



IGNORANTIA NOCET

Qinlock[®] (ripretynib) w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST)

Analiza kliniczna
Wersja 1.2

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:

Genesis Biopharma Poland sp. Z.o.o.

Warszawa, 06.02.2025 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza kliniczna została zmieniona 6 lutego 2025 roku w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.423.1.76.2024.10.DD. Pierwotnie analiza została zakończona 29 maja 2024 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy • Kontrola jakości • Kontrola merytoryczna
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrola jakości • Kontrola merytoryczna • Strategia wyszukiwania • Selekcja abstraktów i pełnych tekstów • Ograniczenia • Podsumowanie • Dyskusja • Opracowywanie wyników i kontrola obliczeń • Streszczenie
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrola jakości • Kontrola merytoryczna • Strategia wyszukiwania • Selekcja abstraktów i pełnych tekstów • Opracowywanie wyników i kontrola obliczeń • Ocena jakości informacji • Opis punktów końcowych • Opis ograniczeń • Podsumowanie i wnioski • Charakterystyka włączonych badań pierwotnych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis przeglądu systematycznego • Opis zakończonych (nieopublikowanych), trwających lub planowanych badań klinicznych • Opis punktów końcowych • Charakterystyka włączonych badań pierwotnych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy • Opracowywanie wyników i kontrola obliczeń • Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych • Ocena jakości informacji • Opis punktów końcowych

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów

Raport wykonano na zlecenie firmy Genesis Biopharma Poland sp. Z.o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	10
Streszczenie	13
1. Cel analizy.....	19
2. Metodyka.....	20
3. Przegląd systematyczny	22
3.1. Źródła danych	22
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	22
3.3. Ocena jakości badań.....	23
3.4. Strategia wyszukiwania	23
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	25
3.6. Badania włączone	27
3.6.1. Opracowania wtórne	31
3.6.2. Badania pierwotne	32
3.6.3. Dodatkowe publikacje	56
3.7. Ekstrakcja danych.....	57
3.8. Ocena jakości informacji	59
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	64
3.9.1. Plan analizy statystycznej w badaniach włączonych	67
4. Ocena skuteczności RIP+BSC względem PLC+BSC na podstawie randomizowanego badania <i>INVICTUS</i>	70

4.1. Przeżycie wolne od progresji choroby	71
4.1.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby.....	71
4.1.2. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby	76
4.1.3. Czas do progresji choroby na podstawie niezależnego przeglądu radiologicznego	77
4.2. Odpowiedź na leczenie	77
4.2.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie.....	78
4.2.2. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie i czas trwania odpowiedzi na leczenie	82
4.3. Przeżycie całkowite.....	82
4.3.1. Czas przeżycia całkowitego	83
4.3.2. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego.....	86
4.4. Ocena jakości życia	87
4.4.1. Wynik EORTC-QLQ-C30	88
4.4.2. Wynik EQ-VAS.....	92
4.4.3. Czas do definitywnego pogorszenia	94
5. Ocena skuteczności RIP na podstawie wyników badań RWE.....	95
5.1. Badanie <i>UK RWE</i>	95
5.1.1. Przeżycie wolne od progresji choroby	96
5.1.2. Odpowiedź na leczenie	98
5.1.3. Przeżycie całkowite	99
5.1.4. Czas do przerwania leczenia.....	100

5.1.5. Czas leczenia po progresji choroby	100
5.2. Badanie <i>Zhang 2023</i>	101
5.2.1. Przeżycie wolne od progresji choroby	101
5.2.2. Przeżycie całkowite	102
5.2.3. Odpowiedź na leczenie	103
5.2.4. Jakość życia.....	104
6. Ocena bezpieczeństwa RIP+BSC względem PLC+BSC na podstawie randomizowanego badania <i>INVICTUS</i>	106
6.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	107
6.2. Działania niepożądane powstałe w trakcie leczenia	110
7. Ocena bezpieczeństwa RIP na podstawie wyników badań RWE	118
7.1. Badanie <i>UK RWE</i>	118
7.1.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	118
7.2. Badanie <i>Zhang 2023</i>	122
7.2.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	122
7.2.2. Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki RIP	123
7.2.3. Zdarzenia niepożądane.....	124
8. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	126
9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	128
9.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	128
9.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	128
9.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych.....	130

9.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych.....	131
9.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie <i>FDA 2023</i>	133
9.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC.....	133
10. Ograniczenia.....	135
11. Podsumowanie i wnioski końcowe	141
12. Dyskusja	151
13. Załączniki	157
13.1. Badanie <i>INVICTUS</i>	157
13.1.1. Przeżycie wolne od progresji choroby – analiza w podgrupach	157
13.1.2. Przeżycie całkowite – DCO maj 2021 r.	157
13.1.3. Przeżycie całkowite – analiza dla chorych po zmianie leczenia PLC→RIP vs brak zmiany leczenia	158
13.1.4. Ocena jakości życia – zmiany zachodzące w czasie	160
13.1.5. Analiza skuteczności RIP w zależności od typu mutacji	162
13.1.6. Wyniki PFS dla chorych z grupy PLC→RIP w otwartym okresie badania (populacja ITT)	168
13.2. Badanie <i>UK RWE</i>	168
13.2.1. Przeżycie wolne od progresji choroby – analiza w podgrupach	168
13.2.2. Przeżycie całkowite – analiza w podgrupach.....	171
13.2.3. Czas do przerwania leczenia – analiza w podgrupach	171
13.3. Badanie <i>Zhang 2023</i>	172
13.3.1. Ocena skuteczności – analiza w podgrupach.....	172

13.4. Skuteczność i bezpieczeństwo RIP na podstawie badania <i>Janku 2020a</i>	175
13.4.1. Ocena skuteczności	175
13.4.2. Ocena bezpieczeństwa	179
13.5. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – porównanie bezpośrednie	184
13.6. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	185
13.7. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	186
13.8. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	190
13.9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	193
13.9.1. Badanie <i>INVICTUS</i>	193
13.9.2. Badanie <i>Janku 2020a</i>	199
13.9.3. Badanie <i>UK RWE</i>	203
13.9.4. Badanie <i>Zhang 2023</i>	205
13.10. Skale oceny jakości badań	208
13.11. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych	216
13.12. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	217
14. Spis tabel	219
15. Spis rysunków	223
16. Bibliografia.....	226
16.1. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego	226
16.2. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego.....	228
16.3. Pozostałe referencje bibliograficzne	235

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – abstrakt
ADRReport	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ATRX	ang. <i>alpha thalassemia mental retardation</i> – upośledzenie umysłowe związane z talasemią alfa
b/d	brak danych
BCRP	ang. <i>breast cancer resistance protein</i> – białka oporności raka piersi
BICR	ang. <i>Blinded Independent Central Review</i> – niezależna centralna komisja weryfikacyjna w warunkach zaślepienia
BID	łac. <i>bis in die</i> – dwa razy dziennie
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CDKN	ang. <i>cyclin dependent kinase inhibitor</i> – inhibitor kinazy zależnej od cykliny
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach Cochrane Library
cfDNA	ang. <i>cell-free deoxyribonucleic acid</i> – bezkomórkowy kwas deoksyrybonukleinowy
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CR	ang. <i>complete response</i> – odpowiedź całkowita
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
CYP	cytochrom P450
DCO	ang. <i>data cutoff</i> – data odcięcia danych
DCR	ang. <i>disease control rate</i> – wskaźnik kontroli choroby
DD	ang. <i>definitive deterioration</i> – definitywne pogorszenie
DOR	ang. <i>duration of response</i> – czas trwania odpowiedzi
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala oceny sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EORTC QLQ-C30	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Module (QLQ-C30) questionnaire</i> – kwestionariusz jakości życia – moduł dla chorób nowotworowych Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów
EQ-5D-3L	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions 3 Levels</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach na 3 poziomach
EQ-5D-5L	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions 5 Levels</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach na 5 poziomach

Skrót	Rozwinięcie
EQ-VAS	ang. <i>EuroQol Visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa wykorzystana w kwestionariuszu EQ5D
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GIST	ang. <i>gastrointestinal stromal tumors</i> – nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HRQoL	ang. <i>Health Related Quality of Life</i> – jakość życia zależna od stanu zdrowia
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp międzykwartylowy
IS	istotność statystyczna
it	typ publikacji
ITT	ang. <i>intention to treat</i> – (populacja) zgodna z zaplanowanym leczeniem
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LVEF	ang. <i>left ventricular ejection fraction</i> – frakcja wyrzutowa lewej komory
MACE	ang. <i>major adverse cardiovascular events</i> – poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe
MCL1	ang. <i>myeloid cell leukemia 1</i> – białaczka szpikowa 1
MD	ang. <i>median deviation</i> – średnie odchylenie
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MID	ang. <i>minimal important difference</i> – minimalna istotna różnica
mRECIST	ang. <i>modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – zmodyfikowane kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe w guzach litych
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
N/E	ang. <i>not estimable</i> – niemożliwe do oszacowania
n/o	nie oceniano/ nie osiągnięto
NF1	ang. <i>neurofibromatosis type-1</i> – nerwiakowłókniakowatość typu 1
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego

Skrót	Rozwinięcie
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PAP	ang. <i>Patient Assistance Program</i> – program pomocy choremu
PD	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby
P-gp	glikoproteina P
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PPES	ang. <i>palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome</i> – zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej
PR	ang. <i>partial response</i> – odpowiedź częściowa
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PTEN	ang. <i>phosphatase and tensin homolog</i> – homolog fosfatazy i tensyny
QD	łac. <i>quaque die</i> – raz dziennie
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe w guzach litych
RIP	ripretynib
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
RWE	ang. <i>real world evidence</i> – dane z rzeczywistej praktyki klinicznej
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SDH	ang. <i>succinate dehydrogenase deficiency</i> – niedobór dehydrogenazy bursztynianowej
SDi	ang. <i>stable disease</i> – stabilizacja choroby
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse events</i> – zdarzenia niepożądane powstałe w trakcie leczenia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
TKI	ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i> – inhibitory kinazy tyrozynowej
tn	nazwa handlowa
TP53	ang. <i>tumor protein 53</i> – białko nowotworowe 53
TTD	ang. <i>time to treatment discontinuation</i> – czas do przerwania leczenia
TUDD	ang. <i>time until definitive deterioration</i> – czas do definitywnego pogorszenia
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali)

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Qinlock® (RIP, ripretynib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem, wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z technologiami opcjonalnym.

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.4.

POPULACJA

Ripretynib zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)* jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni ≥ 3 inhibitorami kinazy, w tym imatynibem.

Produkt leczniczy Qinlock® ma być finansowany w Polsce w ramach *Programu lekowego Leczenie ripretynibem chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)*.

INTERWENCJA

Ripretynib jest nowym inhibitorem kinazy tyrozynowej, który hamuje ekspresję protoonkogenu *KIT* dla receptora o aktywności kinazy tyrozynowej i kinazy *PDGFRA*, w tym typu dzikiego oraz mutacji pierwotnych i wtórnych. Ripretynib hamuje *in vitro* również inne kinazy, takie jak *PDGFRB*, *TIE2*, *VEGFR2* i *BRAF*. Zalecana dawka to 150 mg ripretynibu (3 tabletki po 50 mg), przyjmowana raz na dobę codziennie o tej samej porze podczas posiłku lub niezależnie od posiłków. Leczenie lekiem Qinlock® należy kontynuować, dopóki obserwuje się korzyści z jego stosowania lub do czasu wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności.

KOMPARATOR

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Jako technologię alternatywną dla ripretynibu w rozpatrywanym wskazaniu tj. leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni ≥ 3 inhibitorami kinazy, w tym imatynibem wskazano najlepsze leczenie wspomagające.

Wybór komparatorów został wykonany zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytocznymi oceny technologii medycznych AOTMiT*.

PUNKTY KOŃCOWE

W ramach Analizy klinicznej dla produktu leczniczego Qinlock® (ripretynib) stosowanego w rozpatrywanym wskazaniu raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- przeżycie wolne od progresji choroby (np. czas przeżycia wolnego od progresji choroby);
- przeżycie całkowite (np. czas przeżycia całkowitego);
- odpowiedź na leczenie (np. częstość występowania całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie);
- jakość życia związana z chorobą (np. czas do pogorszenia jakości życia, częstość występowania poprawy lub pogorszenia jakości życia);
- profil bezpieczeństwa (np. zgony, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy);
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji);
- Publikacje pełnotekstowe i abstrakty konferencyjne¹;
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie (zarówno badania z grupą kontrolną, jak i badania jednoramienne)²;
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

BADANIA

Do analizy włączono:

- 6 przeglądów systematycznych: *Chen 2024, Hu 2023, Van de Wal 2022, Xiao 2022, Xiong 2022, Zhang 2021*;
- 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, kontrolowane placebo badanie III fazy *INVICTUS* (publikacja główna *Blay 2020* oraz dodatkowe dane przedstawione w abstrakcie konferencyjnym *Bauer 2021*, publikacji *Bauer 2021a*, abstrakcie konferencyjnym *Becker 2022*, abstrakcie konferencyjnym *Heinrich 2020*, publikacji *Schöffski 2022*, abstrakcie konferencyjnym *von Mehren 2021*, *ChPL Qinlock®* i w dokumencie *EMA EPAR 2021*);
- 1 jednoramienne badanie I fazy: *Janku 2020a*;

¹ Abstrakty konferencyjne włączano tylko dla badań randomizowanych włączonych do analizy. Uwzględniono jedynie abstrakty zawierające dodatkowe dane do badań włączonych do analizy dla istotnych punktów końcowych lub dane dla dłuższego okresu obserwacji niż w publikacji pełnotekstowej.

² w przypadku badań eksperymentalnych i obserwacyjnych dla populacji chorych rasy kaukaskiej włączane będą badania przeprowadzone na grupie ≥ 10 chorych. W przypadku odnalezienia badań eksperymentalnych i obserwacyjnych dla innej rasy np. azjatyckiej będą włączane badania przeprowadzone na dużej grupie chorych (>100 chorych).

- 2 badania dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej: *UK RWE (Lim 2024)* i *Zhang 2023*

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej odnalezione na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: *ChPL Qinlock®, EMA EPAR 2021, FDA 2023*; dane z bazy ADRReports i WHO UMC.

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo ripretynibu względem BSC w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego.

Wyniki z badania randomizowanego *INVICTUS* przedstawiono dla DCO: 31.05.2019 r. – mediana (IQR) okresu obserwacji wynosiła 6,3 mies. (3,2; 8,2) w grupie RIP + BSC oraz 1,6 mies. (1,1; 2,7) w grupie PLC + BSC oraz dla dłuższego okresu obserwacji (DCO: 09.03.2020 r., 10.08.2020 r. oraz DCO: styczeń 2021 r. i DCO maj 2021 r.). W badaniu przeprowadzono hierarchiczne testowanie punktów końcowych.

