Vergleich zu Placebo zeigte (4,8 Monate vs. 0,9 Monate) [56; 70; 71]. Regorafenib ist zugelassen seit dem 26.08.2013 mit der Indikation „Monotherapie zur Behandlung nicht resezierbarer oder metastasierter gastrointestinaler Stromatumore (GIST), die unter einer früheren Behandlung mit Imatinib und Sunitinib progredient waren oder diese nicht vertragen haben.“ [72]. Regorafenib zeigte Wirksamkeit bei Patienten mit KIT-Exon 11- und Exon 17-Mutation [73]. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Schmerzen, verminderter Appetit und verminderte Nahrungsaufnahme, Hypertonie, Infektionen und im Speziellen das stark den Alltag der Patienten beeinträchtigende PPES. Zu den schwerwiegendsten Nebenwirkungen sind schwere Leberschäden, Hämorrhagie, Magen-Darmperforation und Infektion genannt [72]. Aktuell ist Regorafenib in Deutschland nicht verfügbar, da der pharmazeutische Unternehmer Regorafenib am 29.04.2016 vom deutschen Markt genommen hat. Zurzeit ist Regorafenib für GIST-Patienten nur als Import gemäß § 73 Arzneimittelgesetz (AMG) und damit per Einzelfallantrag erhältlich.

### Avapritinib (Ayvakyt®)

Avapritinib ist ein Inhibitor der mutierten Kinasen des KIT- und PDGFRA-Activation-Loop. Es bindet an die aktive Konformation der Kinase und hemmt PDGFRA D842V- und die strukturell homologe KIT D816V-Mutante [74]. Es ist bisher der einzige TKI, der sich gegen diesen Mutationstyp richtet [3]. Avapritinib ist seit dem 24.09.2020 mit der Indikation „Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen, indiziert.“ zugelassen [75]. Trotz des ausgeprägten klinischen Ansprechens wurden bereits sekundäre Mutationen identifiziert, die zu einer Resistenz gegenüber Avapritinib führen. Patienten, deren Krankheit unter Avapritinib fortschritt, wiesen sekundäre Resistenzmutationen innerhalb der PDGFRA-Exons 13, 14 und 15 auf [76]. Als häufigste Nebenwirkungen werden vor allem Übelkeit, Anämie, periorbitale Ödeme, Gedächtnisstörungen und Gesichtssödeme genannt [75].

### *Zusammenfassung*

Der etablierte Behandlungsalgorithmus für fortgeschrittene GIST ist der Einsatz von Imatinib zur Erstlinien-Therapie, Sunitinib zur Zweitlinien-Therapie und Regorafenib zur Drittlinien-Therapie. Bisher gab es keine tumorspezifische Behandlungsoption für die Viertlinien-Therapie des GIST. Diese wird durch die Einführung von Ripretinib zur Verfügung gestellt [7]. Somit stellt Ripretinib als Switch-Control-TKI eine relevante neue Therapieoption für Patienten mit behandlungsbedingten Resistenzen aufgrund von Sekundärmutationen ab der Viertlinie dar.

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Zielpopulation von Ripretinib umfasst gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet alle erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben. Die Patienten der Zielpopulation sind dementsprechend mit den bereits zugelassenen TKI austherapiert. Sobald Patienten eine Resistenz gegen diese bereits zugelassenen Therapien entwickeln oder diese aufgrund von Toxizität abgesetzt werden müssen, sind experimentelle Wirkstoffe bis zur Einführung von Ripretinib die einzige verbleibende Option nach Versagen der Therapie der Drittlinie gewesen. Patienten der Viertlinie sind somit stark vorbehandelt und profitieren nicht mehr von den bisher auf dem Markt befindlichen TKI der Therapielinien eins bis drei.

Mit Ripretinib steht der Zielpopulation ein neuartiger Switch-Control-TKI zur Verfügung, der den KIT- und PDGFRA-Kinase-Signalweg durch einen einzigartigen dualen Wirkmechanismus erfolgreich hemmt. So ist Ripretinib bereits vor der Zulassung in Europa in der Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) 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 [7].

Da das vorliegende Anwendungsgebiet keinen weiteren Einschränkungen unterliegt und kein weiteres Arzneimittel für das Anwendungsgebiet zugelassen ist, werden alle erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen GIST ab der Viertlinie als Zielpopulation angesehen.

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

#### *Medizinischer Bedarf und die Rolle von Ripretinib (QINLOCK®) in der Behandlung der fortgeschrittenen GIST*

Bei Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die u. a. inoperabel oder metastasiert sind, ist Imatinib die Standard-Erstlinien-Therapie. Im Falle einer bestätigten Progression oder seltenen Unverträglichkeit unter Imatinib steht Sunitinib als sich anschließende Zweitlinien-Therapie zur Verfügung. Regorafenib stellt die Drittlinien-Therapie für Patienten dar, deren GIST unter Imatinib und Sunitinib progredient sind [3; 7].

Die Einführung von Imatinib und damit der TKI-Therapie hat bei Patienten mit fortgeschrittenen GIST zu einem Anstieg des medianen Gesamtüberlebens von weniger als einem Jahr vor 2001 auf derzeit ca. 7 Jahre geführt [77]. Trotz dieser deutlichen Verbesserung im medianen Gesamtüberleben unter einer Therapie mit Imatinib sowie einer guten Lebensqualität, berichtet die Mehrheit der Patienten von erheblichen Ängsten vor der Progression des GIST. Dies kann zu erheblichen psychischen Belastungen, funktionellen Beeinträchtigungen und Schwierigkeiten bei der Planung für die Zukunft führen [78]. Eine qualitative Studie berichtete, dass Patienten mit metastasiertem GIST fünf Stadien des Krankheitsmanagements erleben: (1) Krise, (2) Hoffnung, (3) Anpassung, (4) „neue Normalität“ und (5) Unsicherheit [79]. Da die Tumore in vielen Fällen Resistenzen entwickeln aufgrund von sekundären Mutationen, sind die Sorgen der Patienten nachvollziehbar [80].

Wenn Imatinib infolge von Progression oder seltenen Unverträglichkeiten abgesetzt wird, empfinden die Patienten die Erkrankung häufig als vorherrschender aufgrund der unerwünschten Ereignisse der Zweit- und Drittlinien-Therapien mit Sunitinib und Regorafenib. Sunitinib und Regorafenib haben ein weniger günstiges Sicherheitsprofil als Imatinib [81]. Sunitinib wird mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen in Mund und Rachen in Verbindung gebracht; als besonders belastend werden Mukositis und Stomatitis empfunden [67; 82]. Das PPES tritt bei Regorafenib tendenziell früher auf als bei Sunitinib und ist im Allgemeinen

schwerwiegender ausgeprägt [83]. Dieses Syndrom ist für Patienten sehr belastend, da es sie darin beeinträchtigt, alltägliche Aktivitäten auszuführen [71].

Eichler *et al.* konnten zeigen, dass Patienten, die mehrere Therapielinien durchlaufen haben, stärkere Beeinträchtigungen in allen Funktionsskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30 (EORTC-QLQ-C30) aufweisen. Außerdem wurde eine höhere Symptombelastung in einer Vielzahl von Domänen (EORTC item library) beobachtet, insbesondere Fatigue, Mundschmerzen, Hautausschlag, brennende Augen und Kopfschmerzen. Die wahrscheinlichste Ursache hierfür sind die negativen Auswirkungen der spezifischen Arzneimittel, die in späteren Behandlungslinien verabreicht werden [84]. Wenn die Erkrankung trotz TKI-Therapie fortschreitet, führt ein Absetzen der TKI-Behandlung zu einem Wiederaufflammen der Erkrankung (Flare) und einer schnellen Verschlechterung des Gesundheitszustand des Patienten und schließlich zum Tod [3].

Nach dem Versagen der Behandlung mit Imatinib, Sunitinib und Regorafenib wurde vor der Einführung von Ripretinib der Einschluss der Patienten in eine klinische Studie empfohlen. Wenn dies für den Patienten keine Option darstellt, ist eine weitere Behandlung mit einem TKI angezeigt, um ein Flare des Tumors nach Absetzen der TKI zu vermeiden. Es gibt nur begrenzte Daten zu dieser sogenannten Rechallenge, welche zeigen, dass eine erneute Exposition mit vorherigen fehlgeschlagenen Behandlungsoptionen eine geringe klinische Wirksamkeit für den Patienten bringen kann [3]. Eine koreanische, randomisierte, placebokontrollierte Single-Center-Studie („RIGHT-Studie“) hat gezeigt, dass ein Rechallenge mit Imatinib bei einigen Patienten zu einem medianen PFS von 1,8 Monaten geführt hat, im Vergleich zu Placebo mit einem medianen PFS von 0,9 Monaten [3; 85].

Im Fall eines Imatinib-nicht-sensitiven Genotyps (KIT/PDGFRA-Wildtyp oder PDGFRA D842V-Mutation) sollten Patienten „Best Supportive Care“ (BSC) erhalten oder in eine klinische Studie eingeschlossen werden. Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie wird Avapritinib als Option im Fall einer PDGFRA D842V-Mutation empfohlen [3]. Für Patienten der Viertlinien-Therapie stellt Avapritinib jedoch keine Therapieoption dar, da Avapritinib nur gegen eine sehr spezielle Mutation gerichtet ist.

Das Auftreten von Sekundärmutationen, die zu Resistenzen gegenüber der bestehenden Therapie führen, ist der limitierende Faktor der derzeitigen TKI-Therapie [80]. Nach der Behandlung mit Imatinib, Sunitinib und/oder Regorafenib können sekundäre Resistenzmutationen in den KIT-Exons 13, 14, 17 und 18 gefunden werden. Da die meisten Patienten, die mit TKI behandelt werden, metastasierte GIST haben, können verschiedene Tumorlokalisationen mehrere voneinander unabhängige resistente Mutationen aufweisen [49]. Folglich ist ein Wirkstoff, der in der Lage ist, ein breites Spektrum an Mutationen zu inhibieren für die Krankheitskontrolle bei GIST erforderlich. Die Entwicklung von Sekundärmutationen, welche zu einer Resistenz gegenüber der Therapie führen, limitiert die therapeutische Wirksamkeit der hier genannten TKI [3].

Ripretinib ist ein neuartiger, oraler Switch-Control-TKI, der speziell entwickelt wurde, um sowohl den KIT- als auch den PDGFRA-Kinase-Signalweg durch einen einzigartigen dualen

Wirkmechanismus zu hemmen. Ripretinib stabilisiert die Kinasen in einer inaktiven Konformation und unterbindet somit die nachgeschalteten („downstream“) Signalwege und die damit einhergehende Zellproliferation [48; 80]. Ripretinib ist seit dem 18.11.2021 mit der Indikation „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.“ zugelassen [86]. Ripretinib ist die erste Therapie, die speziell für die Behandlung von GIST ab der Viertlinie zugelassen wurde, einem klinischen Anwendungsgebiet mit ungedecktem medizinischem Bedarf aufgrund der schlechten Prognose von Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung.

Ripretinib hemmt ein breites Spektrum primärer und sekundärer Mutationen, die zu einer Resistenz gegen die bisher zugelassenen zielgerichteten Therapien führen, indem der Wirkstoff sowohl die Kinase-Switch-Pocket als auch den Activation-Loop inhibiert. 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 blockiert wird [80; 87; 88]. Dieser innovative und einzigartige duale Wirkmechanismus und das damit einhergehende breite Wirksamkeitsspektrum machen Ripretinib bei behandlungsresistenten GIST ab der Viertlinie zur Therapie der Wahl.

Die Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie INVICTUS haben die Vorteile von Ripretinib + BSC als Therapieoption für Patienten mit GIST, deren Erkrankung nach Behandlung mit drei oder mehr TKIs, einschließlich Imatinib, fortgeschritten ist, eindeutig gezeigt [48]. Bereits mit dem ersten Datenschnitt (31.05.2019) der INVICTUS-Studie konnte ein signifikanter Vorteil für Ripretinib + BSC vs. Placebo + BSC zum Gesamtüberleben gezeigt werden. Das mediane Gesamtüberleben betrug 65,571 Wochen für Patienten mit Ripretinib + BSC bzw. 28,571 Wochen für den Placebo + BSC-Arm mit einer Hazard Ratio von 0,357 ([95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,210; 0,620],  $p = 0,0003$ ). Der zweite Datenschnitt (10.08.2020) bestätigt den signifikanten Vorteil des Ripretinib + BSC-Arms zum Gesamtüberleben mit einem medianen Gesamtüberleben von 79,143 Wochen für Patienten mit Ripretinib + BSC bzw. 27,429 Wochen für den Placebo + BSC-Arm mit einer Hazard Ratio von 0,423 ([95 %-KI: 0,270; 0,670],  $p = 0,0002$ ). Somit besteht eine Differenz von fast einem Jahr basierend auf den medianen Überlebenszeiten [89]. Darüber hinaus ist Ripretinib sicher und gut verträglich, was von besonderer Bedeutung für Patienten der Viertlinie ist, die bereits unter der Zweit- und Drittlinien-Therapie mit stark belastenden Nebenwirkungen konfrontiert wurden. Folglich erspart das gut verträgliche Sicherheitsprofil den stark vortherapierten Patienten der Viertlinie eine zusätzliche Symptomlast. Dies spiegelt sich auch in der Aufrechterhaltung der Lebensqualität der Patienten unter Einnahme von Ripretinib + BSC wider (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3).