SKUTECZNOŚĆ

Ocena skuteczności

W badaniu *INVICTUS* w analizie pierwszorzędowej (data odcięcia danych: 31 maja 2019 r.) wykazano korzystny wpływ stosowania RIP na PFS we wszystkich ocenianych podgrupach chorych. Mediana PFS określona przez BICR (w miesiącach) (95% CI) wynosiła 6,3 (4,6; 6,9) w przypadku RIP w porównaniu z 1,0 (0,9; 1,7) w przypadku placebo. Ryzyko progresji choroby lub zgonu w populacji ogółem było zatem o 85% niższe w grupie chorych leczonych RIP + BSC względem grupy kontrolnej (HR: 0,15 (95% CI, 0,09; 0,25)). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść RIP. W grupie RIP wykazano przewagę w PFS względem PLC niezależnie od typu mutacji GIST. Zbieżne wyniki raportowano dla dłuższych dat odcięcia danych oraz oceny PFS wg badacza.

Odpowiedź na leczenie stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy badania. Odpowiedź całkowitą (ORR) raportowano częściej w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną, odpowiednio 9,4% vs 0%. Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie (p-wartość wynosiła 0,0504). Odpowiedź częściową raportowano częściej w grupie badanej niż kontrolnej (9,4% vs 0%) a progresję raportowano rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej (18,8% vs 63,6%).

Żaden chory w badaniu nie uzyskał całkowitej odpowiedzi na leczenie. Należy się jednak tego spodziewać u chorych z zaawansowanym GIST, którzy byli leczeni 3 lub więcej TKI. Wskaźniki ORR są na ogół niższe w późniejszych liniach leczenia GIST a częściowa odpowiedź i stabilna choroba to bardzo dobre wyniki na tym etapie leczenia choroby.

W badaniu *INVICTUS* dla DCO: 31.05.2019 r. mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła odpowiednio 15,1 miesiąca w grupie badanej i 6,6 miesiąca w grupie kontrolnej. W populacji ogółem ryzyko zgonu było o 64% niższe w grupie leczonej RIP + BSC niż w grupie otrzymującej PLC + BSC (HR=0,36 (95% CI: 0,21; 0,62)). W przypadku dłuższego okresu obserwacji (DCO: 10.08.2020 r.) mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła odpowiednio 18,2 miesiąca w grupie badanej i 6,3 miesiąca w grupie kontrolnej, a ryzyko zgonu było o 58% niższe w grupie leczonej RIP + BSC niż w grupie otrzymującej PLC + BSC. Ze względu na hierarchiczną procedurę testowania punktów końcowych, całkowite przeżycie nie mogło zostać formalnie przetestowane pod kątem istotności statystycznej różnic między grupami.

W badaniu *INVICTUS* oceniano ORR przed OS gdyż dla OS potrzebny jest znacznie dłuższy czas obserwacji w porównaniu z odpowiedzią na leczenie. Hierarchia w wyborze ocenianych w badaniu punktów końcowych została ustalona zgodnie z praktyką kliniczną.

Ze względu na hierarchiczną procedurę testowania punktów końcowych, punkt końcowy dotyczący jakości życia również nie mógł zostać formalnie testowany pod kątem istotności statystycznej różnic między grupami, jednakże na podstawie otrzymanych wyników wykazano klinicznie istotną poprawę jakości życia w grupie badanej.

W tabeli poniżej przedstawiono zbiorcze podsumowanie głównych wyników skuteczności z włączonych badań, w tym badań RWE. Zaprezentowane wyniki pochodzące z odnalezionych

badan wskazuja na wysoką skuteczność RIP stosowanego w analizowanej populacji chorych, którą stanowią chorzy z zaawansowanym GIST po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

Punkt końcowy	BADANIE			
	<i>INVICTUS</i> DCO: 31.05.2019 r. ³ N=85	<i>Janku 2020a</i> DCO: 31.08.2019 r. ⁴ N=83 ⁵	<i>UK RWE</i> DCO: 15.01.2023 r. ⁶ N=45	<i>Zhang 2023</i> DCO: b/d ⁷ N=240
Skuteczność				
PFS, mediana (95% CI) [mies.]	6,3 (4,6; 6,9) [^] 6,3 (4,6; 8,1) [*]	5,5 (3,6; 6,2)	7,9 (5,6; 19,3)	7,7 (6,6; 8,6)
ORR, n (%)	8 (9,4)	6 (7,2)	b/d	n/d
CR, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n/d	n/d
PR, n (%)	8 (9,4)	6 (7,2)	7 (16,7)/ N=42	11 (4,6)
SD, n (%)	40 (47,1) ^{^^}	48 (57,8)	29 (69,0)/ N=42	165 (68,8)
PD, n (%)	16 (18,8)	22 (26,5)	n/d	n/d
Czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie, mediana (95% CI) [mies.]	1,9 (1,0; 2,7)	3,7 (1,8; 13,6)/ N=6	2,6 (IQR: 1,9; 3,3)	n/d
Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana (95% CI) [mies.]	n/o	17,5 (5,6; N/E)/ N=6	n/d	n/d
OS, mediana (95% CI) [mies.]	15,1 (12,3; 15,1) 18,2 (13,1; 30,7) [*]	n/d	14,0 (9,9; b/d) ^{&}	n/o (12,3; N/E)

W tabeli przedstawiono wyniki jedynie dla grup stosujących RIP w dawce zgodnej z *ChPL Qinlock®* tj. 150 mg QD

[^]ocena wg BICR

^{^^}na podstawie niezależnego przeglądu radiologicznego

^{^^^}trwająca 12 tyg.

[&]populacja ITT

^{*}DCO: styczeń 2021 r.

BEZPIECZEŃSTWO

Ocena bezpieczeństwa – badanie randomizowane

Zgon raportowano rzadziej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej: 14,1% vs 30,2% chorych. W obu analizowanych grupach odnotowano po 1 przypadku zgonu związanego z leczeniem. Ciężkie działania niepożądane raportowano częściej w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną, odpowiednio u 9,4% vs 7,0% chorych. Istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść grupy badanej raportowano w przypadku częstości występowania zgonu ogółem, w pozostałych przypadkach różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych powstałych w trakcie leczenia (występujących u ≥20% chorych w grupie RIP) należały m.in.:

- 3. stopnia nasilenia:
 - niedokrwistość raportowano częściej w grupie kontrolnej niż badanej (4,7% vs 0%);

³ okres obserwacji 6,3 mies.

⁴ okres obserwacji 6,2 mies.

⁵ podgrupa chorych stosujących RIP 150 mg QD w ≥IV linii leczenia

⁶ okres obserwacji 24,2 mies.

⁷ okres obserwacji 6,5 mies.

- zwiększone stężenie lipazy raportowane częściej w grupie badanej niż kontrolnej (4,7% vs 0%);
- 4. stopnia nasilenia:
 - niedokrwistość raportowano częściej w grupie kontrolnej niż badanej (2,3% vs 1,2%);
 - obrzęk płuc raportowany częściej w grupie kontrolnej niż badanej (2,3% vs 0%);

Ocena bezpieczeństwa – badanie I fazy

TEAE prowadzące do zgonu raportowano u 21,7 % chorych. Ciężkie TEAE raportowano u 59,0% chorych, natomiast ciężkie działania niepożądane zaistniały w trakcie leczenia u 12,0% chorych. TEAE ogółem zgłoszono u wszystkich chorych przy czym 3./4. stopnia nasilenia związane z leczeniem zgłoszono u ok. 33% chorych a prowadzące do przerwania leczenia zgłoszono u ok. 17% chorych.

Ocena bezpieczeństwa – badania RWE

W badaniu UK RWE i Zhang 2023 nie raportowano zgonów związanych z leczeniem.

W badaniu UK RWE podczas stosowania RIP u 22,2% chorych w grupie badanej odnotowano zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, natomiast u 4,4% chorych odnotowano przerwanie leczenia z powodu utrzymującej się toksyczności, pomimo zmniejszenia dawki RIP. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi (ang. *toxicity*) było zmęczenie, łysienie, zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej oraz objawy żołądkowo-jelitowe i mięśniowo-szkieletowe. W czasie trwania badania Zhang 2023 zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u ok. 37% chorych. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były: łysienie, zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej oraz zmęczenie (odpowiednio 17,1%, 15,4% oraz 6,3% chorych).

OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2021 roku. Zgodnie z oceną EMA, skuteczność terapii ripretynibem została potwierdzona, a wykazany efekt leczenia uważa się za istotny klinicznie. Odsetek chorych, którzy przegrali leczenie lub wymagali redukcji dawki był niski, co świadczy o korzystnym profilu bezpieczeństwa i kontrolowanej toksyczności RIP.

Ogólna ocena stosunku korzyści do ryzyka jest pozytywna według EMA. Skuteczność leczenia została potwierdzona w fazie zaślepionej i niezaślepionej badania klinicznego, a profil bezpieczeństwa terapii jest akceptowalny z klinicznego punktu widzenia.

DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL Qinlock® i w dokumencie FDA stosowanie ripretynibu może być związane z wystąpieniem:

- zespołu erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej (PPES);
- nadciśnienia tętniczego;
- niewydolności serca;
- nowotworów złośliwych skóry;
- powikłań gojenia się ran;
- szkodliwego wpływu na zarodek i płód;
- fototoksyczności.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport oraz w bazie WHO należały zaburzenia ogólnie i stany w miejscu podania, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia żołądka i jelit, procedury medyczne i chirurgiczne, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej.

WNIOSKI

Pomimo postępów w rozwoju terapii celowanych, takich jak inhibitory kinazy tyrozynowej, istnieje niezaspokojona potrzeba w skutecznym leczeniu GIST u chorych opornych na standardowe terapie. W Polsce nie są dostępne refundowane opcje terapeutyczne we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem.

Produkt leczniczy Qinlock® oferuje nowe możliwości leczenia dla chorych w zaawansowanym stadium choroby. Ripretynib jest jedynym inhibitorem kinazy kontrolującej zmianę, który szeroko hamuje kinazy typu dzikiego i zmutowane kinazy KIT i PDGFR, w tym wiele mutacji pierwotnych i wtórnych i zapewnia skuteczne leczenie chorych, u których mogła rozwinąć się oporność na TKI, w tym imatynib.

Wyniki przedstawione w raporcie wskazują, że ripretynib jest skuteczny w leczeniu chorych z zaawansowanym GIST leczonych trzema lub więcej TKI, u których nie ma innych możliwości leczenia, wydłużając przeżycie przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa i jakości życia. Analiza skuteczności ripretynibu w porównaniu z BSC wykazała znamienne przewagę badanej interwencji dla kluczowych efektów zdrowotnych a zaobserwowany profil bezpieczeństwa jest zgodny z dostępnymi danymi m.in. dotyczącymi rzeczywistej praktyki klinicznej. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych miała 1. lub 2. stopień nasilenia i była możliwa do kontrolowania.

Na podstawie uzyskanych wyników oraz faktu braku dostępu chorych do skutecznych refundowanych opcji leczenia w IV. linii leczenia zaawansowanego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego stwierdzono, iż zasadne jest stosowanie produktu leczniczego Qinlock® w praktyce klinicznej. Ripretynib należy uznać za skuteczną oraz bezpieczną opcję leczniczą stanowiącą odpowiedź na istniejącą niezaspokojoną potrzebę leczniczą.

1. Cel analizy

Zgodnie z Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (dalej nazywanym Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań), celem analizy klinicznej dla leku Qinlock® (ripretynib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.4.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
-

-
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
 - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed),
- Embase,
- The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków⁸ (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń,

⁸ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka ■■■■■■ na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.5.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania jednoramienne oceniono w skali NICE [Formularz NICE].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)* [Higgins 2019].

W załączniku 13.10 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (ripretynib). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano

dotąd dodatkowo deskryptor it – typ publikacji. W bazie Embase w celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia i uwzględnienia w strategii słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH, system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla ripretynibu stosowanego w leczeniu populacji docelowej, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 13.5. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 13.6.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Produkt leczniczy Qinlock® jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego, którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem.</p> <p>Populacja docelowa jest zawężona względem zapisów <i>ChPL Qinlock®</i> szczegółowymi zapisami wnioskowanego Programu lekowego.</p> <p>Komentarz 1: Biorąc pod uwagę, że populacja docelowa obejmuje szczególną grupę chorych, w przypadku nieodnalezienia badań dla populacji ściśle odpowiadającej populacji docelowej zdecydowano o możliwości włączenia także badań z udziałem szerszej populacji.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy wcześniej nieleczeni
Interwencja	<u>Ripiretynib stosowany zgodnie z <i>ChPL Qinlock®</i>:</u> zalecana dawka to 150 mg ripiretynibu (trzy tabletki po 50 mg), przyjmowana raz na dobę codziennie o tej samej porze podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.	Inna niż wymieniona.
Komparatory	<u>Najlepsze leczenie wspomagające (BSC).</u> Szczegółowy opis przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> .	Niezgodne z założonymi.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Brak w przypadku badań jednoramiennych.	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (np. czas przeżycia wolnego od progresji choroby); • przeżycie całkowite (np. czas przeżycia całkowitego); • odpowiedź na leczenie (np. częstość występowania całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie); • jakość życia związana z chorobą (np. czas do pogorszenia jakości życia, częstość występowania poprawy lub pogorszenia jakości życia); • profil bezpieczeństwa (np. zgony, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane). 	Niezgodne z założonymi, w tym punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). • Badania jednoramienne. 	Opracowania poglądowe, opisy przypadków.
	<p>Badania przeprowadzone z udziałem co najmniej 10 chorych w grupie (zarówno badania z grupą kontrolną, jak i badania jednoramienne).</p> <p>Komentarz: w przypadku badań eksperymentalnych i obserwacyjnych dla populacji chorych rasy kaukaskiej włączane będą badania przeprowadzone na grupie ≥ 10 chorych. W przypadku odnalezienia badań eksperymentalnych i obserwacyjnych dla innej rasy np. azjatyckiej będą włączane badania przeprowadzone na dużej grupie chorych (>100 chorych).</p>	
	Przeglądy systematyczne.	Przeglądy niesystematyczne.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.
	Publikacje pełnotekstowe oraz abstrakty konferencyjne	Niezgodny z założonymi.
	Komentarz: Abstrakty konferencyjne włączone będą tylko dla badań randomizowanych włączonych do analizy. Uwzględnione będą jedynie abstrakty zawierające dodatkowe dane do badań włączonych do analizy dla istotnych punktów końcowych lub dane dla dłuższego okresu obserwacji niż w publikacji pełnotekstowej.	
Podetap II – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Komentarz: uwzględniono jedynie dodatkowe dane do badań włączonych do analizy dla istotnych punktów końcowych lub dane dla dłuższego okresu obserwacji niż w publikacji pełnotekstowej.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap III – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa ocenianej interwencji)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Komparator	n/d	
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 236 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 31 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 12 publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

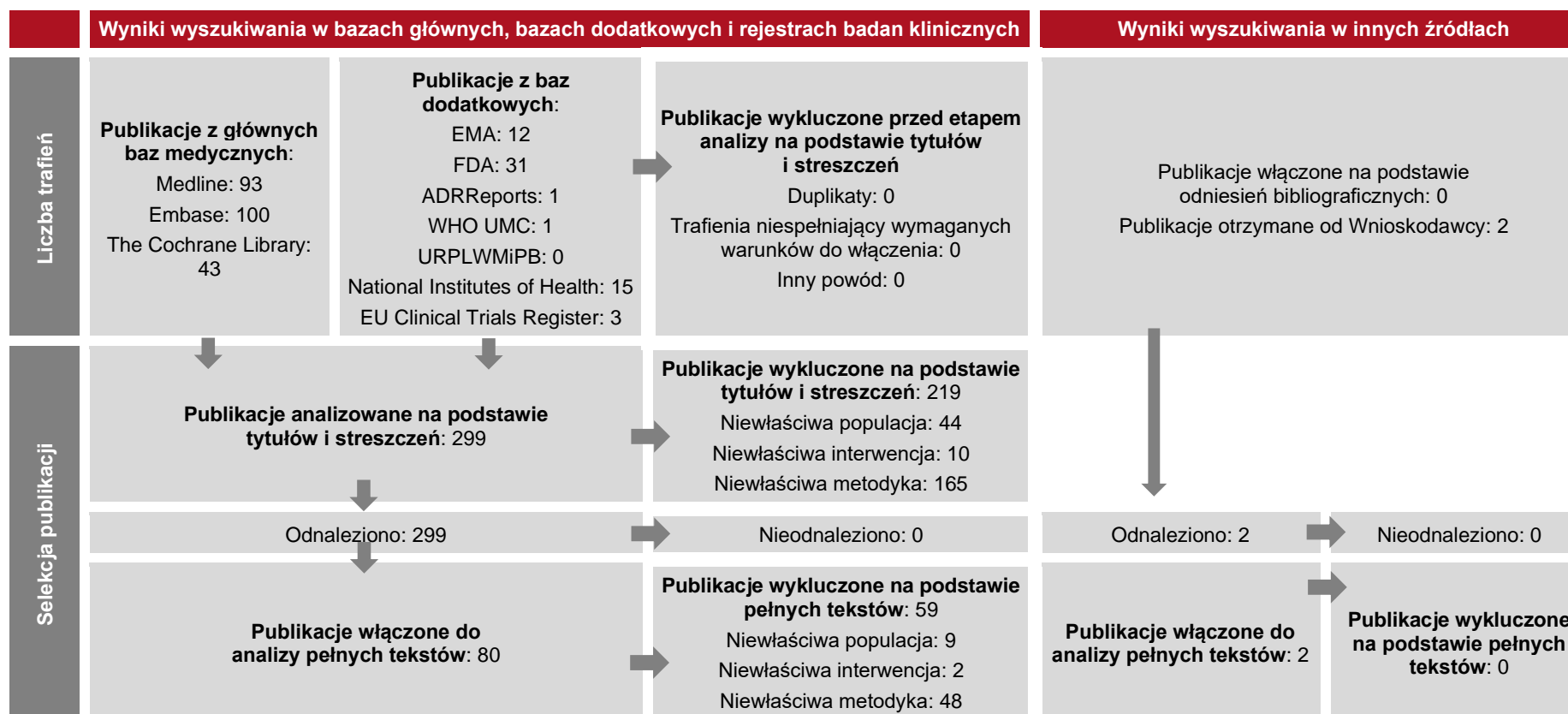
Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 23 publikacje.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej,

na diagramie PRISMA⁹ (Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 16.2

⁹ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



	Wyniki wyszukiwania w bazach głównych, bazach dodatkowych i rejestrach badan klinicznych	Wyniki wyszukiwania w innych źródłach
Badania włączone	<p>Publikacje włączone do analizy: 23*</p> <p>Badania wtórne: 6 publikacji (<i>Chen 2024, Hu 2023, Van de Wal 2022, Xiao 2022, Xiong 2022, Zhang 2021</i>)</p> <p>Badania pierwotne: 12 publikacji (Badanie INVICTUS: <i>Blay 2020, Bauer 2021, Bauer 2021a, Becker 2022, Heinrich 2020, Schöffski 2022, von Mehren 2021, EMA EPAR 2021, ChPL Qinlock®</i>; Badanie I fazy: <i>Janku 2020a</i>; Badania RWE: <i>Lim 2024, Zhang 2023</i>);</p> <p>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa i ocena stosunku korzyści do ryzyka: 5 publikacji (<i>ChPL Qinlock®, FDA 2023, ADRReports 2024, WHO UMC 2024, EMA EPAR 2021</i>);</p>	

*dokumenty EMA EPAR 2021 i ChPL Qinlock® uwzględniono w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa

3.6.1. Opracowania wtórne

Do analizy włączono 6 przeglądów systematycznych: *Chen 2024*, *Hu 2023*, *Van de Wal 2022*, *Xiao 2022*, *Xiong 2022*, *Zhang 2021*, spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Na podstawie klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, przeglądy *Chen 2024*, *Hu 2023*, *Xiao 2022*, *Xiong 2022*, *Zhang 2021* zostały zakwalifikowane do kategorii IA, a przegląd *Van de Wal 2022* do kategorii IB. Na podstawie skali AMSTAR 2, w oparciu o którą przeprowadzono analizę jakości przeglądów, wykazano, że przeglądy *Hu 2023*, *Van de Wal 2022*, *Xiao 2022*, *Xiong 2022*, *Zhang 2021* charakteryzuje się bardzo niską jakością, a przegląd *Chen 2024* niską jakością.

W związku z faktem, iż przeszukiwanie baz zakończono w odnalezionych przeglądach nie później niż w lutym 2023 r., należy podkreślić, że mogą one nie uwzględniać wszystkich kluczowych informacji.

Wnioski wynikające z włączonych przeglądów wskazują na skuteczność stosowania ripretynibu w populacji chorych z zaawansowanym GIST po niepowodzeniu leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej. Jak wskazano w publikacji *Van de Wal 2022* jakość życia u chorych leczonych RIP pozostawała stabilna. Dostępne wyniki wskazują również na akceptowalny profil bezpieczeństwa RIP. Ponadto w publikacji *Zhang 2021* wskazano, że ripretynib charakteryzuje się najkorzystniejszą relacją pomiędzy skutecznością i tolerancją leczenia wśród różnych schematów leczenia GIST.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna została przedstawiona w rozdziałach 13.7 i 13.8.

3.6.2. Badania pierwotne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego włączono do analizy:

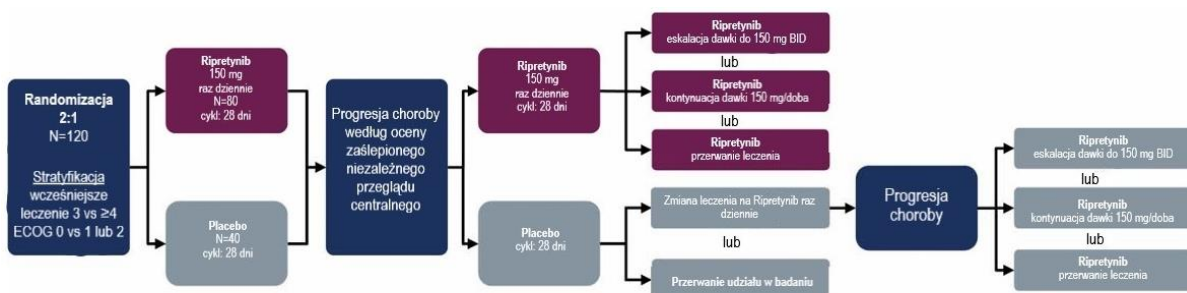
- randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, kontrolowane placebo badanie III fazy *INVICTUS* (publikacja główna *Blay 2020* oraz dodatkowe dane przedstawione w abstrakcie konferencyjnym *Bauer 2021*, publikacji *Bauer 2021a*, abstrakcie konferencyjnym *Becker 2022*, abstrakcie konferencyjnym *Heinrich 2020*, publikacji *Schöffski 2022*, abstrakcie konferencyjnym *von Mehren 2021*, *ChPL Qinlock®* i w dokumencie *EMA EPAR 2021*);
- jednoramienne badanie I fazy: *Janku 2020a*;
- 2 badania RWE: *UK RWE (Lim 2024)* i *Zhang 2023*.

Badanie *INVICTUS*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania RIP+BSC względem PLC+BSC oceniano w randomizowanym badaniu *INVICTUS* z podwójnie ślepą próbą, u chorych z neresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym GIST, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej 3 lekami przeciwnowotworowymi, w tym imatynibem, sunitynibem i regorafenibem, lub którzy nie tolerowali takiego leczenia. W badaniu *INVICTUS* uczestniczyli dorośli chorzy z rozpoznaniem raka podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) z co najmniej jedną mierzalną zmianą zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST 1.1 (mRECIST 1.1). W badaniu brało udział 129 chorych, w tym 85 chorych w grupie RIP+BSC oraz 44 chorych w grupie PLC+BSC.

Schemat metodyki badania *INVICTUS* przedstawiono na poniższej rycinie.


Rysunek 2.
Schemat metodyki badania *INVICTUS*



Podczas badania chorzy stosowali równolegle najlepsze leczenie wspomagające (BSC)

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Blay 2020*

Cechy demograficzne były następujące: mediana wieku 60 lat (29 do 83 r.ż.), w tym 79 (61,2%) chorych w wieku 18-64 r.ż., 32 (24,8%) chorych w wieku 65–74 r.ż., i 18 (13,9%) chorych w wieku ≥75 r.ż. (nie poddano randomizacji żadnych pacjentów w wieku ≥85 lat); osoby rasy białej (75,2%) i stan sprawności według kryteriów ECOG wynoszący 0 (41,9%), 1 (49,6%) lub 2 (8,5%). Sześćdziesiąt trzy procent (63%) chorych otrzymało wcześniej 3 linie leczenia, a około 37% otrzymało wcześniej 4 lub więcej linii leczenia.

Mediana (IQR) okresu obserwacji w porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa RIP względem PLC w badaniu *INVICTUS* wyniosła 6,3 (3,2; 8,2) miesiąca w grupie RIP i 1,6 (1,1; 2,7) w grupie PLC dla daty odcięcia danych 31.05.2019 r. Dodatkowo przedstawiono dane z *ab. konf. Bauer 2021* dla DCO: 09.03.2020 r. oraz z *ab. konf. von Mehren 2021* dla DCO: styczeń 2021 r. Uwzględniono także dane dla dłuższego okresu obserwacji (DCO: 10.08.2020 r.) z dokumentu *EMA EPAR 2021* i *ChPL Qinlock®¹⁰* i 

Uczestnicy zostali przydzieleni drogą randomizacji do grupy otrzymującej RIP w dawce 150 mg (n=85) lub do grupy otrzymującej placebo (n=44) doustnie raz na dobę w ciągłych cyklach trwających 28 dni. W obu grupach stosowane było najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które mogło obejmować leki łagodzące objawy (tj. leki przeciwbólowe, przeczyszczające czy przeciwwymiotne). Leki zwiększające pH żołądka (poza inhibitorami pompy protonowej) mogły być stosowane tylko, jeśli nie były podawane 2 godziny przed i po podaniu badanego leku.

Leczenie kontynuowano do czasu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności. Poszczególne grupy terapeutyczne odślepiono w chwili stwierdzenia progresji choroby zgodnie z oceną BICR, a wszystkim chorym w grupie otrzymującej placebo zaoferowano zmianę leczenia na RIP. Dodatkowo, jeśli stwierdzono progresję choroby u chorych stosujących RIP, możliwa była kontynuacja stosowania dawki 150 mg raz dziennie (jeśli wykazano korzyści kliniczne), zwiększenie dawki do 150 mg 2 razy na dobę lub zaprzestanie leczenia (należy jednak zauważyć, że zgodnie z *ChPL Qinlock®* zalecana dawka RIP to 150 mg raz na dobę). U chorych stosujących PLC, którzy doświadczyli progresji choroby, możliwe było stosowanie RIP w dawce 150 mg lub przerwanie leczenia. W

¹⁰ Uwzględniono dane dla dłuższych okresów obserwacji w związku z odcięciem danych wykorzystanych w przypadku prezentacji wyników badania na konferencjach ESMO i ASCO oraz odcięcia danych przy składaniu wniosków do EMA (z sierpnia 2020 r.)

przypadku dalszej progresji w grupie PLC→RIP 150 mg, postępowanie było identyczne, jak w grupie stosującej RIP 150 mg od początku badania.

Badanie I fazy – Janku 2020a (NCT02571036)

W badaniu *Janku 2020a* ustalano maksymalną tolerowaną dawkę RIP oraz wybierano zalecaną dawkę do stosowania w badaniu fazy II (NCT02571036). Mediana (zakres) okresu obserwacji dla tego badania wyniosła 6,2 (0,1; 45,6) miesięcy.

Do badania kwalifikowali się chorzy ≥ 18 r.ż. z histologicznie potwierdzonym rozpoznaniem GIST i mutacją *KIT* bądź *PDGFRA* oraz progresją choroby i nietolerancją ≥ 1 linii przeciwnowotworowej terapii ogólnoustrojowej. Do badania byli włączani także chorzy z innymi nowotworami złośliwymi z amplifikacjami i/lub mutacjami w *KIT* bądź *PDGFRA* lub innymi mutacjami wrażliwymi na RIP (np. *PDGFRB*, *TIE2* lub *VEGFR2*), jednak w analizie wyodrębniono podgrupy, w tym chorych na GIST, którzy stosowali RIP 150 mg QD jako $\geq IV$ linię terapii. W badaniu łącznie brało udział 258 chorych, w tym 184 z rozpoznaniem GIST, 83 chorych stosowało RIP 150 mg QD w ramach IV linii leczenia.

Badanie *Janku 2020a* było podzielone na 2 etapy. W etapie zwiększenia dawki chorzy otrzymywali leczenie RIP w dawkach między 20 a 200 mg BID lub między 100 a 250 mg QD w powtarzalnych 28-dniowych cyklach do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu. W kolejnym etapie stosowany był RIP w dawce 150 mg QD (dawkowanie zgodne z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Qinlock®*), wybrany do II fazy badania. Możliwa była redukcja dawki interwencji badanej w związku z wystąpieniem toksyczności, jednak jeśli wymagano zredukowania dawki do < 50 mg lub jeśli dawka została zredukowana i wystąpiła progresja choroby, należało przerwać stosowanie leku badanego.

Badania RWE

Do analizy włączono również:

- retrospektywne, jednoramienne badanie *UK RWE* (publikacja *Lim 2024*), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo RIP w rzeczywistej praktyce klinicznej. W badaniu uczestniczyli chorzy z GIST nieresekcyjnym lub z przerzutami, z co najmniej 2. wcześniejszymi liniami leczenia, którzy byli poddani leczeniu RIP w dawce 150 mg QD w szpitalu *Royal Marsden* w Londynie (N=45 chorych). W razie progresji choroby możliwa była eskalacja dawki do 150 mg BID. Data odcięcia danych przypadła na dzień 15.01.2023 r., a mediana czasu obserwacji wyniosła 24,2 (95% CI: 19,7; 29,7) mies.;
-

-
- jednoramienne badanie *Zhang 2023* w ramach którego przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa RIP w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, w chińskiej populacji dorosłych chorych z rozpoznaniem nawracającego lub przerzutowego GIST po niepowodzeniu ≥ 3 linii leczenia za pomocą inhibitorów kinazy tyrozynowej. W badaniu brało udział 240 chorych, a mediana okresu obserwacji wyniosła 6,5 mies.

W ramach niniejszego raportu uwzględniono z badań włączonych wyniki dotyczące pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 13.9.