Die Bedeutung von Ripretinib für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen GIST zeigt sich auch in der Erteilung einer Orphan Designation und deren Bestätigung am 13.10.2021

durch die EMA [90]. Der Status wird nur für Arzneimittel erteilt, die ein seltenes Leiden adressieren. Dieses muss entweder lebensbedrohlich sein oder eine chronische Invalidität verursachen. Das Arzneimittel muss dabei einen bestehenden medizinischen Bedarf decken oder gegenüber bestehenden Therapien für die Patienten von entscheidendem Nutzen sein. Da bereits weitere Therapien für die Behandlung von fortgeschrittenem GIST zugelassen sind, war es für den Aufrechterhalt der Orphan Designation außerdem von entscheidender Bedeutung, dass Ripretinib einen signifikanten Nutzen für die Therapie ab der Viertlinie darstellt, welcher gemäß COMP auf Basis der klinischen Daten gegeben ist.

### *Zusammenfassung*

Bei GIST im fortgeschrittenen Stadium handelt es sich um eine sehr seltene, schwerwiegende und lebensbedrohliche Erkrankung, die aufgrund der Symptome und des Einflusses auf die Lebensqualität mit großen Einschränkungen für die Patienten verbunden ist. Für Patienten mit fortgeschrittenem GIST, die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben, standen vor der Zulassung von Ripretinib keine zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung. Deshalb waren die Patienten nach Progression unter der Drittlinien-Therapie mit einer sehr belastenden End-of-Life Situation konfrontiert. Aufgrund der bisher fehlenden wirksamen Therapieoptionen blieb der hohe therapeutische Bedarf bis zum jetzigen Zeitpunkt ungedeckt. Mit Ripretinib steht diesen Patienten erstmalig eine zugelassene medikamentöse Behandlungsoption bei fortgeschrittenen GIST ab der Viertlinie zur Verfügung, die eine erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt hat. Ripretinib ist ein neuartiger Wirkstoff, welcher derzeit als weltweit einzig zugelassener Switch-Control-TKI bei Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben, eingesetzt werden kann. Durch die Etablierung von Ripretinib im deutschen Versorgungskontext ist eine relevante Verbesserung der Therapieoptionen für GIST-Patienten ab der Viertlinien-Therapie zu erwarten.

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Es liegen für die seltene Erkrankung GIST nur begrenzt Daten zur Inzidenz vor, da sie kein Bestandteil der Standardauswertungen der nationalen Krebsregister ist. Für die hier

bewertungsrelevante Population der erwachsenen GIST-Patienten, die zuvor bereits mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, behandelt wurden (ab der Viertlinie), liegen öffentlich keine belastbaren Daten vor. Für die Prävalenz sind ebenfalls keine validen Angaben verfügbar.

Für die initiale Schätzung der Inzidenz wurde daher nach einer orientierenden Handsuche auf die offizielle S3-Leitlinie „Adulte Weichgewebesarkome“ und die darin als Referenz für die Inzidenz von GIST in Deutschland genannte Publikation von Rensing *et al.* zurückgegriffen, welche auch bereits in der Nutzenbewertung und dem damit zusammenhängenden G-BA Beschluss zu Avapritinib als relevante Quelle für die Inzidenz in Deutschland Verwendung gefunden hat [3; 91; 92]. Aus der S3-Leitlinie und der genannten Publikation lässt sich eine Schätzung der altersstandardisierten Inzidenz von 1,5 pro 100 000 für Männer und von 1,1 pro 100 000 für Frauen basierend auf einer spezifischen Analyse der deutschlandweiten Krebsregisterdaten für das Diagnosejahr 2013 entnehmen. Neben der bereits im Rahmen der berichteten Inzidenz erfolgten Berücksichtigung von Alter und Geschlecht sind keine weiteren demographischen oder krankheitsspezifischen Faktoren bekannt, welche separate Angaben für bestimmte Patientengruppen notwendig machen würden. Ergänzend zur S3-Leitlinie finden sich auch in der Onkopedia-Leitlinie „Gastrointestinale Stromatumore (GIST)“ weitere Angaben zur Inzidenz [14]: Es wird eine altersbereinigte Steigerung der Inzidenzrate von 6,8 % (Männer) bzw. 7,9 % (Frauen) innerhalb der letzten 10 Jahre (d. h. seit 2009) angegeben. Diese Steigerung ist gemäß den Autoren mit einer starken Unsicherheit behaftet, da unklar bleibt, welcher Anteil des Anstiegs auf Änderungen der Klassifizierung und Kodierung zurückzuführen ist. Es wird daher auf eine Anpassung der Inzidenzrate für die Herleitung der Inzidenz in diesem Abschnitt verzichtet. Da unabhängig von dieser Unsicherheit jedoch von einer Steigerung aufgrund der Alterung der Bevölkerung auszugehen ist, könnten die für die Inzidenz hergeleiteten Angaben unterschätzt sein.

Für die Berechnung der Prävalenz liegen ebenfalls keine belastbaren Quellen vor, daher wurde hierzu auf die Überlebensrate von zwei Datenschnitten des Placebo-Arms der für diese Nutzenbewertung relevanten Studie INVICTUS zurückgegriffen. Die Verwendung der Überlebensrate ist mit gewissen Limitationen behaftet (z. B. Erhebung in einem Studienpatientenkollektiv, Verwendung unveröffentlicher Daten), stellt jedoch aus Sicht von Deciphera in Ermangelung belastbarer Quellen die bestmögliche Annäherung zur Berechnung der Prävalenz dar.

Die Berechnung der Prävalenz und Inzidenz erfolgte mit Microsoft Excel. Für die einzelnen Rechenschritte wurden nicht gerundete Zahlen verwendet [93].

**Inzidenz GIST**

Tabelle 3-4: Inzidenz GIST metastatisch und nicht resezierbar ab der Viertlinien-Therapie

Parameter <sup>1</sup>	Anzahl (n)	Anteil (%)
Inzidenz GIST männlich <sup>2</sup> [3; 91]	616	0,00150 %
Inzidenz GIST weiblich <sup>2</sup> [3; 91]	465	0,00110 %
Inzidenz GIST gesamt	1 081	---
Inzidenz GIST metastatisch und nicht resezierbar [94-96]	448	41,45 %
Inzidenz GIST metastatisch und nicht resezierbar: Erstlinie behandelt [3; 7; 14]	448	100 %
Inzidenz GIST metastatisch und nicht resezierbar: Zweitlinie behandelt [47; 97]	252	56,3 %
Inzidenz GIST metastatisch und nicht resezierbar: Dritt- und Viertlinie behandelt Aufgrund des in klinischen Studien beobachteten geringen progressionsfreien Überlebens unter der Zweitlinientherapie Sunitinib und der Drittlinientherapie Regorafenib wird davon ausgegangen, dass prinzipiell die Mehrzahl der Patienten mit einer Progression nach der Zweit- und Drittlinie in der Viertlinie behandelt werden [66; 70]. Da keine belastbaren Daten zu den Anteilen der Patienten, die in der Zweit- und Drittlinie versterben oder sich für eine palliative Behandlung entscheiden, vorliegen, kann eine weitere Anteilsberechnung nicht ohne größere Limitationen durchgeführt werden. Daher wird an dieser Stelle darauf verzichtet, allerdings im Text dazu weiter ausgeführt.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Inzidenz GIST metastatisch und nicht resezierbar: Anzahl der Viertlinien-Patienten auf Basis der berechneten Zweitlinien-Patientenpopulation $\geq 18$ Jahre [98]	212 <sup>3</sup>	84 %
GIST: gastrointestinaler Stromatumor <sup>1</sup> Ausgangsbasis für die Berechnungen ist der vorausberechnete Bevölkerungsstand gemäß Statistischem Bundesamt [99]. <sup>2</sup> Grundlage der Anteile der Verteilung der Bevölkerung auf die Geschlechter männlich (49,3 %) bzw. weiblich (50,7 %) sind die entsprechenden Angaben des Statistischen Bundesamtes [100]. <sup>3</sup> Die Anzahl an inzidenten Patienten stellt für die Viertlinien-Therapie eine Überschätzung dar, da diese auf dem Anteil der Zweitlinien-geeigneten Patienten beruht.		

Der S3-Leitlinie und der auch bereits im Rahmen des G-BA Beschlusses zu Avapritinib berücksichtigten Publikation von Rensing *et al.* lässt sich eine Schätzung der altersstandardisierten Inzidenz von 1,5 pro 100 000 für Männer und von 1,1 pro 100 000 für Frauen basierend auf einer spezifischen Analyse der deutschlandweiten Krebsregisterdaten für das Diagnosejahr 2013 entnehmen [3; 91; 92]. Unter Berücksichtigung der Anteile der Verteilung der Bevölkerung auf die Geschlechter männlich (49,3 %) bzw. weiblich (50,7 %) ergeben sich 616 männliche und 465 weibliche inzidente GIST-Patienten und somit 1 081 GIST-Patienten insgesamt [100].

Da es sich bei dieser Inzidenz um GIST als Krankheitsentität handelt und Ripretinib aber über eine spezifische Zulassung für Patienten mit fortgeschrittenem GIST (Definition siehe Abschnitt 3.2.1; Patienten mit metastasiertem und nicht resezierbarem GIST) ab der Viertlinien-Therapie verfügt, muss die Inzidenz entsprechend angepasst werden, um diese Patientenpopulation zu reflektieren. Zu diesem Zweck wurde zunächst auf die bereits im Rahmen der Nutzenbewertung von Avapritinib verwendeten und im G-BA Beschluss berücksichtigten Anteile zur Berechnung des Anteils der inzidenten Patienten mit fortgeschrittenem GIST zurückgegriffen [92; 101]: Für metastasierte GIST bei Diagnose liegt aus der Literatur eine Spanne von 8,4 bis 30,9 % vor [94; 95]; für die weiteren Berechnungen wird der Mittelwert dieser Spanne verwendet (19,65 %). Für den Anteil an Patienten mit nicht resezierbaren (bei Avapritinib als „inoperabel“ bezeichnet) GIST liegen Daten eines italienischen Krebsregisters vor, welche einen Anteil von 21,8 % ausweisen [96]. Insgesamt beträgt der Anteil an inzidenten Patienten mit fortgeschrittenem GIST somit 41,45 %. Von den 1 081 inzidenten Patienten sind dementsprechend 448 Patienten als Patienten mit fortgeschrittenem GIST einzustufen.

Es wird davon ausgegangen, dass alle inzidenten Patienten mit fortgeschrittenem GIST auch eine Erstlinien-Behandlung mit Kinaseinhibitoren erhalten, so dass in diesem Schritt keine Berücksichtigung spezifischer Anteile erfolgt [3; 7; 14]. Basierend auf der pivotalen Phase 2 Studie für Imatinib sprechen auf eine Erstlinien-Behandlung zunächst 83,7 % der Patienten auf die Therapie an (definiert als vollständiges oder partielles Ansprechen oder Stabilisierung der Erkrankung), von diesen erleiden jedoch 50 % innerhalb der ersten 2 Jahre eine Progression; somit stehen insgesamt 56,3 % der Patienten für eine Zweitlinien-Behandlung zur Verfügung [47; 97]. Dies entspricht insgesamt 252 Patienten. Da Patienten auch nach den hier beschriebenen 2 Jahren eine Progression unter Imatinib aufweisen können, diese Anzahl aber nicht eindeutig bezifferbar ist, kann es sein, dass die hier dargestellte Anzahl der Patienten, die in der Zweitlinie mit einem TKI behandelt werden können, unterschätzt ist.

Aufgrund des in klinischen Studien beobachteten geringen progressionsfreien Überlebens unter der Zweitlinien-Therapie Sunitinib und der Drittlinien-Therapie Regorafenib wird davon ausgegangen, dass prinzipiell eine Mehrzahl der Patienten mit einer Progression unter Zweit- und Drittlinien-Therapie für die Viertlinien-Therapie zur Verfügung stehen [66; 70]. In einer pan-europäischen Expertenrunde wurden diese Anteile mit 80 bis 90 % in der jeweiligen Therapielinie beziffert. Da keine belastbaren Daten zu den Anteilen der Patienten, die in diesen Therapielinien versterben oder sich für eine palliative Behandlung entscheiden, vorliegen, kann eine weitere Anteilsberechnung nicht ohne größere Limitationen durchgeführt werden. Es ist allerdings davon auszugehen, dass in Summe weniger als 252 Patienten für eine Viertlinien-Therapie zur Verfügung stehen. Weist man ausschließlich die erwachsenen Patienten aus, ist von weniger als 212 inzidenten Patienten auszugehen, die für eine Therapie mit Ripretinib in Frage kommen.

Diese Annahmen sind natürlich mit einer hohen Unsicherheit behaftet, da keine validen und publizierten Daten zu Patientenzahlen in der Viertlinien-Therapie bei GIST aus dem deutschen Versorgungskontext vorliegen.

Es ist aber davon auszugehen, dass die Anzahl an inzidenten Patienten in der Zweitlinie eine Überschätzung für die Anzahl der Patienten, die für eine Viertlinien-Therapie geeignet sind, darstellt.