Tabela 2.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji*	Interwencja	Komparator
<i>INVICTUS</i> (Blay 2020)	RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, fazy III, kontrolowane placebo; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	Mediana (IQR) w okresie podwójnie zaślepionym: 6,3 (3,2; 8,2) miesiąca w grupie RIP 150 mg + BSC 1,6 (1,1; 2,7) miesiąca w grupie PLC + BSC	Dorośli chorzy z rozpoznaniem raka podścieliskowego przewodu pokarmowego z co najmniej jedną mierzalną zmianą zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST 1.1*	Faza zaślepienia: Grupa badana: N=85 Grupa kontrolna: N=44 Faza otwarta badania: N=71	RIP w dawce 150 mg raz dziennie p.o. (cykl: 28 dni**) W momencie progresji choroby możliwe było zwiększenie dawki RIP do 150 mg p.o. 2 razy dziennie, kontynuowanie leczenia dawką 150 mg raz dziennie (jeśli wykazano korzyści kliniczne) lub przerwanie leczenia.	PLC raz dziennie p.o. (cykl: 28 dni**) W momencie progresji choroby chorzy otrzymujący PLC mogli zacząć przyjmować RIP 150 mg p.o. raz dziennie lub przerwać udział w badaniu. W momencie dalszej progresji choroby postępowanie było takie samo jak wśród chorych przyjmujących RIP 150 mg raz dziennie od początku trwania badania.
						Leczenie wspomagające: BSC – leki łagodzące objawy (przeciwbólowe, przeczyszczające, przeciwwymiotne, regulujące pH żołądka***)	
<i>Janku 2020a</i>	Jednoramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe fazy I z etapem zwiększania dawki prowadzonym	Skala NICE: 7/8 (brak informacji, że chorych włączano kolejno)	Mediana (zakres): 6,2 (0,1; 45,6) miesięcy	Dorośli chorzy z histologicznie potwierdzonym rozpoznaniem GIST z mutacją <i>KIT</i> bądź <i>PDGFRA</i> i progresją choroby lub nietolerancją ≥ 3 . linii	Podgrupa chorych stosujących RIP 150 mg jako $\geq IV$ linię terapii: N=83 [^]	Etap zwiększenia dawki: RIP w dawce 20-200 mg BID lub 100-250 mg QD. Etap poszerzenia: RIP 150 mg QD	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji*	Interwencja	Komparator
	zgodnie z metodą 3+3 Klasyfikacja AOTMiT: IID Podejście do testowanej hipotezy: n/d			przeciwnowotworowej terapii ogólnoustrojowej [^]		(dawka wybrana do stosowania w badaniu fazy II).	
						Leczenie wspomagające: leki łagodzące objawy (np. środki przeciwbólowe, przeczyszczające, przeciwwymiotne), leki regulujące pH żołądka ^{^^}	
<i>UK RWE (Lim 2024)</i>	Badanie retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe, RWE; Klasyfikacja AOTMiT: n/o (badanie jednoramienne obserwacyjne); Podejście do testowania hipotezy: n/d.	Skala NICE: 6/8 (badanie prowadzone w 1 ośrodku, brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno)	Data odcięcia danych: 15.01.2023 r.; chorzy leczeni RIP od stycznia 2020 r. do października 2021 r	Chorzy z GIST nieresekcyjnym lub z przerzutami, którzy rozpoczęli leczenie RIP między styczniem 2020 r., a październikiem 2021 r. w szpitalu <i>Royal Marsden</i> w Londynie	N=45	RIP w dawce 150 mg QD, w przypadku progresji choroby możliwa eskalacja dawki do 150 mg BID	n/d
<i>Zhang 2023</i>	Badanie jednoramienne, wieloośrodkowe, RWE; Klasyfikacja AOTMiT: n/o (badanie jednoramienne obserwacyjne); Podejście do testowania hipotezy: n/d.	Skala NICE: 7/8 (brak informacji, że chorych włączano kolejno)	Mediana okresu obserwacji: 6,5 mies.	Chorzy z GIST nawracającym lub z przerzutami, z niepowodzeniem leczenia ≥ 3 liniami leczenia za pomocą inhibitorów kinazy tyrozynowej	N=240	RIP. Nie zidentyfikowano informacji dot. dawek stosowanych przez chorych.	n/d

*zgodnie z publikacją *Eisenhauer 2009* najdłuższa średnica zmiany nowotworowej mierzalnej powinna wynieść przynajmniej 10 mm w tomografii komputerowej i w pomiarze klinicznym suwmiarką lub 20 mm w prześwietleniu klatki piersiowej. Modyfikacje w RECIST 1.1 obejmowały następujące zmiany: węzły chłonne nie były wybierane jako zmiany docelowe, powiększone węzły chłonne były monitorowane jako zmiany niedocelowe, zmiany kostne nie były wybierane jako zmiany docelowe, a pozytonowa tomografia emisyjna nie była akceptowana do oceny radiologicznej.

**chorzy otrzymywali przypisane im leczenie w 28-dniowych cyklach, do czasu wystąpienia progresji choroby, wystąpienia niedopuszczalnych działań toksycznych lub wycofania zgody na udział w badaniu

***leki zwiększające pH żołądka mogły być stosowane (z wyjątkiem inhibitorów pompy protonowej) pod warunkiem, że nie były podawane 2 godziny przed i po podaniu badanego leku

^ogólna populacja chorych włączonych do badania była szersza, jednak przedstawiono informacje dla podgrupy chorych ze wskazaniem do stosowania interwencji we wnioskowanej dawce RIP 150 mg QD

^^leki zwiększające pH żołądka mogły być stosowane (z wyjątkiem inhibitorów pompy protonowej), pod warunkiem, że nie były podawane co najmniej 6 godzin (dla antagonistów receptora H2) lub 2 godziny (dla pozostałych środków zobojętniających) przed i po podaniu badanego leku.

3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych i spełniające kryteria włączenia do analizy. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 13.9. Informację na temat sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.7.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

W ramach niniejszej analizy klinicznej oceniano następujące punkty końcowe z badań włączonych do analizy:

- OS;
- PFS;
- odpowiedź na leczenie;
- jakość życia;

-
- profil bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają klinicznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Siłę interwencji określano, przyjmując założenie, iż wartość NNT (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą [Jani 2005, Jani 2004]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienie danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

W poniżej tabeli przedstawiono definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy.

Tabela 3.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy

Punkt końcowy	Definicja			
	Badanie <i>INVICTUS</i>	Badanie <i>Janku 2020a</i>	Badanie <i>UK RWE</i>	Badanie <i>Zhang 2023</i>
Skuteczność				
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	<p>Przeżycie wolne od progresji według oceny BICR, definiowane jako okres między datą randomizacji a datą udokumentowanej progresji choroby (definiowanej jako nowa, aktywna zmiana wielkości przynajmniej 2 cm w postaci guza podścieliskowego przewodu pokarmowego lub zmiana powiększająca się w przynajmniej 2 kolejnych badaniach obrazowych) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny zgodnie z kryteriami mRECIST 1.1 było <u>pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności badania</u> [zmiany w węzłach chłonnych i kościach nie były zmianami mierzalnymi (docelowymi), a stopniowo rosnące nowe ognisko w obrębie istniejącej wcześniej masy guza musi spełniać określone kryteria, aby można je było uznać za jednoznaczny dowód progresji choroby].</p> <p>Przeżycie wolne od progresji według oceny badacza, definiowane jako okres między datą randomizacji a najwcześniejszym udokumentowanym dowodem progresji choroby na podstawie oceny badacza lub zgonu z</p>	<p>PFS definiowano jako czas od 1. dnia pierwszego cyklu leczenia do progresji choroby zgodnie z oceną badacza wg kryteriów RECIST 1.1. lub zgonu.</p>	<p>Ze względu na możliwość eskalacji dawki, przeżycie wolne od progresji zdefiniowano jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS QD – okres od przyjęcia pierwszej dawki RIP 150 mg QD do progresji choroby zgodnie z kryteriami mRECIST lub zgonu, w zależności co wystąpiło jako pierwsze ; • PFS ITT – okres od przyjęcia pierwszej dawki RIP 150 mg QD do progresji choroby zgodnie z kryteriami mRECIST u chorych bez eskalacji dawki oraz u chorych z eskalacją dawki lub zgonu, w zależności co wystąpiło jako pierwsze. 	<p>Przeżycie wolne od progresji zdefiniowany jako czas od rozpoczęcia stosowania RIP do pierwszej dokumentacji progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</p>

Punkt końcowy	Definicja			
	Badanie <i>INVICTUS</i>	Badanie <i>Janku 2020a</i>	Badanie <i>UK RWE</i>	Badanie <i>Zhang 2023</i>
	<p>jakiegokolwiek przyczyny było <u>dotychczasowym drugorzędowym punktem końcowym badania.</u></p> <p>Kierunek zmian: Im dłuższy PFS tym skuteczniejsze leczenie. Im mniejsza częstość występowania progresji choroby lub zgonu tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Istotność kliniczna: EMA wskazuje na PFS jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach klinicznych dotyczących nowotworów. Wydłużenie PFS samo w sobie również może być uważane za istotne klinicznie (wydłużenie w wystarczającym stopniu i pod warunkiem, że można wykluczyć szkodliwy wpływ na inne ważne punkty końcowe) [EMA 2019]. Dodatkowo, PFS wymaga mniejszej liczebności populacji i krótszego okresu obserwacji w porównaniu z samodzielną oceną całkowitego przeżycia [FDA 2018].</p> <p>Na podstawie analizy wyników różnych typów guzów stwierdzono, że względna poprawa o 25% i bezwzględne wydłużenie PFS o 2,5 miesiąca w porównaniu z wynikiem osiągniętym przy standardowym leczeniu świadczy o klinicznie istotnym pozytywnym wyniku leczenia [Kumar 2016].</p> <p>Kryteria RECIST 1.1 są standardem oceny odpowiedzi zarówno w badaniach klinicznych oraz w klinicznej praktyce. Umożliwiają jednolite monitorowanie skuteczności leczenia przeciwnowotworowego oraz ułatwiają komunikację pomiędzy ośrodkami prowadzącymi leczenie [Płuzański 2014].</p>			
Czas do progresji choroby	<p>Czas do progresji choroby definiowany jako okres między datą randomizacji a najwcześniejszym udokumentowanym dowodem postępującej choroby na podstawie niezależnego przeglądu radiologicznego był <u>dotychczasowym drugorzędowym punktem końcowym badania.</u></p>	Nie raportowano.	Nie raportowano.	Nie raportowano.
	<p>Kierunek zmian: Im dłuższy czas do progresji choroby, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Istotność kliniczna: udokumentowana progresja choroby wiąże się z późniejszym wystąpieniem lub pogorszeniem objawów, pogorszeniem jakości życia i potrzebą dalszego leczenia ogólnie związanego z niższą skutecznością i wyższą toksycznością, jest to zatem istotny klinicznie punkt końcowy [EMA 2019]. Na podstawie analizy wyników różnych typów guzów stwierdzono, że względna poprawa o 25% i bezwzględne wydłużenie PFS o 2,5 miesiąca w porównaniu z wynikiem osiągniętym przy standardowym leczeniu świadczy o klinicznie istotnym pozytywnym wyniku leczenia [Kumar 2016].</p>			
Czas leczenia po progresji choroby	Nie raportowano.	Nie raportowano.	<p>Czas leczenia po progresji choroby zdefiniowano jako okres między wystąpieniem zdarzenia PFS (progresja choroby) a wystąpieniem przerwania leczenia (niezależnie od przyczyny), jeśli</p>	Nie raportowano.

Punkt końcowy	Definicja			
	Badanie <i>INVICTUS</i>	Badanie <i>Janku 2020a</i>	Badanie <i>UK RWE</i>	Badanie <i>Zhang 2023</i>
			<p>przerwanie leczenia wystąpiło co najmniej 28 dni po wystąpieniu zdarzenia PFS.</p> <p>W badaniu <i>UK RWE</i> oceniano również częstość kontynuowania leczenia po progresji choroby.</p>	
	<p>Kierunek zmian: Im dłuższy czas leczenia po progresji choroby, tym skuteczniejsze leczenie. Im większa częstość leczenia po wystąpieniu progresji choroby, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Istotność kliniczna: udokumentowana progresja choroby wiąże się z późniejszym wystąpieniem lub pogorszeniem objawów, pogorszeniem jakości życia i potrzebą dalszego leczenia ogólnie związanego z niższą skutecznością i wyższą toksycznością, jest to zatem istotny klinicznie punkt końcowy [EMA 2019].</p>			
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR)	<p>Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) oceniany na podstawie ogólnej odpowiedzi na leczenie według oceny BICR był <u>kluczowym drugorzędowym punktem końcowym badania</u>.</p> <p>ORR definiowano jako odsetek chorych z potwierdzoną całkowitą odpowiedzią (CR) lub częściową odpowiedzią (PR) na leczenie na podstawie niezależnej oceny radiologicznej. Wstępna ocena odpowiedzi częściowej lub całkowitej na podstawie BICR potwierdzana była 4 lub więcej tygodni później.</p>	<p>ORR definiowano jako odsetek chorych z potwierdzoną przez badacza całkowitą odpowiedzią (CR) lub częściową odpowiedzią (PR) na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.</p> <p>Ocena była potwierdzana po 28 dniach.</p>	<p>ORR definiowano jako odsetek chorych z potwierdzoną całkowitą odpowiedzią (CR) lub częściową odpowiedzią (PR) na leczenie na podstawie oceny radiologicznej.</p> <p>Do oceny ORR służyły retrospektywne pomiary mRECIST.</p>	Nie raportowano.
	<p>Kierunek zmian: im większa częstość występowania odpowiedzi na leczenie (ORR, CR, PR) tym wyższa skuteczność leczenia. Interpretacja SDI zależy od pozostałych składowych odsetka odpowiedzi (CR, PR i PD).</p> <p>Istotność kliniczna: Odpowiedź na terapię stanowi surogatowy punkt końcowy do oceny klinicznych korzyści leczenia. Ten wskaźnik cechuje się szybką oceną skuteczności i bezpieczeństwa interwencji, co umożliwia skrócenie czasu trwania badania oraz obserwacji. W porównaniu do całkowitej przeżywalności, zaletą tego wskaźnika jest mniejsza liczba uczestników wymaganych do przeprowadzenia analizy. Ponadto, w badaniach jednoramiennych, odpowiedź na terapię stanowi jedyny punkt końcowy, który można rzetelnie interpretować [Mushti 2018].</p> <p>Aby odpowiedź na leczenie została uznana za istotną klinicznie, odsetek uzyskania odpowiedzi powinien wynieść co najmniej 30% [Doebele 2020].</p>			

Punkt końcowy	Definicja			
	Badanie <i>INVICTUS</i>	Badanie <i>Janku 2020a</i>	Badanie <i>UK RWE</i>	Badanie <i>Zhang 2023</i>
Odpowiedź całkowita (CR)	Zniknięcie wszystkich docelowych zmian chorobowych. Wszelkie patologiczne węzły chłonne (zarówno docelowe, jak i nie docelowe) muszą osiągnąć zmniejszenie w osi krótkiej do <10 mm [Eisenhauer 2009] zgodnie z oceną BICR. Wstępna ocena odpowiedzi częściowej lub całkowitej na podstawie BICR potwierdzana była 4 lub więcej tygodni później.	Zniknięcie wszystkich docelowych zmian chorobowych. Wszelkie patologiczne węzły chłonne (zarówno docelowe, jak i nie docelowe) muszą osiągnąć zmniejszenie w osi krótkiej do <10 mm [Eisenhauer 2009] zgodnie z oceną badacza. Ocena była potwierdzana po 28 dniach.	Nie raportowano	CR oceniano w ramach DCR. DCR definiowano jako odsetek chorych z odpowiedzią całkowitą, częściową lub chorobą stabilną trwającą przez co najmniej 12 tygodni.
	<p>Kierunek zmian: im większa częstość występowania CR tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Istotność kliniczna: Odpowiedź na terapię stanowi surogatowy punkt końcowy do oceny klinicznych korzyści leczenia. Ten wskaźnik cechuje się szybką oceną skuteczności i bezpieczeństwa interwencji, co umożliwia skrócenie czasu trwania badania oraz obserwacji. W porównaniu do całkowitej przeżywalności, zaletą tego wskaźnika jest mniejsza liczba uczestników wymaganych do przeprowadzenia analizy. Ponadto, w badaniach jednoramiennych, odpowiedź na terapię stanowi jedyny punkt końcowy, który można rzetelnie interpretować [Mushti 2018]. Aby odpowiedź na leczenie została uznana za istotną klinicznie, odsetek uzyskania odpowiedzi powinien wynieść co najmniej 30% [Doebele 2020].</p>			
Odpowiedź częściowa (PR)	Co najmniej 30% zmniejszenie sumy średnic docelowych zmian chorobowych, przyjmując jako punkt odniesienia początkową sumę średnic [Eisenhauer 2009] zgodnie z oceną BICR. Wstępna ocena odpowiedzi częściowej lub całkowitej na podstawie BICR potwierdzana była 4 lub więcej tygodni później.	Zniknięcie wszystkich docelowych zmian chorobowych. Wszelkie patologiczne węzły chłonne (zarówno docelowe, jak i nie docelowe) muszą osiągnąć zmniejszenie w osi krótkiej do <10 mm [Eisenhauer 2009] zgodnie z oceną badacza. Ocena była potwierdzana po 28 dniach.	Raportowano częstość występowania częściowej odpowiedzi na leczenie, co stanowiło najlepszą odpowiedź na leczenie RIP. Wystąpienie PR oceniano u chorych z co najmniej jedną oceną radiologiczną	PR oceniano w ramach DCR. DCR definiowano jako odsetek chorych z odpowiedzią całkowitą, częściową lub chorobą stabilną trwającą przez co najmniej 12 tygodni.
	<p>Kierunek zmian: im większa częstość występowania PR tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Istotność kliniczna: odpowiedź na terapię stanowi surogatowy punkt końcowy do oceny klinicznych korzyści leczenia. Ten wskaźnik cechuje się szybką oceną skuteczności i bezpieczeństwa interwencji, co umożliwia skrócenie czasu trwania badania oraz obserwacji. W porównaniu do całkowitej przeżywalności, zaletą tego wskaźnika jest mniejsza liczba uczestników wymaganych do przeprowadzenia analizy. Ponadto, w badaniach jednoramiennych, odpowiedź na terapię stanowi jedyny punkt końcowy, który można rzetelnie interpretować [Mushti 2018].</p>			

Punkt końcowy	Definicja			
	Badanie INVICTUS	Badanie Janku 2020a	Badanie UK RWE	Badanie Zhang 2023
	Aby odpowiedź na leczenie została uznana za istotną klinicznie, odsetek uzyskania odpowiedzi powinien wynieść co najmniej 30% [Doebele 2020].			
Stabilizacja choroby (SDi)	Stabilizacja choroby definiowana jako brak progresji bądź częściowej lub całkowitej odpowiedzi w okresie 6 lub 12 tygodni, zgodnie z oceną BICR.	Raportowano częstość występowania stabilizacji choroby.	Raportowano częstość występowania stabilizacji choroby, co stanowiło najlepszą odpowiedź na leczenie RIP. Wystąpienie SDi oceniano u chorych z co najmniej jedną oceną radiologiczną	SD oceniano w ramach DCR. DCR definiowano jako odsetek chorych z odpowiedzią całkowitą, częściową lub chorobą stabilną trwającą przez co najmniej 12 tygodni.
	<p>Kierunek zmian: interpretacja zależna od pozostałych składowych odsetka odpowiedzi (CR, PR i PD).</p> <p>Istotność kliniczna: odpowiedź na terapię stanowi surogatowy punkt końcowy do oceny klinicznych korzyści leczenia. Ten wskaźnik cechuje się szybką oceną skuteczności i bezpieczeństwa interwencji, co umożliwia skrócenie czasu trwania badania oraz obserwacji. W porównaniu do całkowitej przeżywalności, zaletą tego wskaźnika jest mniejsza liczba uczestników wymaganych do przeprowadzenia analizy. Ponadto, w badaniach jednoramiennych, odpowiedź na terapię stanowi jedyny punkt końcowy, który można rzetelnie interpretować [Mushti 2018].</p> <p>Aby odpowiedź na leczenie została uznana za istotną klinicznie, odsetek uzyskania odpowiedzi powinien wynieść co najmniej 30% [Doebele 2020].</p>			
Progresja choroby (PD)	Co najmniej 20% wzrost sumy średnic docelowych zmian chorobowych, przyjmując jako odniesienie najmniejszą sumę początkową w badaniu (jeśli jest ona najmniejsza w badaniu). Oprócz względnego wzrostu o 20% suma musi również wykazywać bezwzględny wzrost o co najmniej 5 mm. Pojawienie się jednej lub więcej nowych zmian również uważa się za progresję [Eisenhauer 2009]. Wynik prezentowany zgodnie z oceną BICR.	Co najmniej 20% wzrost sumy średnic docelowych zmian chorobowych, przyjmując jako odniesienie najmniejszą sumę początkową w badaniu (jeśli jest ona najmniejsza w badaniu). Oprócz względnego wzrostu o 20% suma musi również wykazywać bezwzględny wzrost o co najmniej 5 mm. Pojawienie się jednej lub więcej nowych zmian również uważa się za progresję [Eisenhauer 2009]. Raportowana zgodnie z oceną badacza. Ocena była potwierdzana po 28 dniach.	Nie raportowano.	Średnią wartość użyteczności zdrowotnej oceniano za pomocą wskaźnika progresji choroby. Co najmniej 20% wzrost sumy średnic docelowych zmian chorobowych, przyjmując jako odniesienie najmniejszą sumę początkową w badaniu (jeśli jest ona najmniejsza w badaniu). Oprócz względnego wzrostu o 20% suma musi również wykazywać bezwzględny wzrost o co najmniej 5 mm. Pojawienie się jednej lub więcej nowych zmian również uważa się za progresję [Eisenhauer 2009].
	<p>Kierunek zmian: im większa częstość występowania PD tym niższa skuteczność leczenia.</p> <p>Istotność kliniczna: odpowiedź na terapię stanowi surogatowy punkt końcowy do oceny klinicznych korzyści leczenia. Ten wskaźnik cechuje się szybką oceną skuteczności i bezpieczeństwa interwencji, co umożliwia skrócenie czasu trwania badania oraz obserwacji. W porównaniu do całkowitej</p>			

Punkt końcowy	Definicja			
	Badanie <i>INVICTUS</i>	Badanie <i>Janku 2020a</i>	Badanie <i>UK RWE</i>	Badanie <i>Zhang 2023</i>
	<p>przeżywalności, zaletą tego wskaźnika jest mniejsza liczba uczestników wymaganych do przeprowadzenia analizy. Ponadto, w badaniach jednoramiennych, odpowiedź na terapię stanowi jedyny punkt końcowy, który można rzetelnie interpretować [Mushti 2018].</p> <p>Aby odpowiedź na leczenie została uznana za istotną klinicznie, odsetek uzyskania odpowiedzi powinien wynieść co najmniej 30% [Doebele 2020].</p>			
Brak odpowiedzi	Wystąpienie braku odpowiedzi na leczenie zgodnie z oceną BICR.	Wystąpienie braku odpowiedzi na leczenie zgodnie z oceną badacza. Ocena była potwierdzana po 28 dniach.	Nie raportowano.	Nie raportowano.
	<p>Kierunek zmian: im większa częstość występowania braku odpowiedzi tym niższa skuteczność leczenia.</p> <p>Istotność kliniczna: odpowiedź na terapię stanowi surogatowy punkt końcowy do oceny klinicznych korzyści leczenia. Ten wskaźnik cechuje się szybką oceną skuteczności i bezpieczeństwa interwencji, co umożliwia skrócenie czasu trwania badania oraz obserwacji. W porównaniu do całkowitej przeżywalności, zaletą tego wskaźnika jest mniejsza liczba uczestników wymaganych do przeprowadzenia analizy. Ponadto, w badaniach jednoramiennych, odpowiedź na terapię stanowi jedyny punkt końcowy, który można rzetelnie interpretować [Mushti 2018].</p> <p>Aby odpowiedź na leczenie została uznana za istotną klinicznie, odsetek uzyskania odpowiedzi powinien wynieść co najmniej 30% [Doebele 2020].</p>			
Czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie	Czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie (CR lub PR), definiowany jako okres między datą podania pierwszej dawki badanego leku a najwcześniejszą datą pierwszej udokumentowanej potwierdzonej CR lub potwierdzonej PR był <u>dodatkowym drugorzędowym punktem końcowym badania.</u>	Definiowany jako czas od 1. dnia cyklu pierwszego leczenia do uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie (CR lub PR), zgodnie z oceną badacza.	Raportowano czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie. Do oceny punktu końcowego służyły retrospektywne pomiary mRECIST.	Nie raportowano.
	<p>Kierunek zmian: im krótszy czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Istotność kliniczna: odpowiedź na terapię stanowi surogatowy punkt końcowy do oceny klinicznych korzyści leczenia. Ten wskaźnik cechuje się szybką oceną skuteczności i bezpieczeństwa interwencji, co umożliwia skrócenie czasu trwania badania oraz obserwacji. W porównaniu do całkowitej przeżywalności, zaletą tego wskaźnika jest mniejsza liczba uczestników wymaganych do przeprowadzenia analizy. Ponadto, w badaniach jednoramiennych, odpowiedź na terapię stanowi jedyny punkt końcowy, który można rzetelnie interpretować [Mushti 2018].</p> <p>Aby odpowiedź na leczenie została uznana za istotną klinicznie, odsetek uzyskania odpowiedzi powinien wynieść co najmniej 30% [Doebele 2020].</p>			
	Czas trwania odpowiedzi na leczenie u chorych, który osiągnęli ORR był <u>dodatkowym</u>	Czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie definiowany	Nie raportowano.	Nie raportowano.

Punkt końcowy	Definicja			
	Badanie <i>INVICTUS</i>	Badanie <i>Janku 2020a</i>	Badanie <i>UK RWE</i>	Badanie <i>Zhang 2023</i>
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	drugorzędowym punktem końcowym badania.	jako czas od potwierdzonej CR lub PR do progresji choroby lub zgonu.		
	<p>Kierunek zmian: im dłuższy czas trwania odpowiedzi na leczenie tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Istotność kliniczna: nie znaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, jednak czas trwania odpowiedzi jest przydatny w ocenie terapii, które obiecują trwałą odpowiedź i opóźniają progresję choroby [Delgado 2021], ponieważ wynik ORR nie zawiera takiej informacji. Zazwyczaj czas trwania odpowiedzi na leczenie jest włączany do charakterystyki produktu, jeśli lek jest dopuszczany od obrotu w oparciu o ORR [Weber 2022].</p>			
Przeżycie całkowite (OS)	Przeżycie całkowite definiowane jako okres między datą randomizacji a datą zgonu z jakiegokolwiek przyczyny było <u>dodatkowym drugorzędowym punktem końcowym badania.</u>	Nie raportowano.	Przeżycie całkowite zdefiniowano jako okres między przyjęciem pierwszej dawki RIP 150 mg OD a datą zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Przeżycie całkowite zdefiniowano jako czas między datą rozpoczęcia terapii RIP a datą zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
	<p>Kierunek zmian: im dłuższy czas OS, tym skuteczniejsze leczenie. Im mniejsza częstość występowania zgonów z dowolnej przyczyny tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Istotność kliniczna: przeżycie całkowite, to jeden z najbardziej znaczących, istotnych klinicznie punktów końcowych w badaniach RCT dotyczących chorób nowotworowych. Można go łatwo i precyzyjnie zmierzyć i opiera się na obiektywnej, ilościowej ocenie [FDA 2018]. Do zgromadzenia wystarczającej liczby zdarzeń, by możliwe było sformułowanie wniosków, konieczne jest prowadzenie długotrwałych obserwacji i znaczącej wielkości analizowanej populacji [Anagnostou 2017]. Ponadto, stosowanie dodatkowych terapii przeciwnowotworowych przez chorych w związku z przedłużonym okresem obserwacji może stanowić czynnik zakłócający w jego ocenie [FDA 2018]. Na podstawie analizy wyników różnych typów guzów stwierdzono, że względna poprawa o 25% i bezwzględne wydłużenie czasu do OS o 2,5 miesiąca w porównaniu z wynikiem osiągniętym przy standardowym leczeniu świadczy o klinicznie istotnym pozytywnym wyniku leczenia [Kumar 2016].</p>			
Czas do przerwania leczenia (TTD)	Nie raportowano.	Nie raportowano.	Czas do przerwania leczenia zdefiniowano jako okres między przyjęciem pierwszej danej dawki RIP a przyjęciem ostatniej danej dawki RIP, niezależnie od przyczyny przerwania leczenia.	Nie raportowano.
	<p>Kierunek zmian: im dłuższy czas do przerwania leczenia tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Istotność kliniczna: Czas do przerwania leczenia (TTD) definiuje się jako czas od rozpoczęcia leczenia do jego zakończenia, zwykle występujący z powodu utraty skuteczności lub wystąpienia działań niepożądanych. Jest ważnym surogatowym punktem końcowym skuteczności, zwłaszcza w badaniach RWE, ze względu na jego korelację z punktami końcowymi, takimi jak PFS [Lasala 2023].</p>			
	Nie raportowano.	Nie raportowano.	Nie raportowano.	Wskaźnik kontroli choroby zdefiniowano jako odsetek chorych

Punkt końcowy	Definicja			
	Badanie <i>INVICTUS</i>	Badanie <i>Janku 2020a</i>	Badanie <i>UK RWE</i>	Badanie <i>Zhang 2023</i>
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)				z całkowitą odpowiedzią lub częściową odpowiedzią lub stabilną chorobą utrzymującą się przez co najmniej 12 tygodni.
	<p>Kierunek zmian: Im wyższa częstość występowania DCR tym wyższa skuteczność leczenia.</p> <p>Istotność kliniczna: Wskaźnik kontroli choroby (DCR) jest powiązany z ORR i ma największą użyteczność w ocenie terapii przeciwnowotworowych, które mają dominujący wpływ na nowotwór, a nie na działanie przeciwnowotworowe [Delgado 2021].</p>			
Jakość życia				
Wynik kwestionariusza EORTC-QLQ-C30	<p>Ocena jakości życia była dodatkowym <u>drugorzędowym punktem końcowym badania</u>.</p> <p>Ocenę jakości życia przeprowadzono w 1. dniu 1. cyklu (wartość początkowa), 15. dniu cyklu 1., w 1. dniu każdego kolejnego cyklu oraz po zakończeniu leczenia przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (oceniało tylko domeny funkcjonowania fizycznego i funkcjonowania w roli).</p> <p>Wynik w domenie funkcjonowania fizycznego obliczono na podstawie 5 pytań o to, czy chorzy mają problemy z wykonywaniem forsownych czynności, takich jak noszenie ciężkiej torby z zakupami lub walizki, czy mieli problemy z krótkimi lub długimi spacerami, czy musieli pozostawać w łóżku lub na krześle w czasie dnia oraz czy potrzebowali pomocy przy jedzeniu, ubieraniu się, myciu lub korzystaniu z toalety.</p>	Nie raportowano.	Nie raportowano.	Nie raportowano.