## Prävalenz GIST

Tabelle 3-5: Prävalenzberechnung basierend auf der Studie INVICTUS

Parameter <sup>1</sup>	Anzahl (n)	Anteil (%)
Prozentuale Todesfälle unter Placebo (Datenschnitt: 10.08.2020): (Medianes Gesamtüberleben = 6,3 Monate); <b>untere Spanne der Prävalenz</b> [89]	---	80 %
Prozentuale Todesfälle unter Placebo (Datenschnitt: 31.05.2019): (Medianes Gesamtüberleben = 28,6 Wochen); <b>obere Spanne der Prävalenz</b> [89]	---	59,1 %
Prävalenz ( <b>untere Spanne der Prävalenz</b> ): Inzidenz (Zweitlinie geeignet $\geq$ 18 Jahre) <sup>2</sup> [1. Jahr] * Überlebensrate [1. Jahr] + Inzidenz (Zweitlinie geeignet $\geq$ 18 Jahre) <sup>2</sup> [Folgejahr]	254 <sup>3</sup>	0,00036 %
Prävalenz ( <b>obere Spanne der Prävalenz</b> ): Inzidenz (Zweitlinie geeignet $\geq$ 18 Jahre) <sup>2</sup> [1. Jahr] * Überlebensrate [1. Jahr] + Inzidenz (Zweitlinie geeignet $\geq$ 18 Jahre) <sup>2</sup> [Folgejahr]	299 <sup>3</sup>	0,00043 %
GIST: gastrointestinaler Stromatumor <sup>1</sup> Ausgangsbasis für die Berechnungen ist der vorausberechnete Bevölkerungsstand gemäß Statistischem Bundesamt [99]. <sup>2</sup> Siehe Tabelle 3-4. <sup>3</sup> Die Anzahl an prävalenten Patienten stellt für die Viertlinien-Therapie eine Überschätzung dar, da diese auf dem Anteil der Zweitlinien-geeigneten Patienten beruht.		

Wie eingangs erläutert, liegen keine belastbaren Quellen für die Prävalenz vor. Daher wird die Prävalenz basierend auf der Überlebensrate von zwei Datenschnitten des Placebo-Arms der für diese Nutzenbewertung relevanten Studie INVICTUS hergeleitet (Tabelle 3-5). Die Verwendung der Überlebensrate ist mit gewissen Limitationen behaftet (z. B. Erhebung in einem kleinen Patientenkollektiv, Verwendung unveröffentlicher Daten), stellt jedoch aus Sicht von Deciphera in Ermangelung belastbarer Quellen die bestmögliche Annäherung zur Berechnung der Prävalenz dar.

Aufgrund der oben genannten Limitationen zur Herleitung der Anzahl an inzidenten Patienten in der Viertlinie, wird für die Prävalenzberechnung die Inzidenz der 212 für die Zweitlinie geeigneten erwachsenen Patienten [Tabelle 3-4]) mit der Überlebensrate (1. Jahr; Datenschnitt 10.08.2020) für die untere Spanne der Prävalenz bzw. für die obere Spanne der Prävalenz (1. Jahr; Datenschnitt 31.05.2019) addiert mit der Inzidenz (Zweitlinie geeignet  $\geq$  18 Jahre) im Folgejahr. Auch hier ist analog zur Inzidenz noch der Anteil der Patienten  $\geq$  18 Jahre zu berücksichtigen [98]. Somit ergibt sich für die untere Spanne der Prävalenz eine Zahl von 254 Patienten bzw. von 299 Patienten für die obere Spanne.

Wie schon bei der Inzidenz beschrieben, ist davon auszugehen, dass auch bei der Prävalenz in Summe weniger als 254 bis 299 Patienten für eine Viertlinien-Therapie zur Verfügung stehen. Der Wert kann allerdings nicht eindeutig quantifiziert werden. Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass sich die Anzahl an geeigneten GIST-Patienten für die Viertlinien-Therapie eher am unteren Ende der ausgewiesenen Spanne für die Zweitlinien-Patienten (254 bis 299 Patienten) befinden wird und die Anzahl insgesamt überschätzt ist.

Diese Annahmen sind natürlich mit einer hohen Unsicherheit behaftet, da keine validen und publizierten Daten zu Patientenzahlen in der Viertlinientherapie bei GIST aus dem deutschen Versorgungskontext vorliegen.

Aus diesem Grund wird in Abschnitt 3.2.4 die Abschätzung der Patienten in der Zielpopulation von Ripretinib basierend auf der Spanne der Patientenzahlen der Zweitlinien-geeigneten Patienten dargestellt.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Tabelle 3-6: Prognose<sup>1</sup> (2021 – 2026) GIST metastatisch und nicht resezierbar ab der Viertlinien-Therapie

Parameter	2021	2022	2023	2024	2025	2026
GIST metastatisch und nicht resezierbar: Viertlinie geeignet ≥ 18 Jahre	277 (Spanne: 255 bis 299)	277 (Spanne: 255 bis 299)	278 (Spanne: 255 bis 300)			
<sup>1</sup> Die Prognose wurde auf Basis der Bevölkerungsentwicklung bei Annahme einer stabilen Prävalenzrate berechnet. GIST: gastrointestinaler Stromatumor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; L: Linie						

Wie zuvor erläutert, gibt die Onkopedia-Leitlinie „Gastrointestinale Stromatumore (GIST)“ zwar eine altersbereinigte Steigerung der Inzidenzrate innerhalb der letzten 10 Jahre (d. h. seit 2009) an, diese Steigerung ist gemäß der Autoren jedoch mit einer starken Unsicherheit behaftet, so dass an dieser Stelle auf eine entsprechende Verwendung dieser Zahl verzichtet wird [14]. Da unabhängig von dieser Unsicherheit jedoch von einer Steigerung aufgrund der Alterung der Bevölkerung auszugehen ist, könnten die für die Inzidenz und infolgedessen auch die für die Prävalenz hergeleiteten Angaben unterschätzt sein. Die Prognose wurde auf Basis der Bevölkerungsentwicklung bei Annahme einer stabilen Prävalenzrate berechnet (Tabelle 3-6).

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Ripretinib (QINLOCK®)	277 (Spanne: 254 bis 299)	244 (Spanne: 224 bis 263)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Ausgangsbasis für die Herleitung der Anzahl der in der GKV versicherten Patienten bildet die in Abschnitt 3.2.3 berechnete geschätzte Prävalenz der Patienten mit fortgeschrittenen GIST in der zweiten Therapielinie. Diese wird auf den Anteil der Patienten in der GKV bezogen (87,9 %, Jahresdurchschnitt für 2020 mit Stand 24.03.2021 [102]).

Wie schon im Abschnitt 3.2.3 beschrieben, ist die Herleitung der Prävalenz der GIST-Patienten ab der vierten Therapielinie mit Limitationen versehen. Aus diesem Grund wird die valideste Grundlage zur Ableitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation herangezogen, was in diesem Fall die Anzahl der für eine Zweitlinientherapie geeigneten Patienten ist. Es ist allerdings davon auszugehen, dass durch diesen methodischen Ansatz die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation überschätzt sein kann.

Tabelle 3-8: Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Parameter	Untere Spanne	Mittelwert	Obere Spanne
Prävalenz GIST metastatisch und nicht resezierbar: Viertlinie $\geq 18$ Jahre	254	277	299
Anteil der GKV-Versicherten in Deutschland [102]	87,9 %		
GKV-Versicherte, GIST metastatisch und nicht resezierbar: Viertlinie geeignet $\geq 18$ Jahre	224	244	263
GIST: gastrointestinaler Stromatumor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; L: Linie			

Insgesamt ergibt sich eine Anzahl von 244 (Spanne: 224 – 263) GKV-Patienten in der Zielpopulation. Es kann hierbei allerdings von einer Überschätzung der Zielpopulation „erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben“ ausgegangen werden.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Ripretinib (QINLOCK®)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben	Erheblich	244 (Spanne: 224 bis 263)
GIST: gastrointestinaler Stromatumor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ist identisch mit der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. Für die Informationen zur Herleitung wird entsprechend auf die Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4 verwiesen.

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Eine orientierende Handsuche hat gezeigt, dass für die seltene Erkrankung GIST nur begrenzte und/oder keine validen Angaben zur Inzidenz und Prävalenz vorliegen. Dementsprechend wurde auf eine systematische Literaturrecherche verzichtet. Für die initiale Schätzung der Inzidenz wurde daher auf die offizielle S3-Leitlinie „Adulte Weichgewebesarkome“ und die darin als Referenz für die Inzidenz von GIST in Deutschland genannte Publikation von Rensing *et al.* zurückgegriffen. Für spezifische Angaben zur Inzidenz insbesondere des fortgeschrittenen GIST wurden auf die im Rahmen der Nutzenbewertung und des G-BA Beschlusses zu Ripretinib herangezogenen und in diesem Kontext akzeptierten Quellen verwendet.

Da für die Prävalenz keine belastbaren Quellen vorliegen, wurde hierzu auf die Überlebensrate von zwei Datenschnitten des Placebo-Arms der für diese Nutzenbewertung relevanten Studie INVICTUS zurückgegriffen (siehe Abschnitt 3.2.3).

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Aubin, F. & Blanke, C. D. 2011. Metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*, 67 Suppl 1, S9-14.
2. Patel, S. R. & Reichardt, P. 2021. An updated review of the treatment landscape for advanced gastrointestinal stromal tumors. *Cancer*, 127, 2187-95.
3. 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.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Adulte\\_Weichgewebesarkome/LL\\_Weichgewebesarkome\\_Langversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Adulte_Weichgewebesarkome/LL_Weichgewebesarkome_Langversion_1.0.pdf) [Zugriff am 16.11.2021].
4. Sorour, M. A., Kassem, M. I., Ghazal Ael, H., El-Riwini, M. T. & Abu Nasr, A. 2014. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) related emergencies. *Int J Surg*, 12, 269-80.
5. 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.
6. Stamatakis, M., Douzinas, E., Stefanaki, C., Safioleas, P., Polyzou, E., Levidou, G. & Safioleas, M. 2009. Gastrointestinal stromal tumor. *World J Surg Oncol*, 7, 61.
7. 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](mailto:clinicalguidelines@esmo.org), G. E.

- a. 2021. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*.
8. von Mehren, M. & Joensuu, H. 2018. Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Clin Oncol*, 36, 136-43.
9. Ahmed, M. 2020. Recent advances in the management of gastrointestinal stromal tumor. *World J Clin Cases*, 8, 3142-55.
10. Constantin, V. D., Socea, B., Popa, F., Carap, A. C., Popescu, G., Vladescu, T., Ceausu, Z., Bertesteanu, S. V. & Ceausu, M. C. 2014. A histopathological and immunohistochemical approach of surgical emergencies of GIST. An interdisciplinary study. *Rom J Morphol Embryol*, 55, 619-27.
11. Menge, F., Jakob, J., Kasper, B., Smakic, A., Gaiser, T. & Hohenberger, P. 2018. Clinical Presentation of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Visc Med*, 34, 335-40.
12. Miettinen, M. & Lasota, J. 2013. Gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterol Clin North Am*, 42, 399-415.
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 Stromatumore (GIST), Onkopedia Leitlinie* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/gastrointestinale-stromatumoren-gist/@@guideline/html/index.html> [Zugriff am 16.11.2021].
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](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. Liegl-Atzwanger, B., Fletcher, J. A. & Fletcher, C. D. 2010. Gastrointestinal stromal tumors. *Virchows Arch*, 456, 111-27.
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. 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.
20. Li, K., Cheng, H., Li, Z., Pang, Y., Jia, X., Xie, F., Hu, G., Cai, Q. & Wang, Y. 2017. Genetic progression in gastrointestinal stromal tumors: mechanisms and molecular interventions. *Oncotarget*, 8, 60589-604.
21. Valsangkar, N., Sehdev, A., Misra, S., Zimmers, T. A., O'Neil, B. H. & Koniaris, L. G. 2015. Current management of gastrointestinal stromal tumors: Surgery, current biomarkers, mutations, and therapy. *Surgery*, 158, 1149-64.
22. Rammohan, A., Sathyanesan, J., Rajendran, K., Pitchaimuthu, A., Perumal, S. K., Srinivasan, U., Ramasamy, R., Palaniappan, R. & Govindan, M. 2013. A gist of gastrointestinal stromal tumors: A review. *World J Gastrointest Oncol*, 5, 102-12.
23. Akahoshi, K., Oya, M., Koga, T. & Shiratsuchi, Y. 2018. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. *World J Gastroenterol*, 24, 2806-17.