Punkt końcowy	Definicja			
	Badanie <i>INVICTUS</i>	Badanie <i>Janku 2020a</i>	Badanie <i>UK RWE</i>	Badanie <i>Zhang 2023</i>
	<p>Wynik w zakresie funkcjonowania w roli został obliczony na podstawie 2 pytań, w których pytano, czy wystąpiły jakiegokolwiek ograniczenia w wykonywaniu codziennych czynności lub realizacji hobby lub innych zajęć w czasie wolnym.</p> <p>Dodatkowo, chorych poproszono o odpowiedź na jedno pytanie (C29) z prośbą o ocenę ogólnego stanu zdrowia w czasie ostatniego tygodnia w skali od 1 (bardzo zły) do 7 (doskonały) oraz o odpowiedź na jedno pytanie (C30) z prośbą o ocenę ogólnej jakości życia w czasie ostatniego tygodnia w skali od 1 (bardzo zła) do 7 (doskonała).</p> <p>Chorzy oceniali każde pytanie w skali od 1 do 4, gdzie 1 oznaczało "brak ograniczeń", a 4 "bardzo duże ograniczenia".</p> <p>Następnie wyniki przeliczono na wynik całkowity w zakresie od 0 do 100.</p>			
	<p>Kierunek zmian: dodatnia zmiana wyniku wskazuje na poprawę jakości życia chorych, a tym samym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Istotność kliniczna: Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 jest zwalidowanym, standaryzowanym kwestionariuszem wypełnianym przez chorych, szeroko stosowanym w badaniach klinicznych nad nowotworami, dla których dostarczono zwalidowane tłumaczenia dla ośrodków w krajach nieanglojęzycznych [<i>INVICTUS</i> (Schöfski 2022)]. Jako minimalną klinicznie istotną różnicę dla ocen jakości życia związanej ze zdrowiem przyjęto szacunkową wartość wynoszącą 0,3-krotności odchylenia standardowego wartości początkowej [<i>INVICTUS</i> (Blay 2020)].</p>			
Wynik kwestionariusza EQ-VAS	<p>Ocena jakości życia była dodatkowym drugorzędowym punktem końcowym badania.</p> <p>Ocenę jakości życia przeprowadzono w 1. dniu 1. cyklu (wartość początkowa), 15. dniu</p>	Nie raportowano.	Nie raportowano.	Średni wynik w skali wizualno-analogowej zgłaszany był przez chorych na początku badania i podczas kontroli co 2 miesiące.

Punkt końcowy	Definicja			
	Badanie <i>INVICTUS</i>	Badanie <i>Janku 2020a</i>	Badanie <i>UK RWE</i>	Badanie <i>Zhang 2023</i>
	<p>cyklu 1., w 1. dniu każdego kolejnego cyklu oraz po zakończeniu leczenia przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-5L EQ-VAS.</p> <p>Chorych poproszono o podanie ogólnego stanu zdrowia na pionowej wizualnej skali analogowej, w zakresie od "najgorszego możliwego" do "najlepszego możliwego" stanu zdrowia.</p> <p>Następnie wyniki przeliczono na wynik całkowity w zakresie od 0 do 100.</p>			
	<p>Kierunek zmian: dodatnia zmiana wyniku wskazuje na poprawę jakości życia chorych, a tym samym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Istotność kliniczna: Kwestionariusz EQ-5D-5L jest zwalidowanym, standaryzowanym kwestionariuszem wypełnianym przez chorych, szeroko stosowanym w badaniach klinicznych nad nowotworami, dla których dostarczono zwalidowane tłumaczenia dla ośrodków w krajach nieanglojęzycznych [INVICTUS (Schöfski 2022)]. Jako minimalną klinicznie istotną różnicę dla ocen jakości życia związanej ze zdrowiem przyjęto szacunkową wartość wynoszącą 0,3-krotności odchylenia standardowego wartości początkowej [INVICTUS (Blay 2020)].</p>			
Wynik kwestionariusza EQ-5D-3L	Nie raportowano.	Nie raportowano.	Nie raportowano.	<p>Zmiany w samoocenie jakości życia chorych oceniano w oparciu o wyniki kwestionariusza EQ-5D-3L na początku badania i po zakończeniu leczenia RIP.</p> <p>Kwestionariusz EQ-5D-3L ocenia pięć podstawowych aspektów dotyczących zdrowia: zdolność do samodzielnego poruszania się, zdolność do samopielęgnacji, zdolność do zachowania codziennych aktywności, ból/dyskomfort oraz poziom rozdrażnienia/obniżenia nastroju</p>

Punkt końcowy	Definicja			
	Badanie <i>INVICTUS</i>	Badanie <i>Janku 2020a</i>	Badanie <i>UK RWE</i>	Badanie <i>Zhang 2023</i>
				[Żołnierek 2022] przy użyciu 3-stopniowej skali Likerta.
	<p>Kierunek zmian: im niższy wynik w kwestionariuszu EQ-5D-3L, tym większa skuteczność leczenia. Ujemna zmiana wyniku w stosunku do wartości wyjściowej w kwestionariuszu EQ-5D-3L wskazuje na skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Istotność kliniczna: Oszacowana wartość MCID dla kwestionariusza EQ-5D-3L wynosi, w zależności od algorytmu punktowego, 0,04 dla USA i 0,082 dla Wielkiej Brytanii. Ponadto oszacowana średnia empiryczna wartość MID w badaniach z zakotwiczeniem wynosi 0,075 (USA) i 0,079 (Wielka Brytania). MID dla kwestionariusza EQ-5D-3L może różnić się w zależności od zdefiniowana istotnej zmiany/różnicy w badaniu, zastosowanej metody obliczeniowej, czy oszacowanie opiera się na ocenie poprawy/zmiany wykonanej przez chorego, a także od stanu zdrowia i od badanej populacji. W przeglądzie dla kwestionariusza EQ-5D-3L przy użyciu algorytmu punktacji dla Wielkiej Brytanii oszacowano, że wartość MID znajduje się w przedziale 0,03-0,52 [McClure 2017].</p>			
Czas do definitywnego pogorszenia (TUDD)	<p>Raportowano czas do definitywnego pogorszenia (TUDD). Definitywne pogorszenie (DD) zdefiniowano jako klinicznie istotną redukcję w jakości życia na podstawie wyniku raportowanego przez chorego, która nie ulegała poprawie, a TUDD jako czas do osiągnięcia DD.</p> <p>Wynik raportowany przez chorego oceniano na podstawie skali EQ-VAS oraz pytań z kwestionariusza EORTC-QLQ-C30. Czas do definitywnego pogorszenia analizowano dla EQ-5D-5L VAS indywidualnie i dla dwóch miar: funkcjonowania fizycznego i w rolach społecznych oraz zdrowia i jakości życia. W przypadku jednej miary, DD musiało wystąpić w obu składowych. Wyniki przedstawiono jako krzywe przeżycia Kaplana-Meiera.</p>	Nie raportowano.	Nie raportowano.	Nie raportowano.
	Kierunek zmian: Im dłuższy czas do definitywnego pogorszenia, tym większa skuteczność leczenia.			

Punkt końcowy	Definicja			
	Badanie INVICTUS	Badanie Janku 2020a	Badanie UK RWE	Badanie Zhang 2023
	<p>Istotność kliniczna: Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 jest zwalidowanym, standaryzowanym kwestionariuszem wypełnianym przez chorych, szeroko stosowanym w badaniach klinicznych nad nowotworami, dla których dostarczono zwalidowane tłumaczenia dla ośrodków w krajach nieanglojęzycznych [INVICTUS (Schöfski 2022)]. Jako minimalną klinicznie istotną różnicę dla ocen jakości życia związanej ze zdrowiem przyjęto szacunkową wartość wynoszącą 0,3-krotności odchylenia standardowego wartości początkowej [INVICTUS (Blay 2020)]. Wartości MID dla kwestionariusza EQ-5D-5L zawierają się w zakresie od 0,037 do 0,069 na podstawie algorytmów punktacji dla Kanady, Chin, Hiszpanii, Japonii, Anglii i Urugwaju. [McClure 2017].</p>			
Profil bezpieczeństwa				
Bezpieczeństwo	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2023] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; • związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); • 5. – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); • umiarkowane; • łagodne. <p>Zdarzenia niepożądane monitorowano w sposób ciągły przez cały okres trwania badania. Nasilenie zdarzeń niepożądanych było oceniane przez badaczy zgodnie z CTCAE Narodowego Instytutu Raka (NCI) w wersji 4.03. Oceniano występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem</p>			

Punkt końcowy	Definicja			
	Badanie <i>INVICTUS</i>	Badanie <i>Janku 2020a</i>	Badanie <i>UK RWE</i>	Badanie <i>Zhang 2023</i>
	i poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, a także zmniejszenie dawki związane z leczeniem, przerwy w leczeniu lub zaprzestanie podawania badanego leku. Kierunek zmian: Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku. Istotność kliniczna: Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].			

Źródło: opracowanie własne


3.6.3. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej odnalezione na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- *Charakterystyka Produktu Leczniczego Qinlock®;*
- *EMA EPAR 2021;*
- *FDA 2023;*
- dane z bazy ADRReports;
- dane z bazy WHO UMC.


W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono zakończonych nieopublikowanych badań klinicznych dla wnioskowanej interwencji w analizowanej populacji docelowej.

3.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z poszczególnych badań została przeprowadzona przez 2 z 5 analityków  według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Qinlock®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 13.11);

Badanie INVICTUS:

- za nadrzędne źródło danych przyjęto publikację pełnotekstową *Blay 2020* do badania *INVICTUS*,
- zaprezentowano dodatkowo:
 - dane dotyczące jakości życia przedstawione w publikacji *Schöffski 2022*;
 - dane z abstraktów konferencyjnych (*ab. konf. Bauer 2021* oraz *ab. konf. von Mehren 2021*) dla dłuższego okresu obserwacji (odpowiednio DCO: 09.03.2020 r. oraz DCO: styczeń 2021 r. 
 - dodatkowe dane dla jakości życia z abstraktu konferencyjnego *Heinrich 2020* i abstraktu konferencyjnego *Becker 2022*;
 - wyniki PFS dla grupy chorych, która zmieniła leczenie z PLC na RIP w okresie otwartego przedłużenia badania przedstawione w dokumencie *EMA EPAR 2021*;
 - dane dla dłuższego okresu obserwacji (DCO: 10.08.2020 r.) z dokumentu *EMA EPAR 2021* i *ChPL Qinlock®*;
- nie ekstrahowano danych przedstawionych na wykresie S2 (suplement publikacji) dotyczących założeń proporcjonalnego hazardu dla PFS;
- dla analizy skuteczności parametry: RD, OR, MD oraz NNT obliczono samodzielnie tam gdzie było to możliwe, w celach poglądowych natomiast IS oceniano na podstawie wartości p podanych przez autorów publikacji, w przypadku braku wartości p w publikacji odstąpiono od samodzielnego wnioskowania;
- w przypadku wyników dotyczących jakości życia, jeżeli były dostępne dane dla średniej zmiany wyniku względem wartości początkowej, odstąpiono od przedstawienia danych

cząstkowych tj. wartości na początku badania oraz wartości w przyjętym punkcie czasowym oceny (dzień 1. cykl 2.);

- dla analizy bezpieczeństwa parametry: RD, OR, oraz NNT/NNH obliczono samodzielnie i na ich podstawie wnioskowano o IS;
- w analizie bezpieczeństwa odstąpiono od ekstrakcji wyników w przypadku których w obu analizowanych grupach częstość występowania zdarzenia wynosiła zero lub dla zdarzeń dla, których nie zarejestrowano żadnych danych odnośnie stopnia ciężkości według klasyfikacji zdarzeń niepożądanych określonych w *Common Terminology Criteria for Adverse Events. wersja 4.03*;

Badanie Janku 2020a

- ekstrahowano dane dla ripretynibu w dawce 150 mg stosowanego w IV. lub późniejszej linii leczenia u chorych z rozpoznaniem GIST;
- nie ekstrahowano danych dotyczących profilu farmakokinetycznego ripretynibu;
- nie ekstrahowano danych dla dawek RIP innych niż 150 mg, schematów dawkowania innych niż podanie raz dziennie oraz linii leczenia innych niż \geq IV.;

Badania RWE (UK RWE i Zhang 2023)

- ekstrakcję dla bezpieczeństwa przeprowadzono jedynie dla dawki zgodnej z treścią *ChPL Qinlock®*;
 - ekstrakcję dla skuteczności przeprowadzono dla dawki zgodnej z *ChPL Qinlock®* (populacja QD) oraz dla populacji ITT dla niektórych punktów końcowych;
 - w przypadku punktów końcowych, dla których w publikacji podano jedynie dane w postaci odsetka chorych i wartości N, wartość n była obliczana samodzielnie.
-

3.8. Ocena jakości informacji

Ripretynib oceniono na podstawie poprawnie zaprojektowanego badania randomizowanego *INVICTUS* o wysokiej wiarygodności wyników.

Dla większości domen ryzyko błędu systematycznego, wg narzędzia RoB 2.0 określono jako niskie. Pewne zastrzeżenia wskazano jedynie dla ryzyka błędu wynikającego z procesu randomizacji (w związku z wiekiem chorych w grupie badanej i kontrolnej) i błędu związanego z brakiem wyników.