24. Parab, T. M., DeRogatis, M. J., Boaz, A. M., Grasso, S. A., Issack, P. S., Duarte, D. A., Urayeneza, O., Vahdat, S., Qiao, J. H. & Hinika, G. S. 2019. Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review. *J Gastrointest Oncol*, 10, 144-54.
25. Demetri, G. D., von Mehren, M., Antonescu, C. R., DeMatteo, R. P., Ganjoo, K. N., Maki, R. G., Pisters, P. W., Raut, C. P., Riedel, R. F., Schuetze, S., Sundar, H. M., Trent, J. C. & Wayne, J. D. 2010. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw*, 8 Suppl 2, S1-41; quiz S2-4.
26. Faigel, D. O. & Abulhawa, S. 2012. Gastrointestinal stromal tumors: the role of the gastroenterologist in diagnosis and risk stratification. *J Clin Gastroenterol*, 46, 629-36.
27. American Cancer Society 2019. *Signs and Symptoms of Gastrointestinal Stromal Tumors* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/gastrointestinal-stromal-tumor/detection-diagnosis-staging/signs-symptoms.html> [Zugriff am 13.12.2021].
28. Bayraktar, U. D. & Bayraktar, S. 2010. Treatment of iron deficiency anemia associated with gastrointestinal tract diseases. *World J Gastroenterol*, 16, 2720-5.
29. Zhu, A., Kaneshiro, M. & Kaunitz, J. D. 2010. Evaluation and treatment of iron deficiency anemia: a gastroenterological perspective. *Dig Dis Sci*, 55, 548-59.
30. Nowain, A., Bhakta, H., Pais, S., Kanel, G. & Verma, S. 2005. Gastrointestinal stromal tumors: clinical profile, pathogenesis, treatment strategies and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol*, 20, 818-24.
31. DeMatteo, R. P., Lewis, J. J., Leung, D., Mudan, S. S., Woodruff, J. M. & Brennan, M. F. 2000. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg*, 231, 51-8.
32. Kleinbaum, E. P., Lazar, A. J., Tamborini, E., McAuliffe, J. C., Sylvestre, P. B., Sonnenberg, T. D., Strong, L., Chen, L. L., Choi, H., Benjamin, R. S., Zhang, W. & Trent, J. C. 2008. Clinical, histopathologic, molecular and therapeutic findings in a large kindred with gastrointestinal stromal tumor. *Int J Cancer*, 122, 711-8.
33. Hersh, M. R., Choi, J., Garrett, C. & Clark, R. 2005. Imaging gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control*, 12, 111-5.
34. Xing, G. S., Wang, S., Sun, Y. M., Yuan, Z., Zhao, X. M. & Zhou, C. W. 2015. Small Bowel Stromal Tumors: Different Clinicopathologic and Computed Tomography Features in Various Anatomic Sites. *PLoS One*, 10, e0144277.
35. Demetri, G. D., Benjamin, R. S., Blanke, C. D., Blay, J. Y., Casali, P., Choi, H., Corless, C. L., Debiec-Rychter, M., DeMatteo, R. P., Ettinger, D. S., Fisher, G. A., Fletcher, C. D., Gronchi, A., Hohenberger, P., Hughes, M., Joensuu, H., Judson, I., Le Cesne, A., Maki, R. G., Morse, M., Pappo, A. S., Pisters, P. W., Raut, C. P., Reichardt, P., Tyler, D. S., Van den Abbeele, A. D., von Mehren, M., Wayne, J. D., Zalcborg, J. & Force, N. T. 2007. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)--update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*, 5 Suppl 2, S1-29; quiz S30.
36. Choi, H., Charnsangavej, C., Faria, S. C., Macapinlac, H. A., Burgess, M. A., Patel, S. R., Chen, L. L., Podoloff, D. A. & Benjamin, R. S. 2007. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol*, 25, 1753-9.
37. Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R., Dancey, J., Arbuck, S., Gwyther, S., Mooney, M., Rubinstein, L., Shankar, L., Dodd,

- L., Kaplan, R., Lacombe, D. & Verweij, J. 2009. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 45, 228-47.
38. Caterino, S., Lorenzon, L., Petrucciani, N., Iannicelli, E., Pilozzi, E., Romiti, A., Cavallini, M. & Ziparo, V. 2011. Gastrointestinal stromal tumors: correlation between symptoms at presentation, tumor location and prognostic factors in 47 consecutive patients. *World J Surg Oncol*, 9, 13.
39. Miettinen, M. & Lasota, J. 2006. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*, 23, 70-83.
40. Judson, I., Bulusu, R., Seddon, B., Dangoor, A., Wong, N. & Mudan, S. 2017. UK clinical practice guidelines for the management of gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Clin Sarcoma Res*, 7, 6.
41. Nishida, T., Blay, J. Y., Hirota, S., Kitagawa, Y. & Kang, Y. K. 2016. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. *Gastric Cancer*, 19, 3-14.
42. Yang, Z., Wang, F., Liu, S. & Guan, W. 2019. Comparative clinical features and short-term outcomes of gastric and small intestinal gastrointestinal stromal tumours: a retrospective study. *Sci Rep*, 9, 10033.
43. Guller, U., Tarantino, I., Cerny, T., Ulrich, A., Schmied, B. M. & Warschkow, R. 2017. Revisiting a dogma: similar survival of patients with small bowel and gastric GIST. A population-based propensity score SEER analysis. *Gastric Cancer*, 20, 49-60.
44. Desai, J. 2011. Response assessment in gastrointestinal stromal tumor. *Int J Cancer*, 128, 1251-8.
45. van der Graaf, W. T. A., Tielen, R., Bonenkamp, J. J., Lemmens, V., Verhoeven, R. H. A. & de Wilt, J. H. W. 2018. Nationwide trends in the incidence and outcome of patients with gastrointestinal stromal tumour in the imatinib era. *Br J Surg*, 105, 1020-7.
46. European Medicines Agency (EMA) 2021. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Glivec 100 mg Hartkapseln und 100/400 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2021.
47. Kee, D. & Zalcberg, J. R. 2012. Current and emerging strategies for the management of imatinib-refractory advanced gastrointestinal stromal tumors. *Ther Adv Med Oncol*, 4, 255-70.
48. Zalcberg, J. R. 2021. Ripretinib for the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor. *Therap Adv Gastroenterol*, 14, 17562848211008177.
49. Liegl, B., Kepten, I., Le, C., Zhu, M., Demetri, G. D., Heinrich, M. C., Fletcher, C. D., Corless, C. L. & Fletcher, J. A. 2008. Heterogeneity of kinase inhibitor resistance mechanisms in GIST. *J Pathol*, 216, 64-74.
50. Eisenberg, B. L. & Smith, K. D. 2011. Adjuvant and neoadjuvant therapy for primary GIST. *Cancer Chemother Pharmacol*, 67 Suppl 1, S3-8.
51. Pierie, J. P., Choudry, U., Muzikansky, A., Yeap, B. Y., Souba, W. W. & Ott, M. J. 2001. The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Arch Surg*, 136, 383-9.
52. Deshaies, I., Cherenfant, J., Gusani, N. J., Jiang, Y., Harvey, H. A., Kimchi, E. T., Kaifi, J. T. & Staveley-O'Carroll, K. F. 2010. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) recurrence following surgery: review of the clinical utility of imatinib treatment. *Ther Clin Risk Manag*, 6, 453-8.
53. Chaudhry, U. I. & DeMatteo, R. P. 2009. Management of resectable gastrointestinal stromal tumor. *Hematol Oncol Clin North Am*, 23, 79-96, viii.

54. Ng, E. H., Pollock, R. E., Munsell, M. F., Atkinson, E. N. & Romsdahl, M. M. 1992. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging. *Ann Surg*, 215, 68-77.
55. Verweij, J., Casali, P. G., Zalcberg, J., LeCesne, A., Reichardt, P., Blay, J. Y., Issels, R., van Oosterom, A., Hogendoorn, P. C., Van Glabbeke, M., Bertulli, R. & Judson, I. 2004. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet*, 364, 1127-34.
56. Barreto-Coelho, P., Apolinario Costa, P., Espejo-Freire, A. P., Jonczak, E., D'Amato, G. Z. & Trent, J. C. 2021. Advanced and Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumours: Review of Current Knowledge and Latest Advances. *touchREVIEWS in Oncology & Haematology*, 17.
57. Isozaki, K. & Hirota, S. 2006. Gain-of-Function Mutations of Receptor Tyrosine Kinases in Gastrointestinal Stromal Tumors. *Curr Genomics*, 7, 469-75.
58. Blay, J. Y., Le Cesne, A., Ray-Coquard, I., Bui, B., Duffaud, F., Delbaldo, C., Adenis, A., Viens, P., Rios, M., Bompas, E., Cupissol, D., Guillemet, C., Kerbrat, P., Fayette, J., Chabaud, S., Berthaud, P. & Perol, D. 2007. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol*, 25, 1107-13.
59. Patrikidou, A., Chabaud, S., Ray-Coquard, I., Bui, B. N., Adenis, A., Rios, M., Bertucci, F., Duffaud, F., Chevreau, C., Cupissol, D., Domont, J., Perol, D., Blay, J. Y., Le Cesne, A. & French Sarcoma, G. 2013. Influence of imatinib interruption and rechallenge on the residual disease in patients with advanced GIST: results of the BFR14 prospective French Sarcoma Group randomised, phase III trial. *Ann Oncol*, 24, 1087-93.
60. Heinrich, M. C., Owzar, K., Corless, C. L., Hollis, D., Borden, E. C., Fletcher, C. D., Ryan, C. W., von Mehren, M., Blanke, C. D., Rankin, C., Benjamin, R. S., Bramwell, V. H., Demetri, G. D., Bertagnolli, M. M. & Fletcher, J. A. 2008. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol*, 26, 5360-7.
61. Antonescu, C. R., Besmer, P., Guo, T., Arkun, K., Hom, G., Koryotowski, B., Leversha, M. A., Jeffrey, P. D., Desantis, D., Singer, S., Brennan, M. F., Maki, R. G. & DeMatteo, R. P. 2005. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin Cancer Res*, 11, 4182-90.
62. Desai, J., Shankar, S., Heinrich, M. C., Fletcher, J. A., Fletcher, C. D., Manola, J., Morgan, J. A., Corless, C. L., George, S., Tuncali, K., Silverman, S. G., Van den Abbeele, A. D., van Sonnenberg, E. & Demetri, G. D. 2007. Clonal evolution of resistance to imatinib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res*, 13, 5398-405.
63. Heinrich, M. C., Corless, C. L., Blanke, C. D., Demetri, G. D., Joensuu, H., Roberts, P. J., Eisenberg, B. L., von Mehren, M., Fletcher, C. D., Sandau, K., McDougall, K., Ou, W. B., Chen, C. J. & Fletcher, J. A. 2006. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*, 24, 4764-74.
64. Nishida, T., Kanda, T., Nishitani, A., Takahashi, T., Nakajima, K., Ishikawa, T. & Hirota, S. 2008. Secondary mutations in the kinase domain of the KIT gene are predominant in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *Cancer Sci*, 99, 799-804.

65. Wardelmann, E., Merkelbach-Bruse, S., Pauls, K., Thomas, N., Schildhaus, H. U., Heinicke, T., Speidel, N., Pietsch, T., Buettner, R., Pink, D., Reichardt, P. & Hohenberger, P. 2006. Polyclonal evolution of multiple secondary KIT mutations in gastrointestinal stromal tumors under treatment with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res*, 12, 1743-9.
66. Demetri, G. D., van Oosterom, A. T., Garrett, C. R., Blackstein, M. E., Shah, M. H., Verweij, J., McArthur, G., Judson, I. R., Heinrich, M. C., Morgan, J. A., Desai, J., Fletcher, C. D., George, S., Bello, C. L., Huang, X., Baum, C. M. & Casali, P. G. 2006. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*, 368, 1329-38.
67. European Medicines Agency (EMA) 2019. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - SUTENT 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln. Stand: November 2019.
68. Gajiwala, K. S., Wu, J. C., Christensen, J., Deshmukh, G. D., Diehl, W., DiNitto, J. P., English, J. M., Greig, M. J., He, Y. A., Jacques, S. L., Lunney, E. A., McTigue, M., Molina, D., Quenzer, T., Wells, P. A., Yu, X., Zhang, Y., Zou, A., Emmett, M. R., Marshall, A. G., Zhang, H. M. & Demetri, G. D. 2009. KIT kinase mutants show unique mechanisms of drug resistance to imatinib and sunitinib in gastrointestinal stromal tumor patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106, 1542-7.
69. Heinrich, M. C., Maki, R. G., Corless, C. L., Antonescu, C. R., Harlow, A., Griffith, D., Town, A., McKinley, A., Ou, W. B., Fletcher, J. A., Fletcher, C. D., Huang, X., Cohen, D. P., Baum, C. M. & Demetri, G. D. 2008. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol*, 26, 5352-9.
70. Demetri, G. D., Reichardt, P., Kang, Y. K., Blay, J. Y., Rutkowski, P., Gelderblom, H., Hohenberger, P., Leahy, M., von Mehren, M., Joensuu, H., Badalamenti, G., Blackstein, M., Le Cesne, A., Schoffski, P., Maki, R. G., Bauer, S., Nguyen, B. B., Xu, J., Nishida, T., Chung, J., Kappeler, C., Kuss, I., Laurent, D., Casali, P. G. & investigators, G. s. 2013. 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*, 381, 295-302.
71. McLellan, B., Ciardiello, F., Lacouture, M. E., Segart, S. & Van Cutsem, E. 2015. Regorafenib-associated hand-foot skin reaction: practical advice on diagnosis, prevention, and management. *Ann Oncol*, 26, 2017-26.
72. European Medicines Agency (EMA) 2019. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Stivarga 40 mg Filmtabletten. Stand: September 2019.
73. Eckardt, A. J. & Klein, O. 2018. Micromanagement of drug-resistant advanced gastrointestinal stromal tumors: regorafenib-new ammunition in battling exon 17 mutations. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 3, 12.
74. Evans, E. K., Gardino, A. K., Kim, J. L., Hodous, B. L., Shutes, A., Davis, A., Zhu, X. J., Schmidt-Kittler, O., Wilson, D., Wilson, K., DiPietro, L., Zhang, Y., Brooijmans, N., LaBranche, T. P., Wozniak, A., Gebreyohannes, Y. K., Schoffski, P., Heinrich, M. C., DeAngelo, D. J., Miller, S., Wolf, B., Kohl, N., Guzi, T., Lydon, N., Boral, A. & Lengauer, C. 2017. A precision therapy against cancers driven by KIT/PDGFR mutations. *Sci Transl Med*, 9.
75. European Medicines Agency (EMA) 2020. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - AYVAKYT 100/200/300 mg Filmtabletten. Stand: Oktober 2020.
76. Grunewald, S., Klug, L. R., Muhlenberg, T., Lategahn, J., Falkenhorst, J., Town, A., Ehrh, C., Wardelmann, E., Hartmann, W., Schildhaus, H. U., Treckmann, J., Fletcher, J.

- A., Jung, S., Czodrowski, P., Miller, S., Schmidt-Kittler, O., Rauh, D., Heinrich, M. C. & Bauer, S. 2021. Resistance to Avapritinib in PDGFRA-Driven GIST Is Caused by Secondary Mutations in the PDGFRA Kinase Domain. *Cancer Discov*, 11, 108-25.
77. Hompland, I., Bruland, O. S., Holmebakk, T., Poulsen, J. P., Stoldt, S., Hall, K. S. & Boye, K. 2017. Prediction of long-term survival in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor: analysis of a large, single-institution cohort. *Acta Oncol*, 56, 1317-23.
78. Custers, J. A., Tielen, R., Prins, J. B., de Wilt, J. H., Gielissen, M. F. & van der Graaf, W. T. 2015. Fear of progression in patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST): Is extended lifetime related to the Sword of Damocles? *Acta Oncol*, 54, 1202-8.
79. Macdonald, N., Shapiro, A., Bender, C., Paolantonio, M. & Coombs, J. 2012. Experiences and perspectives on the GIST patient journey. *Patient Prefer Adherence*, 6, 253-62.
80. 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.
81. Joensuu, H., Blay, J. Y., Comandone, A., Martin-Broto, J., Fumagalli, E., Grignani, G., Del Muro, X. G., Adenis, A., Valverde, C., Pousa, A. L., Bouche, O., Italiano, A., Bauer, S., Barone, C., Weiss, C., Crippa, S., Camozzi, M., Castellana, R. & Le Cesne, A. 2017. Dovitinib in patients with gastrointestinal stromal tumour refractory and/or intolerant to imatinib. *Br J Cancer*, 117, 1278-85.
82. Epstein, J. B., Thariat, J., Bensadoun, R. J., Barasch, A., Murphy, B. A., Kolnick, L., Popplewell, L. & Maghami, E. 2012. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin*, 62, 400-22.
83. Bauer, S. & Joensuu, H. 2015. Emerging Agents for the Treatment of Advanced, Imatinib-Resistant Gastrointestinal Stromal Tumors: Current Status and Future Directions. *Drugs*, 75, 1323-34.
84. Eichler, M., Pink, D., Menge, F., Jakob, J., Hentschel, L., Richter, S., Hohenberger, P., Kasper, B., Andreou, D., Singer, S., Grutzmann, R., Dmytrow, D. I., Arndt, K., Tuchscherer, A., Reichardt, P., Ahrens, M., Kunitz, A., Mohm, J., Bornhauser, M., Schmitt, J. & Schuler, M. K. 2021. Quality of life of GIST patients with and without current tyrosine kinase inhibitor treatment: Cross-sectional results of a German multicentre observational study (PROSa). *Eur J Cancer Care (Engl)*, 30, e13484.
85. Kang, Y. K., Ryu, M. H., Yoo, C., Ryoo, B. Y., Kim, H. J., Lee, J. J., Nam, B. H., Ramaiya, N., Jagannathan, J. & Demetri, G. D. 2013. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 14, 1175-82.
86. Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V. 2021. Fachinformation Qinlock 50 mg Tabletten. Stand: November 2021.
87. 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.

88. 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.
89. Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V. 2021. Modul 4A - Ripretinib (Qinlock®) - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.
90. European Medicines Agency (EMA) 2021. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation - Qinlock (Ripretinib) for the treatment of gastrointestinal stromal tumours. .
91. Rensing, M., Wardelmann, E., Hohenberger, P., Jakob, J., Kasper, B., Emrich, K., Eberle, A., Blettner, M. & Zeissig, S. R. 2018. Strengthening health data on a rare and heterogeneous disease: sarcoma incidence and histological subtypes in Germany. *BMC public health*, 18, 235.
92. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Avapritinib (Gastrointestinale Stromatumoren) vom 15. April 2021. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4782/2021-04-15\\_AM-RL-XII\\_Avapritinib\\_D-583\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4782/2021-04-15_AM-RL-XII_Avapritinib_D-583_BAnz.pdf).
93. Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V. 2021. Herleitung Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung in Deutschland.
94. Monges, G., Bisot-Locard, S., Blay, J. Y., Bouvier, A. M., Urbietta, M., Coindre, J. M. & Scoazec, J. Y. 2010. The estimated incidence of gastrointestinal stromal tumors in France. Results of PROGIST study conducted among pathologists. *Bulletin du cancer*, 97, E16-22.
95. Brabec, P., Sufliarsky, J., Linke, Z., Plank, L., Mrhalova, M., Pavlik, T., Klimes, D. & Gregor, J. 2009. A whole population study of gastrointestinal stromal tumors in the Czech Republic and Slovakia. *Neoplasma*, 56, 459-64.
96. Mucciarini, C., Rossi, G., Bertolini, F., Valli, R., Cirilli, C., Rashid, I., Marcheselli, L., Luppi, G. & Federico, M. 2007. Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study. *BMC cancer*, 7, 230.
97. Blanke, C. D., Demetri, G. D., von Mehren, M., Heinrich, M. C., Eisenberg, B., Fletcher, J. A., Corless, C. L., Fletcher, C. D., Roberts, P. J., Heinz, D., Wehre, E., Nikolova, Z. & Joensuu, H. 2008. 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*, 26, 620-5.
98. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2021. *Bevölkerung in Deutschland; Altersaufbau 2018* [Online]. Verfügbar unter: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!a=12,100&v=2&g>.
99. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2021. *12421-0001: Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung (Stand: 22.10.2021 / 16:19:43)* [Online]. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0001&bypass=true&levelindex=1&levelid=1634912339131#abreadcrumb>.
100. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2021. *12411-0003: Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Geschlecht (Stand: 22.11.2021 / 19:21:40)* [Online]. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0003&bypass=true&levelindex=0&levelid=1637605103711#abreadcrumb>.

101. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. IQWiG-Berichte - Nr. 1027: Avapritinib (gastrointestinale Stromatumoren) - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, Dossierbewertung; Version 1.0 vom 27.01.2021. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4100/2020-11-01\\_IQWiG-Nutzenbewertung\\_Avapritinib\\_D-583.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4100/2020-11-01_IQWiG-Nutzenbewertung_Avapritinib_D-583.pdf).
102. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2021. *Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2020* [Online]. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2020\\_CPS\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf).

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-17 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Ripretinib (QINLOCK®)  Tabletten	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben	Kontinuierlich, 150 mg 1 x täglich (3 Tabletten à 50 mg)	365	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Nicht zutreffend	---	---	---	---
<p>GIST: gastrointestinaler Stromatumor</p> <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Das zu bewertende Arzneimittel Ripretinib ist zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit Orphan Drug-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig, weshalb im Folgenden ausschließlich Angaben für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt sind [1].

Ripretinib ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben [2].

Die Angaben zum Behandlungsmodus wurden der Fachinformation von Ripretinib entnommen. Die Dosierungs- und Anwendungsempfehlung für Ripretinib sieht eine kontinuierliche tägliche Einnahme von 150 mg (3 Tabletten à 50 mg) vor. Dosisreduktionen auf 100 mg täglich können bei einzelnen Patienten basierend auf der Verträglichkeit vorgenommen werden. Da dies nicht der regelhaften Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Ripretinib entspricht, wird die Dosisreduktion im Folgenden jedoch nicht weiter dargestellt. Gemäß Fachinformation ist die Therapiedauer nicht beschränkt. Somit ergeben sich auf Grundlage der Anwendungsempfehlung 365 Behandlungen (365 Tage/1 = 365 Behandlungen) pro Jahr [2]. Es ist allerdings davon auszugehen, dass die Patienten im realen Versorgungskontext im Durchschnitt weniger als 12 Monate mit Ripretinib behandelt werden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Ripretinib (QINLOCK®)  Tabletten	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase- Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben	Kontinuierlich, 150 mg 1 x täglich (3 Tabletten à 50 mg)	365 <sup>1</sup> (365 x 1 = 365)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Nicht zutreffend	---	---	---
<p><sup>1</sup> Es ist allerdings davon auszugehen, dass die Patienten im realen Versorgungskontext im Durchschnitt weniger als 12 Monate mit Ripretinib behandelt werden.</p> <p>GIST: gastrointestinaler Stromatumor</p> <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Ripretinib (QINLOCK®) Tabletten	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben	365 <sup>1</sup> (365 x 1 = 365)	150 mg 1 x täglich (3 Tabletten à 50 mg)	150 mg x 365 Behandlungstage/ Jahr = 54 750 mg/Jahr
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Nicht zutreffend	---	---	---	---
<sup>1</sup> Es ist allerdings davon auszugehen, dass die Patienten im realen Versorgungskontext im Durchschnitt weniger als 12 Monate mit Ripretinib behandelt werden. GIST: gastrointestinaler Stromatumor				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Für Ripretinib (QINLOCK®) wird auf die in der Fachinformation zu Ripretinib angegebene Dosierungsempfehlung zurückgegriffen. Aufgrund der kontinuierlichen Einnahme von 150 mg (drei Tabletten à 50 mg) einmal täglich beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch 54 750 mg (150 mg x 365 Behandlungstage = 54 750 mg) [2]. Es ist allerdings davon auszugehen, dass die Patienten im realen Versorgungskontext im Durchschnitt weniger als 12 Monate mit Ripretinib behandelt werden.

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Ripretinib (QINLOCK®) (50 mg; 90 Stück)  Tabletten	26.410,17 € (PZN: 17877351)	24.903,40 € [1,77 € <sup>1</sup> ; 1.505,00 € <sup>2</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Nicht zutreffend	---	---
GIST: gastrointestinaler Stromatumor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung 1: Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1 SGB V 2: Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 1 SGB V		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben zu Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße sowie der Apothekenverkaufspreis (AVP) und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels wurden der Lauer-Taxe<sup>®</sup> mit Stand vom 01.01.2022 entnommen [3].

Die Angaben der Kosten pro Packung des AVP sind unter Abzug folgender gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro in Tabelle 3-13 errechnet worden:

- Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 1 SGB V

Für das zu bewertende Arzneimittel Ripretinib beträgt der Apothekenverkaufspreis 26.410,17 € pro Packung inklusive 19 % Mehrwertsteuer. Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises wurden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte in Form des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € nach § 130 Abs. 1 SGB V sowie des Herstellerabschlags in Höhe von 7 % gemäß § 130a Abs. 1 SGB V abgezogen.

- Apothekenverkaufspreis für Ripretinib (QINLOCK<sup>®</sup>) = 26.410,17 €
  - Abzüglich Apothekenabschlag gemäß § 130 Absatz 1 SGB V = 1,77 €
  - Abzüglich Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 SGB V = 1.505,00 €
- Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte = 24.903,40 €**

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Ripretinib (QINLOCK®)  Tabletten	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Nicht zutreffend	---	---	---	---
GIST: gastrointestinaler Stromatumor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die Zielpopulation von Ripretinib sind erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben. Zur Identifikation der zusätzlichen GKV-Leistungen wurde die Fachinformation von Ripretinib auf notwendige Zusatzleistungen, die unmittelbar im Zusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels erbracht werden müssen, durchsucht. Es wurden keine Leistungen identifiziert, die über das Maß der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen. Es fallen somit keine zusätzlichen GKV-Kosten an [2].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	---
GKV: gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In der Fachinformation von Ripretinib wurden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel identifiziert [2].

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Ripretinib (QINLOCK®) Tabletten	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Nicht zutreffend	---	---	---

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
GIST: gastrointestinaler Stromatumor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Ripretinib (QINLOCK®) Tabletten	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben	302.991,37 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	302.991,37 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Nicht zutreffend	---	---	---	---	---
GIST: gastrointestinaler Stromatumor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung Quelle: Berechnungsschritte der Kosten [4]					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gemäß Fachinformation ist Ripretinib als Dauertherapie mit täglicher Einnahme anzuwenden [2]. Derzeit stehen keine zugelassenen pharmakologischen Behandlungsoptionen für Patienten mit fortgeschrittenem GIST ab der Viertlinien-Therapie zur Verfügung. Dementsprechend kommen mit Ausnahme von Patienten mit bestehenden Kontraindikationen (gemäß Fachinformation: Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile) oder Patienten, die sich aus persönlichen oder gesundheitlichen Gründen gegen eine Therapie mit Ripretinib und beispielsweise für eine Palliativversorgung entscheiden, prinzipiell alle in Abschnitt 3.2.3 identifizierten prävalenten Patienten der Viertlinie für eine Behandlung in Betracht. Da keine belastbaren Daten zu ggf. bestehenden Kontraindikationen oder persönlichen Patientenpräferenzen vorliegen, können hier keine quantifizierbaren Aussagen hinsichtlich der Versorgungsanteile gemacht werden. Es wird aber davon ausgegangen, dass der Großteil der geeigneten Patienten unter Anbetracht der zur Verfügung stehenden Möglichkeiten eine Behandlung mit Ripretinib erhalten wird. Ripretinib wird primär zur ambulanten Behandlung der Patienten eingesetzt, die Behandlung im Krankenhaus wird sich vorwiegend auf die Fortführung der Therapie bei einer Hospitalisierung bereits mit Ripretinib behandelter Patienten beschränken.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Da keine belastbaren Angaben zu den Versorgungsanteilen gemacht werden können, sind hier dementsprechend auch keine Angaben möglich. Es wird aber davon ausgegangen, dass der Großteil der geeigneten Patienten unter Anbetracht der zur Verfügung stehenden Möglichkeiten eine Behandlung mit Ripretinib erhalten wird.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

- Verfahrensordnung des G-BA [1]
- Fachinformation Ripretinib [2]
- Lauer-Taxe Online 4.0 [3]

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.
2. Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V. 2021. Fachinformation Qinlock 50 mg Tabletten. Stand: November 2021.
3. Lauer-Fischer GmbH 2021. LAUER TAXE® Online 4.0. <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
4. Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V. 2021. Excel-Datei zum Nachweis der Berechnungen im Abschnitt 3.3.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die nachfolgenden Informationen bezüglich der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Ripretinib entnommen [1].