Szczegółową ocenę przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania *INVICTUS* wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)*

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	<i>INVICTUS</i>
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)		
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i>) był losowy?	T Randomizację przeprowadzono za pomocą interaktywnego systemu technologii odpowiedzi, stosując losowo bloki o rozmiarze 6 (ang. <i>permuted block randomization</i>). Sekwencja przydziału leczenia została wygenerowana za pomocą systemu komputerowego, a ukrycie przydziału odbyło się za pomocą technologii interaktywnej odpowiedzi.
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?	T Chorzy, badacze, personel badawczy i zespół badawczy sponsora byli zaślepieni pod kątem przydzielonego leczenia do czasu, gdy zaślepienia niezależna centralna ocena (BICR) potwierdziła progresję choroby u chorego.
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?	T Analiza charakterystyki chorych na początku badania nie wykazała znaczących różnic między grupami z wyjątkiem wieku chorych. Większy odsetek chorych w wieku ≥ 65 r.ż. włączono do grupy placebo (50%) w porównaniu z grupą badaną (33%). W grupie kontrolnej 22,7% chorych było w wieku ≥ 75 r.ż. w porównaniu do 9,4% w grupie leczonej ripretynibem.
Ocena RoB		Umiarkowane ryzyko
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i>)		
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?	N Chorzy, badacze, personel badawczy i zespół badawczy sponsora byli zaślepieni pod kątem przydzielonego leczenia do czasu, gdy

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	INVICTUS
		zaślepienia niezależna centralna ocena (BICR) potwierdziła progresję choroby u chorego.
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?	N Chorzy, badacze, personel badawczy i zespół badawczy sponsora byli zaślepieni pod kątem przydzielonego leczenia do czasu, gdy zaślepienia niezależna centralna ocena (BICR) potwierdziła postęp choroby u chorego.
2.3	<i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?	n/d
2.4	<i>Jeśli w 2.3 odpowiedź T lub PT</i> Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?	n/d
2.5	<i>Jeśli w 2.4 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?	n/d
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?	T Do analizy skuteczności leczenia użyto danych zebranych w populacji ITT, definiowanej jako wszyscy chorzy, którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu i zostali zrandomizowani.
2.7	<i>Jeśli w 2.6 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przestrzegania interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of adhering to intervention, 'per protocol' effect]</i>)		
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?	n/d
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?	n/d
2.3	<i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d</i>	n/d

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	<i>INVICTUS</i>
	Czy istotne interwencje poza protokołem były zrównoważone w grupach?	
2.4	Czy wystąpiły błędy we wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na wynik?	n/d
2.5	Czy doszło do nieprzestrzegania przypisanego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki?	n/d
2.6	Jeśli w 2,3 odpowiedź N, PN lub b/d lub jeśli w 2.4 albo 2.5 T, PT lub b/d Czy przeprowadzono odpowiednią analizę w celu oszacowania efektu stosowania się do interwencji?	n/d
Ocena RoB		n/d
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. <i>risk of bias due to missing outcome data</i>)		
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?	<p>N</p> <p>Dane dotyczące skuteczności były analizowane w populacji ITT, a dane dotyczące bezpieczeństwa – w populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę analizowanego leku.</p> <p>Dane dotyczące jakości życia (kwestionariusz EORTC-QLQ-30) były dostępne tylko dla ok. 90% chorych na początku badania, a zmiana w punkcie końcowym w stosunku do początku badania była dostępna dla mniejszego odsetka chorych. Dane w kwestionariuszu EORTC-QLQ-C30 mogły zostać imputowane (jeśli brakowało wyników dla mniej niż połowy domen kwestionariusza nie stosowano imputacji, natomiast jeśli brakowało danych dla więcej niż połowy domen – stosowano średni wynik uzyskany u chorych z dostępnym wynikiem randomizowanym w tej samej warstwie randomizacji [ang. <i>randomization strata</i>]).</p>
3.2	Jeśli w 3.1 odpowiedź N lub PN lub b/d Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?	<p>PN</p> <p>Brak informacji dotyczących analiz czułości. Zgodnie z protokołem przeprowadzono imputację brakujących danych w analizie oceny jakości życia, zgodnie z przyjętą metodologią, jednak nie ma gwarancji, że brak danych nie wpływa na wyniki.</p>
3.3	Jeśli w 3.2 odpowiedź N lub PN Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	<p>PT</p> <p>Chorzy w większości przypadków zostali wykluczeni z badania w związku z progresją choroby.</p>
3.4	Jeśli w 3.3 odpowiedź T lub PT lub b/d Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?	<p>PN</p> <p>Chorzy w większości przypadków zostali wykluczeni z badania w związku z progresją choroby. Po ujawnieniu stosowanej interwencji chorzy, u których zaobserwowano progresję, otrzymali opcję kontynuowania leczenia lub zmiany placebo na RIP, jednak ze względu na charakter choroby kontynuowanie badania przy pogarszającym się stanie zdrowia może nie być odbierane jako korzystne, co może uzasadniać wykluczenie tych chorych z analizy.</p>

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	INVICTUS
Ocena RoB		Umiarkowane ryzyko
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i>)		
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?	N Nie zidentyfikowano odstępstw od założeń pomiaru wyników, a wszystkie najważniejsze punkty końcowe były mierzone zgodnie z przyjętymi metodami.
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?	N Nie zidentyfikowano różnic w prowadzeniu pomiarów między grupami.
4.3	<i>Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?	N Chorzy, badacze, personel badawczy i zespół badawczy sponsora byli zaślepieni pod kątem przydzielonego leczenia do czasu, gdy zaślepienia niezależna centralna ocena (BICR) potwierdziła postęp choroby u chorego.
4.4	<i>Jeśli w 4.3 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d
4.5	<i>Jeśli w 4.4 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i>)		
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezaślepionych danych końcowych?	N Decyzja o przedstawieniu osobno danych dotyczących skuteczności (poza całkowitą przeżywalnością) z fazy zaślepionej i otwartej badania została podjęta <i>post-hoc</i> . Dane analizowano zgodnie z Planem Analizy Statystycznej.
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?	N Nie zidentyfikowano informacji, na podstawie której można by przypuszczać o błędzie
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?	N Nie zidentyfikowano informacji, na podstawie której można by przypuszczać o błędzie
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Ogólna ocena RoB		Umiarkowane ryzyko

*przed oceną błędu systematycznego wynikającego z odstępstwa od przypisanej interwencji należy podjąć decyzję, która domena będzie oceniana (domena przypisania do interwencji czy przestrzegania interwencji) w zależności od celów przeglądu. Domena oceniająca efekt przestrzegania interwencji (ang. *adhering*) powinna zostać wybrana do oceny jedynie w przypadku zidentyfikowania co najmniej 1 z następujących błędów:

- zastosowanie interwencji niezgodnej z protokołem;
- niepowodzenie w zastosowaniu przypisanej interwencji mogące mieć wpływ na wyniki;
- nieprzestrzeganie stosowania przypisanej interwencji przez chorych).

Ogólna ocena RoB

- Niskie ryzyko → niskie we wszystkich analizowanych domenach
 - Umiarkowane ryzyko → umiarkowane przynajmniej w jednej z ocenianych domen
 - Wysokie ryzyko → wysokie przynajmniej w jednej domenie lub umiarkowane w wielu domenach, co znacząco obniża poziom ufności badania
-

3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas przeżycia wolnego od progresji) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR)¹¹ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

¹¹ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

Tabela 5.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe

w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52), oznacza to, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko występowania tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować

o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

3.9.1. Plan analizy statystycznej w badaniach włączonych

W tabeli poniżej zaprezentowano najważniejsze założenia *Planu analizy statystycznej* w badaniach włączonych do analizy.

Tabela 6.
Założenia *Planu analizy statystycznej* w badaniach włączonych do analizy

Badanie	Analiza statystyczna
<p>INVICTUS (Blay 2020, Schöffski 2022)</p>	<p>Wielkość próby w badaniu wynosząca 120 chorych (RIP, N=80; PLC, N=40) została obliczona w celu zapewnienia zarówno mocy dla skuteczności, jak i bezpieczeństwa, przy założeniu 15% rezygnacji chorych, a dwustronny poziom istotności równy 0,05 w testowaniu hipotezy o braku różnicy między RIP a PLC miał zapewnić ponad 90% mocy do wykrycia różnicy w PFS między grupami. W ramach założonej mocy zakładano medianę PFS wynoszącą 4,5 miesiąca dla RIP i 1,0 miesiąca dla PLC oraz około 80% mocy do wykrycia 20% różnicy w obiektywnej odpowiedzi, przy założeniu obiektywnej odpowiedzi dla RIP na poziomie 22% i 2% dla PLC.</p> <p>W celu kontroli prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju w rodzinie testów, testy hipotez dla różnic w leczeniu przeprowadzono przy dwustronnym poziomie istotności 0,05 hierarchicznie w następującej kolejności:</p> <p><u>pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); <p><u>kluczowy drugorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR); <p><u>drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS); • jakość życia określona na podstawie zmian od wartości początkowej do 1. dnia w 2. cyklu leczenia w podzbiórach skali funkcjonowania fizycznego i funkcjonowania w roli społecznej kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 (każdy na poziomie istotności 0,025). <p>Inne punkty końcowe (np. czas do progresji choroby, czas do najlepszej odpowiedzi i przeżycie wolne od progresji oceniane przez badacza) nie zostały uwzględnione w hierarchii, ponieważ uznano, że nie byłoby wystarczającej mocy do ich przetestowania. Gdy wynik testowania był</p>

Badanie	Analiza statystyczna
	<p>nieistotny statystycznie na poziomie $\alpha=0,05$, pozostałe wyniki analiz były zgłaszane jako opisowe.</p> <p>Dane dotyczące czasu do wystąpienia zdarzenia (przeżycie wolne od progresji, przeżycie całkowite, czas do progresji i czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi) zostały podsumowane przy użyciu metody Kaplana-Meiera i powiązanego dwustronnego 95% CI. Do oceny różnic w leczeniu zastosowano dwustronny stratyfikowany test log-rank (poziom istotności 0,05). Współczynniki ryzyka uzyskano z modelu regresji Coxa, a 95% CI uzyskano metodą Walda.</p> <p>Obiektywną odpowiedź na leczenie analizowano za pomocą niestratyfikowanego dwustronnego dokładnego testu Fishera (przy użyciu poziomu istotności 0,05) w celu oceny różnicy w leczeniu, a 95% CI obliczono metodą Newcombe.</p> <p>Statystyki opisowe zostały wykorzystane do podsumowania danych dotyczących bezpieczeństwa i jakości życia. W przypadku EQ-VAS przeprowadzono test t pomiędzy grupami w celu oceny zmiany w wynikach od wartości początkowej do dnia 1. cyklu 2. W przypadku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 zbudowano modele analizy kowariancji w celu oceny zmian od wartości początkowej do dnia 1. cyklu 2. Efekty stałe obejmowały leczenie, stan sprawności ECOG na początku badania oraz liczbę wcześniejszych terapii. Chorego wykluczano z analiz, jeśli brakowało dla niego wartości początkowych lub z dnia 1. cyklu 2 i nie dokonano imputacji brakujących wartości.</p> <p>W analizach eksploracyjnych dotyczących jakości życia utworzono uogólnione modele równań estymacyjnych w celu porównania chorych z łysieniem i bez łysienia. Modele zostały zbudowane dla każdej z 5 domen dla chorych leczonych RIP przy użyciu modeli wielokrotnych pomiarów podczas wizyt. W przypadku chorych z łysieniem wykluczono cykle 1. i 2., aby uwzględnić medianę czasu wystąpienia łysienia. Współmiennymi były: płeć, łysienie (tak/nie) i wynik w skali ECOG na początku badania. Jeśli nie była dostępna data zakończenia TEAE, zdarzenie zostało zakodowane zachowawczo jako trwające do ostatniej wizyty w okresie podwójnie zaślepionym. Ze względu na umiejscowienie jakości życia w hierarchii testów statystycznych, wszystkie wartości p były wartościami nominalnymi.</p> <p>Analizy dla podgrup dotyczące PFS zostały wstępnie określone w planie analizy statystycznej, który został sfinalizowany przed zablokowaniem bazy danych i zniesieniem zaślepienia badania. W każdej podgrupie wartość HR uzyskano na podstawie regresji Coxa z leczeniem jako czynnikiem stałym, a 95% CI obliczono z wykorzystaniem metody Walda. Analiza podgrup dotycząca OS po zmianie leczenia została przeprowadzona <i>post-hoc</i>. Krzywe przeżycia i medianę OS w podgrupach oparto na oszacowaniach z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera.</p> <p>Wszystkie analizy skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT), definiwanej jako wszyscy chorzy, którzy wyrazili świadomą zgodę i zostali poddani randomizacji (RIP, N=85 chorych, PLC, N=44 chorych). Populację bezpieczeństwa zdefiniowano jako wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (RIP, N=85 chorych, PLC, N=43 chorych – jeden chory nie otrzymał przypisanego leczenia).</p> <p>W publikacji <i>Blay 2020</i> przedstawiono wyniki dla okresu podwójnie zaślepionego, z wyjątkiem OS, dla którego dane przedstawiono zarówno z okresu podwójnie zaślepionego, jak i otwartego. Decyzja o oddzielnym raportowaniu okresów zaślepionego i otwartego została podjęta <i>post-hoc</i>.</p>
<p><i>Janku 2020a</i></p>	<p>Analizy bezpieczeństwa przeprowadzono z wykorzystaniem populacji bezpieczeństwa (wszyscy chorzy, którzy otrzymali dawkę ripretynibu). Analizy aktywności klinicznej, w tym skuteczności, przeprowadzono z wykorzystaniem populacji ITT (chorzy z populacji bezpieczeństwa, z wyłączeniem dwóch chorych, którzy otrzymali tylko jedną, pojedynczą dawkę ripretynibu w dniu 7.).</p> <p>Wyniki dla ORR podsumowano przy użyciu dwustronnych 95% dokładnych dwumianowych CI. Dodatkowo zostały one potwierdzone przez badacza z wykorzystaniem kryteriów RECIST 1.1 około 28 dni po ocenie obrazowej nowotworu, która miała miejsce na początku badania, a następnie po cyklu 2., 4., 6. i następnie co trzy cykle oraz podczas ostatniej wizyty w ramach badania. PFS i czas trwania odpowiedzi podsumowano przy użyciu metody Kaplana-Meiera, natomiast czas do uzyskania odpowiedzi podsumowano opisowo dla populacji chorych, u których potwierdzono odpowiedź na leczenie.</p> <p>Głównymi punktami końcowymi badania było określenie bezpieczeństwa i tolerancji ripretynibu, jego maksymalnej tolerowanej dawki i zalecanej dawki RIP dla badań II fazy oraz dalsza ocena</p>

Badanie	Analiza statystyczna
	<p>bezpieczeństwa i wczesnej skuteczności w zależności od linii leczenia. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały ocenę profilu farmakokinetycznego RIP.</p>
<p><i>UK RWE (Lim 2024)</i></p>	<p>Mediana czasu obserwacji została oszacowana przy użyciu odwrotnej metody Kaplana-Meiera. Krzywe przeżycia skonstruowano przy użyciu metody Kaplana-Meiera, a do oceny wartości prognostycznej wyjściowych zmiennych towarzyszących wykorzystano jednoczynnikowe i wieloczynnikowe modele regresji proporcjonalnego ryzyka Coxa.</p> <p>Zmienne z jednoczynnikową wartością $p < 0,2$ zostały wybrane do modeli wieloczynnikowych. Podano współczynniki ryzyka (HR) wraz z ich 95% przedziałami ufności (95% CI). Ważność założenia proporcjonalnego zagrożenia Coxa została przetestowana dla wszystkich modeli wieloczynnikowych. Nie stwierdzono brakujących danych.</p> <p>Biorąc pod uwagę obserwacyjny charakter badania nie miało ono z góry określonej wielkości próby, a wszyscy chorzy spełniający kryteria włączenia zostali poddani analizie.</p>
<p><i>Zhang 2023</i></p>	<p>Analizę statystyczną przeprowadzono w sposób opisowy. Zmienne kategoryczne zostały przedstawione jako częstość występowania wraz z odsetkiem. Zmienne ciągłe o rozkładzie normalnym przedstawiono jako średnią wraz z SD, a zmienne, które nie miały rozkładu normalnego jako medianę wraz z zakresem lub IQR. Poziom istotności wynosił $p \leq 0,005$.</p> <p>PFS, OS i inne zmienne zależne od czasu oszacowano za pomocą metody Kaplana-Meiera, a mediany wraz z 95% dwustronnym przedziałem ufności analizowano za pomocą testu log-rank.</p> <p>Analizę niezależnych czynników związanych z PFS wykonano za pomocą stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa. Przeprowadzono stratyfikację wg. wieku (< 65 lat vs ≥ 65 lat), płci (mężczyźni/kobiety), wyniku w skali ECOG (0 vs ≥ 1), maksymalnej średnicy zmiany (≤ 10 cm vs > 10 cm), liczby poprzednich linii leczenia (≤ 3 vs ≥ 4), pierwotnej lokalizacji guza (w żołądku vs poza żołądkiem), mutacji w eksonie 13/14 (tak/nie) i mutacji w eksonie 17/18 (tak/ nie).</p>

Źródło: opracowanie własne

4. Ocena skuteczności RIP+BSC względem PLC+BSC na podstawie randomizowanego badania *INVICTUS*

Ocenę skuteczności przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania *INVICTUS* (publikacja *Blay 2020* oraz *Schöffski 2022*).