#### Dosierung und Art der Anwendung

QINLOCK sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Anwendung von Krebsmedikamenten verschrieben werden.

##### Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg Ripretinib (drei 50 mg-Tabletten) einmal täglich jeweils zur gleichen Tageszeit unabhängig von einer Mahlzeit.

Falls der Patient die Einnahme von QINLOCK um bis zu 8 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt, ist der Patient anzuweisen, die Dosis so bald wie möglich nachzuholen und die nächste Dosis dann wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen. Falls ein Patient die Einnahme einer Dosis um mehr als 8 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt, ist er anzuweisen, die versäumte Dosis nicht mehr einzunehmen und das gewohnte Einnahmeschema am nächsten Tag einfach fortzusetzen.

Bei Erbrechen nach der Gabe von QINLOCK sollte der Patient keine Ersatzdosis einnehmen und das Dosierungsschema am nächsten Tag zur üblichen Zeit fortsetzen.

Die Behandlung mit QINLOCK sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein Nutzen beobachtet wird oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt (siehe Abschnitt 4.4).

##### *Dosisanpassungen*

Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit können Dosisunterbrechungen oder Dosisreduktionen erforderlich sein. Die empfohlene Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen beträgt 100 mg oral einmal täglich.

QINLOCK sollte bei Patienten, die 100 mg oral einmal täglich nicht vertragen, dauerhaft abgesetzt werden. Die empfohlenen Dosisanpassungen für QINLOCK bei Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

**Tabelle 1: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen**

Nebenwirkung	Schwere <sup>a</sup>	QINLOCK-Dosismodifikationen
Palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom (PPES) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterbrechen bis Grad <math>\leq 1</math> oder Ausgangswert. Bei Erholung innerhalb von 7 Tagen mit derselben Dosis fortfahren; andernfalls mit der reduzierten Dosis fortfahren.</li> <li>• Eine erneute Dosiserhöhung ist zu erwägen, wenn die Nebenwirkung mindestens 28 Tage lang bei Grad <math>\leq 1</math> oder Ausgangswert verblieben ist.</li> <li>• Falls das PPES erneut auftritt, bis Grad <math>\leq 1</math> oder Ausgangswert unterbrechen und dann mit einer reduzierten Dosis fortfahren, unabhängig von der Zeit bis zur Besserung.</li> </ul>
	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterbrechen für mindestens 7 Tage oder bis Grad <math>\leq 1</math> oder Ausgangswert (maximal 28 Tage). Mit reduzierter Dosis wiederaufnehmen.</li> <li>• Eine erneute Dosiserhöhung ist zu erwägen, wenn die Nebenwirkung mindestens 28 Tage lang bei Grad <math>\leq 1</math> oder Ausgangswert verblieben ist.</li> </ul>
Hypertonie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Auftreten von Symptomen ist die Behandlung zu unterbrechen, bis die Symptome abgeklungen sind und der Blutdruck unter Kontrolle ist.</li> <li>• Falls der Blutdruck auf Grad <math>\leq 1</math> oder auf den Ausgangswert eingestellt ist, mit derselben Dosis fortfahren; andernfalls mit reduzierter Dosis fortfahren.</li> <li>• Bei Wiederauftreten einer Grad-3-Hypertonie ist die Behandlung zu unterbrechen, bis die Symptome abgeklungen sind und der Blutdruck unter Kontrolle ist. Mit reduzierter Dosis wiederaufnehmen.</li> </ul>
	Grad 4	Permanent absetzen.
Linksventrikuläre systolische Dysfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	Grad 3 oder 4	Permanent absetzen.
Arthralgie oder Myalgie (siehe Abschnitt 4.8)	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterbrechen bis Grad <math>\leq 1</math> oder Ausgangswert. Bei Erholung innerhalb von 7 Tagen mit derselben Dosis fortfahren; andernfalls mit der reduzierten Dosis fortfahren.</li> <li>• Eine erneute Dosiserhöhung ist zu erwägen, wenn die Nebenwirkung mindestens 28 Tage lang bei Grad <math>\leq 1</math> oder beim Ausgangswert verblieben ist.</li> <li>• Falls die Arthralgie oder Myalgie erneut auftritt, ist bis Grad <math>\leq 1</math> oder Ausgangswert zu unterbrechen und dann die Behandlung mit einer reduzierten Dosis unabhängig vom Zeitpunkt der Besserung fortzusetzen.</li> </ul>
	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterbrechen für mindestens 7 Tage oder bis Grad <math>\leq 1</math> oder Ausgangswert (maximal 28 Tage). Mit reduzierter Dosis wiederaufnehmen.</li> <li>• Eine erneute Dosiserhöhung ist zu erwägen, wenn die Nebenwirkung mindestens 28 Tage lang bei Grad <math>\leq 1</math> oder beim Ausgangswert verblieben ist.</li> </ul>
Andere Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8)	Grad 3 oder 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterbrechen bis Grad <math>\leq 1</math> oder Ausgangswert (maximal 28 Tage) und dann mit einer reduzierten Dosis fortfahren; ansonsten endgültige Beendigung der Behandlung.</li> </ul>

Nebenwirkung	Schwere <sup>a</sup>	QINLOCK-Dosismodifikationen
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine erneute Dosiserhöhung ist zu erwägen, wenn die Nebenwirkung mindestens 28 Tage lang nicht erneut aufgetreten ist.</li> <li>• Falls Grad 3 oder 4 erneut auftritt, endgültige Beendigung der Behandlung.</li> </ul>

<sup>a</sup> Grade gemäß National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03 (NCI-CTCAE v4.03).

### Begleitende Arzneimittel

Begleitende Arzneimittel, die starke oder mäßige Induktoren von CYP3A sind, sollten vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Falls ein starker oder mäßiger CYP3A-Induktor gleichzeitig verabreicht werden muss, kann die Dosierungshäufigkeit von QINLOCK während der gleichzeitigen Anwendung erhöht werden. Bei starken Induktoren kann die Dosis von 150 mg einmal täglich auf 150 mg zweimal täglich erhöht werden. Bei Patienten, die QINLOCK zweimal täglich einnehmen, ist der Patient anzuweisen, eine vergessene Dosis so bald wie möglich einzunehmen und dann die nächste Dosis zur regulär geplanten Zeit einzunehmen, wenn der Patient die Einnahme um bis zu 4 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt. Falls ein Patient die Einnahme einer Dosis um mehr als 4 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt, ist er anzuweisen, die versäumte Dosis nicht nachzuholen und das gewohnte Einnahmeschema einfach fortzusetzen. Bei diesen Patienten wird eine engmaschige Überwachung der allgemeinen Wirksamkeit und Sicherheit empfohlen.

### Besondere Patientengruppen

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung [Kreatinin-Clearance (CLcr) < 30 ml/min] liegen nur begrenzte klinische Daten vor. Eine empfohlene Dosis von QINLOCK wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht ermittelt (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. Eine empfohlene Dosis von QINLOCK wurde bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht ermittelt. Bei diesen Patienten wird eine engmaschige Überwachung der allgemeinen Sicherheit empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Ältere Patienten*

In klinischen Studien wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen älteren Patienten (im Alter von > 65 Jahren) und jüngeren Patienten (im Alter von ≤ 65 und ≥ 18 Jahren) beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von QINLOCK bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1). Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

QINLOCK ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Tabletten sollten jeden Tag zur gleichen Zeit mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Verschreibende Ärzte müssen die Patienten anweisen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken und nicht zu kauen, zu teilen oder zu zerdrücken. Patienten sollten die Tabletten nicht einnehmen, wenn sie zerbrochen, gerissen oder anderweitig beschädigt sind, da die möglichen Auswirkungen dieser Veränderungen nicht untersucht wurden.

### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom (PPES)

Das PPES trat bei Patienten auf, die mit Ripretinib behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Je nach Schweregrad sollte die Behandlung mit Ripretinib ausgesetzt und dann mit derselben oder einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Hypertonie

Unter Ripretinib wurde Hypertonie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung mit Ripretinib darf erst begonnen werden, wenn der Blutdruck angemessen eingestellt ist. Der Blutdruck ist nach klinischer Indikation zu überwachen. Je nach Schweregrad sollte die Behandlung mit Ripretinib ausgesetzt und dann mit derselben oder einer reduzierten Dosis fortgesetzt oder die Behandlung dauerhaft abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz (einschließlich Herzversagen, akutes Herzversagen, akutes linksventrikuläres Versagen und diastolische Dysfunktion) wurde unter Ripretinib beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Ejektionsfraktion sollte je nach klinischer Indikation mittels Echokardiogramm oder MUGA-Scan vor Beginn der Behandlung mit Ripretinib und während der Behandlung beurteilt werden. Bei linksventrikulärer systolischer Dysfunktion vom Grad 3 oder 4 sollte Ripretinib dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Sicherheit von

Ripretinib wurde bei Patienten mit einem Ausgangswert für die linksventrikuläre Ejektionsfraktion unter 50 % nicht untersucht.

#### Kutanes Plattenepithelkarzinom (CuSCC)

CuSCC wurde bei Patienten berichtet, die Ripretinib erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Dermatologische Untersuchungen sollten bei Beginn der Behandlung mit Ripretinib und routinemäßig während der Behandlung durchgeführt werden. Verdächtige Hautläsionen sollten durch Exzision und dermatopathologische Untersuchung behandelt werden. Die Behandlung mit Ripretinib sollte mit der gleichen Dosis fortgesetzt werden.

#### Wundheilungsstörungen

Es wurden keine formalen Studien zur Beurteilung der Wirkung von Ripretinib auf die Wundheilung durchgeführt. Bei Patienten, die Arzneimittel erhalten, die den Signalweg des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) hemmen, können Wundheilungsstörungen auftreten. Daher hat Ripretinib das Potenzial, die Wundheilung negativ zu beeinflussen.

Die Behandlung mit Ripretinib ist mindestens 3 Tage vor und nach einem kleineren chirurgischen Eingriff und mindestens 5 Tage vor und nach einem größeren chirurgischen Eingriff auszusetzen. Nach der klinischen Beurteilung einer ausreichenden Wundheilung kann die Behandlung mit Ripretinib nach einer Operation wieder aufgenommen werden.

#### Embryo-fötale Toxizität

Basierend auf Ergebnissen aus tierexperimentellen Studien kann Ripretinib den Fötus schädigen, wenn es bei schwangeren Frauen angewendet wird (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3). Es wird empfohlen, Frauen zu raten, während der Einnahme von Ripretinib eine Schwangerschaft zu vermeiden. Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn und während der Behandlung mit Ripretinib überprüft werden. Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit weiblichen Partnern im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis von Ripretinib eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3). Die Wirkungen von Ripretinib auf empfängnisverhütende Steroide wurden nicht untersucht. Wenn systemische kontrazeptive Steroide angewendet werden, sollte zusätzlich eine Barrieremethode zur Verhütung angewendet werden.

#### Fototoxizität

Ripretinib zeigt ein Potenzial für Fototoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Es wird empfohlen, Patienten anzuweisen, eine Exposition gegenüber direktem Sonnenlicht, Solarien und anderen UV-Strahlungsquellen zu vermeiden oder so gering wie möglich zu halten, da das Risiko für Fototoxizität im Zusammenhang mit Ripretinib besteht. Patienten sollten angewiesen werden, Maßnahmen wie schützende Kleidung (lange Ärmel und Hut) und Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor (SPF) zu verwenden.

### CYP3A-Inhibitoren und -Induktoren

Ripretinib ist ein CYP3A-Substrat. Die gleichzeitige Anwendung von Ripretinib mit dem starken CYP3A- und P-Glykoprotein (P-gp)-Inhibitor Itraconazol führte zu einem Anstieg der Ripretinib-Plasmaexposition (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist geboten, wenn Ripretinib zusammen mit Wirkstoffen angewendet wird, die starke CYP3A- und P-gp-Inhibitoren sind.

Die gleichzeitige Anwendung von Ripretinib mit dem starken CYP3A-Induktor Rifampicin führte zu einer Abnahme der Ripretinib-Plasmaexposition. Daher sollte die chronische Anwendung von starken oder mäßigen CYP3A-Induktoren zusammen mit Ripretinib vermieden werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

### Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile

QINLOCK enthält Lactose.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder der Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Sowohl Ripretinib als auch sein aktiver Metabolit DP-5439 werden hauptsächlich durch CYP3A4/5 eliminiert und sind Substrate des P-gp und des Brustkrebs-Resistenzproteins (BCRP).

#### Auswirkung anderer Arzneimittel auf Ripretinib

##### *Auswirkung starker CYP3A-/P-gp-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol (einem starken CYP3A-Inhibitor) und auch einem P-gp-Inhibitor erhöhte die  $C_{\max}$  von Ripretinib um 36 % und die  $AUC_{0-\infty}$  um 99 %. DP-5439  $C_{\max}$  blieb unverändert; die  $AUC_{0-\infty}$  stieg um 99 %. Starke Inhibitoren von CYP3A/P-gp (z. B. Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Itraconazol, Ritonavir, Posaconazol und Voriconazol) sind mit Vorsicht anzuwenden und die Patienten sind zu überwachen. Der Konsum von Grapefruitsaft wird nicht empfohlen.

##### *Wirkung von CYP3A-Induktoren*

Die gleichzeitige Anwendung von QINLOCK mit dem starken CYP3A-Induktor Rifampicin senkte die  $C_{\max}$  von Ripretinib um 18 % und die  $AUC_{0-\infty}$  um 61 %, senkte die  $AUC_{0-\infty}$  von DP-5439 um 57 % und erhöhte die  $C_{\max}$  von DP-5439 um 37 %.

Die gleichzeitige Anwendung von QINLOCK mit starken CYP3A-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Phenobarbital und Johanniskraut) und moderaten CYP3A-Induktoren (z. B. Efavirenz und Etravirin) muss daher vermieden werden. Wenn ein starker oder mäßiger CYP3A-Induktor gleichzeitig angewendet werden muss, kann die Dosierungshäufigkeit von QINLOCK während der gleichzeitigen Anwendung erhöht werden.

Bei starken Induktoren kann die Dosis von 150 mg einmal täglich auf 150 mg zweimal täglich erhöht werden. Bei Patienten, die QINLOCK zweimal täglich einnehmen und falls der Patient die Einnahme um bis zu 4 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt, ist der Patient anzuweisen, eine vergessene Dosis so bald wie möglich einzunehmen und dann die nächste Dosis zur regulär geplanten Zeit einzunehmen., Falls ein Patient die Einnahme einer Dosis um mehr als 4 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt, ist er anzuweisen, die versäumte Dosis nicht nachzuholen und das gewohnte Einnahmeschema einfach fortzusetzen. Klinisches Ansprechen und Verträglichkeit sind zu überwachen.

#### *Wirkung säurereduzierender Wirkstoffe*

Bei gleichzeitiger Anwendung von QINLOCK und Pantoprazol (einem Protonenpumpenhemmer) wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Plasmaexposition von Ripretinib und DP-5439 beobachtet.

#### *Wirkstofftransporter-Systeme*

Basierend auf *In-vitro*-Daten sollten Arzneimittel, die BCRP-Inhibitoren sind (z. B. Cyclosporin A, Eltrombopag), in Kombination mit QINLOCK mit Vorsicht angewendet werden, da erhöhte Plasmakonzentrationen von Ripretinib oder DP-5439 möglich sein können.

#### Wirkung von Ripretinib auf andere Arzneimittel

##### *CYP-Isoform-selektive Substrate*

*In-vitro*-Studien legen nahe, dass Ripretinib CYP2C8 hemmen kann. QINLOCK ist in Kombination mit Substraten von CYP2C8 (z. B. Repaglinid, Paclitaxel) mit Vorsicht anzuwenden, da die gleichzeitige Anwendung zu einer erhöhten Exposition von CYP2C8-Substraten führen kann. Der *in vivo*-Nettoeffekt der Hemmung von CYP3A4 im Darm und der systemischen CYP3A4-Induktion ist nicht bekannt. Vorsicht ist geboten, wenn Ripretinib gleichzeitig mit empfindlichen CYP3A4-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus) oder mit solchen angewendet wird, die überwiegend im Darm metabolisiert werden (z. B. Midazolam). Ripretinib und DP-5439 induzierten *in vitro* CYP2B6. Die gleichzeitige Anwendung von Ripretinib und CYP2B6-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Efavirenz) kann zum Verlust ihrer Wirksamkeit führen. Ripretinib und DP-5439 regulierten CYP1A2 *in vitro* herunter. Die gleichzeitige Anwendung von Ripretinib und CYP1A2-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Tizanidin) kann zu erhöhten Konzentrationen führen, und eine Überwachung wird empfohlen.

Es ist nicht bekannt, ob Ripretinib die Wirksamkeit systemisch wirkender hormoneller Kontrazeptiva reduziert; daher sollten Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva anwenden, diese durch eine Barrieremethode ergänzen.

### *Wirkstofftransporter-Systeme*

*In-vitro*-Studien legen nahe, dass Ripretinib ein Inhibitor von P-gp und BCRP ist. DP-5439 ist ein Substrat für P-gp und BCRP. DP-5439 ist ein Inhibitor von BCRP und MATE-1 (Multidrug And Toxin Protein 1).

Arzneimittel, die P-gp-Substrate mit enger therapeutischer Breite sind (z. B. Digoxin, Dabigatranetexilat), sollten in Kombination mit QINLOCK aufgrund der Wahrscheinlichkeit erhöhter Plasmakonzentrationen dieser Substrate mit Vorsicht angewendet werden.

QINLOCK ist in Kombination mit BCRP-Substraten (z. B. Rosuvastatin, Sulfasalazin und Irinotecan) und MATE-1-Substraten (z. B. Metformin) mit Vorsicht anzuwenden, da die gleichzeitige Anwendung von QINLOCK mit BCRP- und MATE-1-Substraten zu einem Anstieg ihrer Exposition führen kann. Es wurden keine klinischen Studien mit BCRP- oder MATE-1-Substraten durchgeführt.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen darüber informiert werden, dass QINLOCK den Fötus schädigen kann. Während der Behandlung und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis von QINLOCK muss eine wirksame Empfängnisverhütung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Vor Beginn und während der Behandlung mit QINLOCK muss der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter überprüft werden.

Die Wirkungen von QINLOCK auf kontrazeptive Steroide wurden nicht untersucht. Bei Anwendung systemischer Steroide zur Empfängnisverhütung ist ergänzend eine Barrieremethode einzusetzen.

#### Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Ripretinib bei Schwangeren vor. Aufgrund des Wirkmechanismus wird vermutet, dass Ripretinib bei Gabe während der Schwangerschaft fetale Schäden verursacht, und Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3). QINLOCK darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Ripretinib aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ripretinib/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit QINLOCK und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

## Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Ripretinib auf die menschliche Fertilität vor. Basierend auf Ergebnissen von Tierstudien kann die männliche und weibliche Fertilität durch die Behandlung mit QINLOCK beeinträchtigt werden (siehe Abschnitt 5.3).

## **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

QINLOCK hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten wurde nach Anwendung von QINLOCK über Müdigkeit berichtet. Wenn ein Patient an Müdigkeit leidet, kann dies Einfluss auf seine Verkehrstüchtigkeit oder seine Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

## **Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In der doppelblinden, randomisierten (2 : 1), placebokontrollierten Phase-3-Studie (INVICTUS) wurden 129 Teilnehmer mit der Diagnose fortgeschrittener GIST, bei denen mindestens 3 zugelassene vorherige Therapielinien versagt hatten, auf QINLOCK (n = 85) oder Placebo (n = 44) randomisiert (siehe Abschnitt 5.1). In die Phase-1-Studie DCC-2618-01-001 wurden insgesamt 277 Patienten mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen aufgenommen, und 218 Patienten wurden mit der empfohlenen Phase-2-Dosis von 150 mg QINLOCK einmal täglich behandelt.

Die mediane Behandlungsdauer mit QINLOCK in der doppelblinden Phase der INVICTUS-Studie betrug 5,49 Monate.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen ( $\geq 25$  %) bei mit QINLOCK behandelten Patienten in der gepoolten Sicherheitspopulation (n = 392) waren Müdigkeit (51,0 %), Alopezie (50,8 %), Übelkeit (39,8 %), Myalgie (37,8 %), Verstopfung (37,2 %), Diarrhö (32,7 %), PPES (29,8 %), Gewichtsabnahme (26,5 %) und Erbrechen (25,8 %).

Die Nebenwirkungen ( $\geq 10$  bis  $< 25$  %), die bei mit QINLOCK behandelten Patienten in der gepoolten Sicherheitspopulation (n = 392) beobachtet wurden, waren erhöhte Lipasewerte (23,7 %), Muskelkrämpfe (23,7 %), Arthralgie (21,2 %), Kopfschmerzen (20,7 %), Dyspnoe (20,2 %), Hypertonie (19,4 %), trockene Haut (17,6 %), Rückenschmerzen (15,6 %), Husten (15,6 %), erhöhte Bilirubinwerte im Blut (14,0 %), periphere Ödeme (13,8 %), Hypophosphatämie (12,2 %), Schmerzen in den Extremitäten (12,0 %), Pruritus (11,0 %) und seborrhoische Keratose (11,0 %).

Nebenwirkungen vom Grad 3/4 ( $\geq 2$  %), die bei mit QINLOCK behandelten Patienten in der gepoolten Sicherheitspopulation (n = 392) beobachtet wurden, waren erhöhte Lipasewerte (14,8 %), Anämie (14,0 %), Bauchschmerzen (8,2 %), Hypertonie (6,9 %), Müdigkeit (4,1 %), Hypophosphatämie (4,1 %), Erbrechen (2,6 %), Dyspnoe (2,0 %), Diarrhö (2,0 %) und

erhöhtes Bilirubin im Blut (2,0 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen ( $\geq 1\%$ ), die bei mit QINLOCK behandelten Patienten beobachtet wurden, waren Anämie (3,8 %), Dyspnoe (2,3 %), Erbrechen (2,0 %), Übelkeit (1,8 %), Müdigkeit (1,5 %), erhöhte Bilirubinwerte im Blut (1,3 %), Verstopfung (1,0 %) und Muskelschwäche (1,0 %).

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Gesamtsicherheitsprofil von QINLOCK basiert auf gepoolten Daten von 392 Patienten (gepoolte Sicherheitspopulation), die mindestens 1 Dosis QINLOCK erhalten haben. Zwei klinische Studien mit QINLOCK bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen wurden durchgeführt und bilden die primäre Grundlage für die Gesamtbewertung der Sicherheit: eine Pivotsstudie der Phase 3 bei erwachsenen Patienten mit GIST, Studie DCC-2618-03-001 (INVICTUS) (siehe Abschnitt 5.1) und eine offene, erstmalige Studie am Menschen bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen (Studie DCC-2618-01-001).

Die doppelblinde Phase der INVICTUS-Studie bildete die primäre Grundlage für die Bestimmung der Nebenwirkungen. Die während der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse, die in der QINLOCK-Gruppe mindestens 5 % höher waren als in der Placebo-Gruppe, und diejenigen, die in der QINLOCK-Gruppe mindestens 1,5-mal größer waren als in der Placebo-Gruppe in INVICTUS, wurden als unerwünschte Arzneimittelwirkungen betrachtet. Behandlungsbedingte Nebenwirkungen, die in der INVICTUS-Studie identifiziert wurden, wurden auch in der gepoolten Sicherheitspopulation (n = 392) bewertet. Diese Ereignisse wurden gemäß der Beurteilung des Sponsors als unerwünschte Arzneimittelwirkungen betrachtet. Sie sind nach Systemorganklasse klassifiziert, und es wird der am besten geeignete MedDRA-Begriff verwendet, um eine bestimmte Reaktion und ihre Synonyme sowie verwandten Erkrankungen zu beschreiben.

Die Schwere der Nebenwirkungen wurde auf der Grundlage der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) mit folgenden Definitionen beurteilt: Grad 1 = leicht, Grad 2 = mittelschwer, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich und Grad 5 = Tod.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) und in Tabelle 2 angegeben. Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 2: In INVICTUS und der Studie DCC-2618-01-001 gemeldete Nebenwirkungen**

<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	
Sehr häufig	Seborrhoische Keratose
Häufig	Melanozytärer Naevus, Hautpapillom, Plattenepithelkarzinom der Haut <sup>a</sup> , fibröses Histiozytom
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Häufig	Hypothyreose

<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig	Hypophosphatämie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Häufig	Depression
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Periphere sensorische Neuropathie
<b>Herzerkrankungen</b>	
Häufig	Herzinsuffizienz <sup>b</sup> , Tachykardie
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Sehr häufig	Hypertonie <sup>c</sup>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Sehr häufig	Dyspnoe, Husten
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig	Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen
Häufig	Stomatitis, Schmerzen im Oberbauch
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Sehr häufig	Alopezie, PPES, trockene Haut, Pruritus
Häufig	Hyperkeratose, makulopapulöser Hautausschlag, generalisierter Pruritus, akneiforme Dermatitis
<b>Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen</b>	
Sehr häufig	Myalgie, Muskelkrämpfe, Arthralgie, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten
Häufig	Muskelschwäche, muskuloskelettale Brustschmerzen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig	Müdigkeit, periphere Ödeme
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig	Gewichtsabnahme, Lipase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht
Häufig	Alaninaminotransferase erhöht

<sup>a</sup> Plattenepithelkarzinom der Haut (Plattenepithelkarzinom der Haut, Keratoakanthom, Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich)

<sup>b</sup> Herzinsuffizienz (Herzversagen, akutes linksventrikuläres Versagen, akutes Herzversagen, diastolische Dysfunktion)

<sup>c</sup> Hypertonie (Hypertonie, erhöhter Blutdruck)

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom (PPES)

In der doppelblinden Phase der INVICTUS-Studie wurde PPES bei 19 von 85 (22,4 %) Patienten in der QINLOCK-Gruppe und bei keinem Patienten in der Placebo-Gruppe berichtet. PPES führte bei 1,2 % der Patienten zum Absetzen der Dosis, bei 3,5 % der Patienten zur Unterbrechung der Behandlung und bei 2,4 % der Patienten zur Dosisreduktion. Alle Ereignisse waren leicht bis mittelschwer (58 % Grad 1 und 42 % Grad 2).

In der gepoolten Sicherheitspopulation traten PPES bei 29,8 % von 392 Patienten auf, einschließlich Grad 3 Nebenwirkungen bei 0,5 %. Die mediane Zeit bis zum Auftreten und die Dauer des ersten Ereignisses betrug 8,1 Wochen (Spanne: 0,5 Wochen bis 112,1 Wochen) und

24,3 Wochen (Spanne: 0,3 Wochen bis 191,7 Wochen). Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

### Hypertonie

In der doppelblinden Phase der INVICTUS-Studie gab es eine höhere Inzidenz von Hypertonie (alle Ereignisse unabhängig von der Kausalität) bei mit QINLOCK behandelten Patienten (15,3 %) im Vergleich zu 4,7 % der mit Placebo behandelten Patienten.

In der gepoolten Sicherheitspopulation trat Hypertonie bei 19,4 % von 392 Patienten auf, einschließlich Grad 3 Nebenwirkungen bei 6,9 %. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

### Herzinsuffizienz

In der doppelblinden Phase der INVICTUS-Studie trat Herzinsuffizienz (alle Ereignisse unabhängig von der Kausalität) bei 1,2 % der 85 Patienten auf, die QINLOCK erhielten. Herzinsuffizienz führte bei 1,2 % der 85 Patienten, die QINLOCK erhielten, zum Absetzen der Dosis.

In der gepoolten Sicherheitspopulation trat Herzinsuffizienz bei 1,5 % von 392 Patienten auf, einschließlich Grad 3 Nebenwirkungen bei 1,0 %.

In der gepoolten Sicherheitspopulation hatten 299 von 392 Patienten einen Ausgangswert und mindestens ein Echokardiogramm nach dem Ausgangswert. Eine verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion vom Grad 3 trat bei 4,0 % der 299 Patienten auf.

Weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4.

### Kutane maligne Erkrankungen

In der doppelblinden Phase der INVICTUS-Studie wurde bei 5,9 % der 85 Patienten, die QINLOCK erhielten, über CuSCC (alle Ereignisse unabhängig von der Kausalität) berichtet. CuSCC der Haut wurde bei den mit Placebo behandelten Patienten nicht berichtet. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

In der gepoolten Sicherheitspopulation traten CuSCC bei 8,7 % von 392 Patienten auf, einschließlich Nebenwirkungen vom Grad 3 bei 0,5 %. Melanome (alle Ereignisse unabhängig von der Kausalität) traten bei 0,3 % der 392 Patienten auf.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **Überdosierung**

Es ist kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung mit QINLOCK bekannt.

Im Falle einer vermuteten Überdosierung muss QINLOCK unverzüglich abgesetzt, eine optimale unterstützende Behandlung durch einen Arzt eingeleitet und der Patient bis zur klinischen Stabilisierung beobachtet werden.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gemäß Annex IIb des European Public Assessment Reports (EPAR) handelt es sich um ein der Verschreibungspflicht unterliegendes Arzneimittel [2].

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der Annex IId des EPAR enthält folgende Informationen zu den „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ [2]:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Der EPAR enthält im Abschnitt 2.6 außerdem noch folgende Angaben hinsichtlich der Sicherheitsbedenken und des Pharmakovigilanzplans [3]:

*Sicherheitsbedenken*

Tabelle 3-18: Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Palmar-plantares Erythrodyssäthese-Syndrom</li> <li>• Hypertonie</li> <li>• Herzinsuffizienz</li> <li>• Kutanes Plattenepithelkarzinom</li> </ul>
Wichtige potenzielle Risiken	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Embryo-fötale Toxizität</li> <li>• Fototoxizität</li> </ul>
Fehlende Informationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anwendung bei Patienten mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung</li> <li>• Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung</li> </ul>

*Pharmakovigilanzplan*

Tabelle 3-19: Übersicht über laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Studie und Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
Kategorie 3 – Notwendige zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten				
Studie DCC-2618-01-004  Offene Phase 1-Studie zur Bewertung der Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit von Ripretinib bei Patienten mit Leberfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen.  (laufend)	Untersuchung der Auswirkung einer milden, moderaten und schweren Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Ripretinib  Beurteilung der Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit einer Einzeldosis von 50 mg Ripretinib bei Patienten mit Leberfunktionsstörung im Vergleich zu gematchten gesunden Probanden mit normaler Leberfunktion	Anwendung bei Patienten mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung	Studienbeginn:	September 2019
			Pharmakokinetik-Ergebnisse:	Juni 2022
			Studienende (last patient out):	Dezember 2021
			Studienbericht:	Juni 2022

*Maßnahmen zur Risikominimierung*

Tabelle 3-20: Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom (Wichtiges identifiziertes Risiko)	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosisanpassungen für Grad 2 und Grad 3 PPES in Abschnitt 4.2 der SmPC</li> <li>• Behandlungshinweise in Abschnitt 4.4 der SmPC und in Abschnitt 4 der Packungsbeilage</li> <li>• SmPC Abschnitt 4.8</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitt 4</li> <li>• Beschränkte ärztliche Verschreibung</li> </ul> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>
Hypertonie (Wichtiges identifiziertes Risiko)	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosisanpassungen und medizinisches Management bei Hypertonie Grad 3 und dauerhaftes Absetzen von Ripretinib bei Hypertonie Grad 4 in der SmPC Abschnitt 4.2</li> <li>• Warnung zu den zu ergreifenden Maßnahmen in der SmPC Abschnitt 4.4</li> <li>• SmPC Abschnitt 4.8</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitt 4</li> <li>• Beschränkte ärztliche Verschreibung</li> </ul> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>
Herzinsuffizienz (Wichtiges identifiziertes Risiko)	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anleitung zum Absetzen von Ripretinib bei linksventrikulärer systolischer Dysfunktion Grad 3 oder 4 in Abschnitt 4.2 und 4.4 der SmPC</li> <li>• Warnhinweis zur Beurteilung der Ejektionsfraktion vor Beginn der Behandlung mit Ripretinib und während der Behandlung wie klinisch angezeigt in Abschnitt 4.4 der SmPC</li> <li>• SmPC Abschnitt 4.8</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitt 4</li> <li>• Beschränkte ärztliche Verschreibung</li> </ul> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
<p>Kutanes Plattenepithelkarzinom (Wichtiges identifiziertes Risiko)</p>	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Warnung, dass Patienten dermatologische Untersuchungen zu Beginn der Behandlung mit Ripretinib und routinemäßig während der Behandlung erhalten müssen sowie Angaben zu zu ergreifenden Maßnahmen in Abschnitt 4.4 der SmPC und in Abschnitt 4 der Packungsbeilage</li> <li>• Warnung verdächtige Hautläsionen durch Exzision und dermatopathologische Untersuchung zu behandeln in Abschnitt 4.4 der SmPC</li> <li>• SmPC Abschnitt 4.8</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitt 4</li> <li>• Beschränkte ärztliche Verschreibung</li> </ul> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>
<p>Embryo-fötale Toxizität (Wichtiges potenzielles Risiko)</p>	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Empfehlung, Frauen zu raten, eine Schwangerschaft während der Einnahme von Ripretinib zu vermeiden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich, den Schwangerschaftsstatus vor Beginn der Ripretinib und während der Behandlung zu überprüfen und während der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung (mit einer Barrieremethode der Empfängnisverhütung, wenn systemische kontrazeptive Steroide verwendet werden) für mindestens 1 Woche nach der endgültigen Dosis anzuwenden in der SmPC Abschnitt 4.4 und 4.6 und in Packungsbeilage Abschnitt 2</li> <li>• Informationen zu prä-klinischen Ergebnissen in der SmPC Abschnitt 5.3</li> <li>• Beschränkte ärztliche Verschreibung</li> </ul> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>
<p>Fototoxizität (Wichtiges potenzielles Risiko)</p>	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Empfehlung an Patienten, die Exposition gegenüber direktem Sonnenlicht, Sonnenlampen und anderen Quellen ultravioletter Strahlung aufgrund des Risikos einer Fototoxizität im Zusammenhang mit Ripretinib zu vermeiden oder zu minimieren; und Empfehlung an den Patienten, Maßnahmen wie Schutzkleidung (lange Ärmel und Hut) und Sonnencreme mit hohem Lichtschutzfaktor zu verwenden in der SmPC Abschnitt 4.4 und in der Packungsbeilage Abschnitt 2</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beschränkte ärztliche Verschreibung</li> </ul> Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>
Anwendung bei Patienten mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung (Fehlende Information)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Information, dass die Pharmakokinetik und Sicherheit bei Patienten mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht wurden und dass in dieser Untergruppe keine Dosierungsempfehlung gegeben werden kann in der SmPC in den Abschnitten 4.2 und 5.2 und in der Packungsbeilage Abschnitt 3</li> <li>• Anleitung zur genauen Überwachung der Gesamtsicherheit bei Patienten mit moderater und schwerer Leberfunktionsstörung in der SmPC Abschnitt 4.2</li> <li>• Beschränkte ärztliche Verschreibung</li> </ul> Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>
Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Fehlende Information)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Information, dass bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CLcr &lt; 30 ml/min) nur begrenzte klinische Daten vorliegen und dass bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung keine empfohlene Dosis Ripretinib festgelegt wurde in den Abschnitten 4.2 und 5.2 der SmPC und in der Packungsbeilage Abschnitt 3</li> <li>• Beschränkte ärztliche Verschreibung</li> </ul> Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>
CLcr: Creatinine clearance (Kreatinin-Clearance); PPES: Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom; SmPC: Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)	

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Es wurden der EPAR einschließlich seiner Anhänge sowie die Fachinformation von Ripretinib verwendet.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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 50 mg Tabletten. Stand: November 2021.
2. European Medicines Agency (EMA) 2021. European Public Assessment Report (EPAR) - Anhang II.
3. European Medicines Agency (EMA) 2021. European Public Assessment Report (EPAR).

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-21 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Engmaschige Überwachung der allgemeinen Wirksamkeit und Sicherheit	<p><b>Abschnitt 4.2</b>  <i>Begleitende Arzneimittel</i>            „Begleitende Arzneimittel, die starke oder mäßige Induktoren von CYP3A sind, sollten vermieden werden. Falls ein starker oder mäßiger CYP3A-Induktor gleichzeitig verabreicht werden muss, kann die Dosierungshäufigkeit von QINLOCK während der gleichzeitigen Anwendung erhöht werden. [...] Falls ein Patient die Einnahme einer Dosis um mehr als 4 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt, ist er anzuweisen, die versäumte Dosis nicht nachzuholen und das gewohnte Einnahmeschema einfach fortzusetzen. Bei diesen Patienten wird eine engmaschige</p>	nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Überwachung der allgemeinen Wirksamkeit und Sicherheit <u>empfohlen.</u> “	
2	Engmaschige Überwachung der allgemeinen Sicherheit	<b>Abschnitt 4.2</b> <i>Leberfunktionsstörung</i> „Bei diesen Patienten wird eine engmaschige Überwachung der allgemeinen Sicherheit <u>empfohlen.</u> “	nein
3	Überwachung des Blutdrucks	<b>Abschnitt 4.4</b> <i>Hypertonie</i> „Der Blutdruck <u>ist</u> nach klinischer Indikation zu überwachen.“	nein
4	EKG oder MUGA-Scan	<b>Abschnitt 4.4</b> <i>Herzinsuffizienz</i> „Die Ejektionsfraktion <u>sollte</u> je nach klinischer Indikation mittels Echokardiogramm oder MUGA-Scan vor Beginn der Behandlung mit Ripretinib und während der Behandlung beurteilt werden.“	nein
5	Dermatologische Untersuchungen	<b>Abschnitt 4.4</b> <i>Kutanes Plattenepithelkarzinom (CuSCC)</i> „Dermatologische Untersuchungen <u>sollten</u> bei Beginn der Behandlung mit Ripretinib und routinemäßig während der Behandlung durchgeführt werden. Verdächtige Hautläsionen <u>sollten</u> durch Exzision und dermatopathologische Untersuchung behandelt werden.“	nein
6	Überprüfung des Schwangerschaftsstatus	<b>Abschnitt 4.4.</b> <i>Embryo-fötale Toxizität</i> „Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter <u>muss</u> vor Beginn und während der Behandlung mit Ripretinib überprüft werden.“	nein
7	Überprüfung des Vorliegens einer seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, eines totalen Lactase-Mangels oder einer Glucose-Galactose-	<b>Abschnitt 4.4</b> <i>Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile</i> „Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder	nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Malabsorption	der Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.“	
8	Überwachung des klinischen Ansprechens und der Verträglichkeit	<b>Abschnitt 4.5</b> <i>Wirkung von CYP3A-Induktoren</i> „Wenn ein starker oder mäßiger CYP3A-Induktor gleichzeitig angewendet werden muss, kann die Dosierungshäufigkeit von QINLOCK während der gleichzeitigen Anwendung erhöht werden. [...] Klinisches Ansprechen und Verträglichkeit sind zu überwachen.“	nein

CYP: Cytochrom P450; CuSCC: Cutaneous squamous cell carcinoma (kutanes Plattenepithelkarzinom); EKG: Elektrokardiogramm; MUGA: multigated acquisition (quantitative Sequenzszintigraphie)

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Stand der Information: November 2021

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-21, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-21 bei.*

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen sind im aktuell gültigen einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)-Katalog abgebildet [1].

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

EBM Stand: 3. Quartal 2021 [1].

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2021 2021. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 3. Quartal 2021.