Przedstawiono wyniki dla daty odcięcia danych (DCO): 31.05.2019 r., mediana (IQR) okresu obserwacji wynosiła 6,3 mies. (3,2; 8,2) w grupie RIP + BSC oraz 1,6 mies. (1,1; 2,7) w grupie PLC + BSC. Dodatkowo przedstawiono dane z *ab. konf. Bauer 2021* dla DCO: 09.03.2020 r. oraz z *ab. konf. von Mehren 2021* dla DCO: styczeń 2021 r. [REDACTED]

[REDACTED] Dane dla TUDD przedstawiono z *ab. konf. Becker 2022*. Uwzględniono także dane dla dłuższego okresu obserwacji (DCO: 10.08.2020 r.) z dokumentu *EMA EPAR 2021* i *ChPL Qinlock®*.

W ramach badania dokonano porównania RIP 150 mg + BSC vs PLC + BSC. Analizy skuteczności przeprowadzono w populacji ITT¹².

W badaniu zastosowano testowanie hierarchiczne. Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji choroby na podstawie oceny przez zaślepiony niezależny przegląd centralny (BICR) – p.k. pierwszorzędowy;
 - czas do progresji choroby na podstawie niezależnego przeglądu radiologicznego – dodatkowy drugorzędowy, niepoddany testowaniu hierarchicznemu;
- odpowiedź na leczenie:
 - całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (całkowita odpowiedź na leczenie + częściowa odpowiedź na leczenie) – kluczowy p.k. drugorzędowy;
 - czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi – dodatkowy p.k. drugorzędowy, niepoddany testowaniu hierarchicznemu;

¹² z dokumentu *EMA EPAR 2021* uwzględniono dla dłuższego okresu obserwacji (DCO: 10.08.2020 r.) wyniki również dla populacji zgodnej z protokołem

- przeżycie całkowite – p.k. drugorzędowy;
- jakość życia – p.k. drugorzędowy.

Mediana (IQR) względnej intensywności dawki w okresie podwójnie zaślepiionym wynosiła 100% (98,1; 100,0) dla grupy RIP i 97% (86,5; 100,0) dla grupy PLC.

Dodatkowo w załączniku 13.1 przedstawiono wyniki z badania *INVICTUS* dla PFS w podgrupach chorych, wyniki OS z uwzględnieniem przejścia chorych z grupy PLC do grupy RIP, wyniki skuteczności w zależności od mutacji oraz wyniki PFS dla grupy chorych stosujących RIP, którzy pierwotnie otrzymywali PLC i przeszli do okresu otwartego badania *INVICTUS* (populacja ITT).

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

4.1. Przeżycie wolne od progresji choroby

4.1.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie oceny przez zaślepiiony niezależny przegląd centralny (BICR) był w badaniu *INVICTUS* pierwszorzędownym punktem końcowym.

Jak wskazali autorzy publikacji u 51 (60,0%) z 85 chorych otrzymujących RIP + BSC i 37 (84,1%) z 44 chorych otrzymujących PLC + BSC raportowano progresję choroby lub zgon.

W przypadku dłuższego okresu obserwacji (DCO: 10.08.2020 r.), według informacji w dokumencie *EMA EPAR 2021*, progresję choroby lub zgon odnotowano u 68 (80,0%) z 85 chorych w grupie badanej i 37 (84,1%) z 44 chorych z grupy kontrolnej (populacja ITT).

Ocena według BICR – pierwszorzędowny punkt końcowy

Mediana PFS oceniana wg BICR wyniosła 6,3 miesiąca w grupie badanej oraz 1,0 miesiąca w grupie kontrolnej. Ryzyko progresji choroby lub zgonu oceniane przez zaślepiioną, niezależną centralną komisję (BICR) w populacji ogółem było o 85% niższe w grupie chorych leczonych RIP + BSC względem grupy kontrolnej (HR: 0,15 (95% CI, 0,09; 0,25)). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść ripretynibu. Zbliżone wyniki wykazano również w przypadku danych dla dłuższego okresu obserwacji.

Ocena według badacza – dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy

Zbieżne wyniki raportowano również w przypadku oceny PFS według badacza. Mediana PFS wyniosła 4,7 miesiąca w grupie badanej oraz 1,0 miesiąca w grupie kontrolnej. Ryzyko progresji choroby lub zgonu oceniane przez badacza w populacji ogółem było o 81% niższe w grupie chorych leczonych RIP + BSC względem grupy kontrolnej (HR: 0,19 (95% CI, 0,12; 0,32)).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

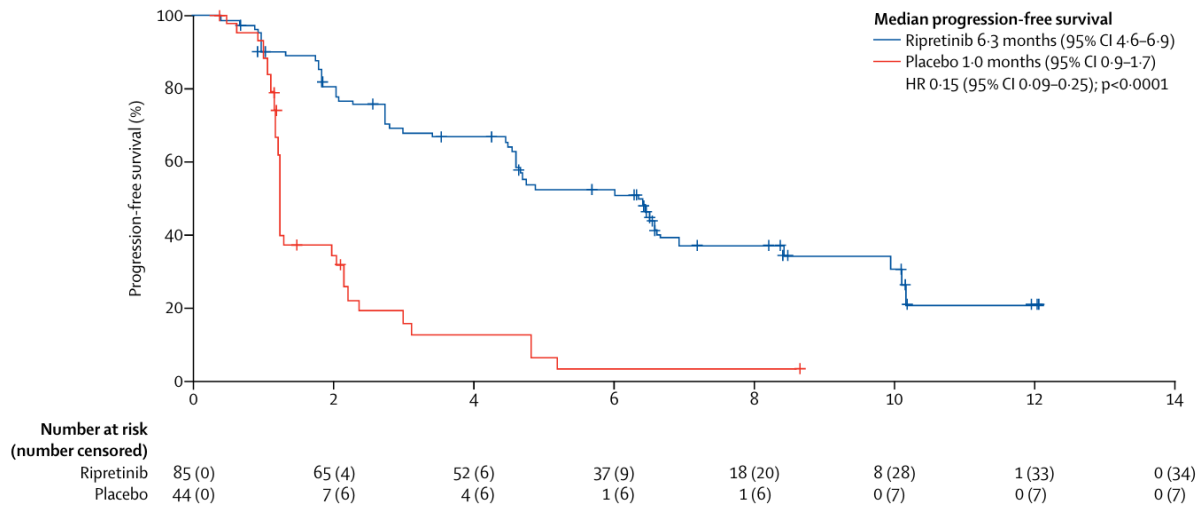
Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	RIP 150 mg + BSC		PLC + BSC		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
PFS – ocena według BICR								
<i>INVICTUS (Blay 2020)</i>	DCO: 31.05.2019 r.	Ogółem – pierwszorzędowy punkt końcowy	6,3 (4,6; 6,9)	85	1,0 (0,9; 1,7)	44	0,15 (0,09; 0,25)	TAK p<0,0001*
<i>INVICTUS (ab.konf. Bauer 2021)</i>	DCO: 09.03.2020 r.		6,3 (4,6; 8,1)	85	1,0 (0,9; 1,7)	43	0,16 (b/d)	TAK
<i>INVICTUS (ChPL Qinlock®)**</i>	DCO: 10.08.2020 r.		6,3 (4,6; 8,1)	85	1,0 (0,9; 1,7)	44	0,16 (0,10; 0,27)	TAK
<i>INVICTUS (ab.konf. von Mehren 2021)</i>	DCO: styczeń 2021 r.		6,3 (4,6; 8,1)	85	1,0 (0,9; 1,7)	43	0,16 (b/d)	TAK
<i>INVICTUS (EMA EPAR 2021)</i>	DCO: 10.08.2020 r.	Zgodna z protokołem	26,0 (19,7; 28,9)^	79	4,1 (3,9; 4,1)^	39	0,13 (0,07; 0,22)	TAK
PFS – ocena według badacza								
<i>INVICTUS (Blay 2020)</i>	DCO: 31.05.2019 r.	Ogółem – dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy	4,7 (4,2; 8,2)	85	1,0 (0,9; 1,4)	44	0,19 (0,12; 0,32)	Nie testowano

* wartość podana przez autorów publikacji

**uwzględniono dane z ChPL gdyż wynik podano w miesiącach (tak jak w publikacji *Blay 2020*)

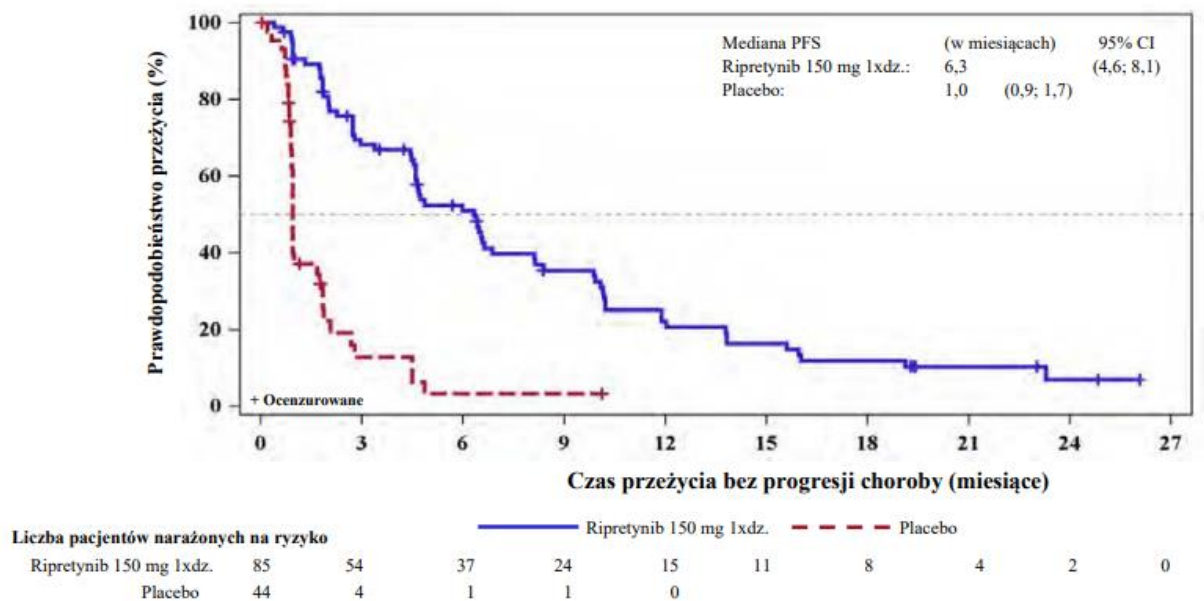
^mediana (95% CI) [tyg.]

Rysunek 3.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby według BICR – pierwszorzędowy punkt końcowy (data odcięcia danych: 31.05.2019 r.)



Źródło: publikacja *Blay 2020*
 Krzyżyki oznaczają zdarzenia cenzurowane

Rysunek 4.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby według BICR – pierwszorzędowy punkt końcowy (data odcięcia danych: 10 sierpnia 2020 r.)



Źródło: *ChPL Qinlock®*

4.1.2. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby

Dla DCO: 31.05.2019 r. prawdopodobieństwo 6-miesięcznego PFS w populacji ogólnej wynosiło 51% w grupie badanej oraz 3,2% w grupie kontrolnej.

Według danych przedstawionych w dokumencie *EMA EPAR 2021*, prawdopodobieństwo rocznego PFS i 104 tyg. PFS w populacji ogólnej wynosiło odpowiednio około 22% i 7% w grupie RIP i było ono niemożliwe do określenia w grupie kontrolnej.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 8.
Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	RIP 150 mg + BSC		PLC + BSC	
				Odsetek (95% CI)	N	Odsetek (95% CI)	N
<i>INVICTUS (Blay 2020)</i>	DCO: 31.05.2019 r.	Ogółem	Prawdopodobieństwo 6 mies. PFS	51 (39,4; 61,4)	85	3,2 (0,2; 13,8)	44
<i>INVICTUS (EMA EPAR 2021)</i>	DCO: 10.08.2020 r.	Ogółem	Prawdopodobieństwo 26 tyg. PFS	51,0 (39,4; 61,4)	85	3,2 (0,2; 13,8)	44
		Zgodna z protokołem		49,0 (37,1; 59,8)	79	0,0 (n/o; n/o)	39
		Ogółem	Prawdopodobieństwo 39 tyg. PFS	35,5 (24,8; 46,2)	85	3,2 (0,2; 13,8)	44
		Zgodna z protokołem		33,7 (22,9; 44,8)	79	0,0 (n/o; n/o)	39
		Ogółem	Prawdopodobieństwo 52 tyg. PFS	22,2 (13,4; 32,4)	85	n/o (n/o; n/o)	44
		Zgodna z protokołem		20,9 (12,1; 31,3)	79	0,0 (n/o; n/o)	39
		Ogółem	Prawdopodobieństwo 78 tyg. PFS	11,8 (5,6; 20,6)	85	n/o (n/o; n/o)	44

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	RIP 150 mg + BSC		PLC + BSC	
				Odsetek (95% CI)	N	Odsetek (95% CI)	N
		Zgodna z protokołem		11,2 (5,0; 20,3)	79	0,0 (n/o; n/o)	39
		Ogółem	Prawdopodobieństwo 104 tyg. PFS	6,9 (1,9; 16,5)	85	n/o (n/o; n/o)	44
		Zgodna z protokołem		6,4 (1,7; 15,9)	79	0,0 (n/o; n/o)	39

4.1.3. Czas do progresji choroby na podstawie niezależnego przeglądu radiologicznego

Dla DCO: 31.05.2019 r. mediana czasu do progresji na podstawie niezależnego przeglądu radiologicznego wynosiła 6,4 mies. w grupie RIP + BSC oraz 1,0 mies. w grupie PLC + BSC.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 9.
Czas do progresji choroby na podstawie niezależnego przeglądu radiologicznego

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	RIP 150 mg + BSC		PLC + BSC	
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N
Czas do progresji choroby na podstawie niezależnego przeglądu radiologicznego						
<i>INVICTUS (Blay 2020)</i>	DCO: 31.05.2019 r.	Ogółem	6,4 (4,6; 8,4)	85	1,0 (0,9; 1,7)	44

4.2. Odpowiedź na leczenie

Wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie ORR zdefiniowany jako potwierdzona całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie był w badaniu *INVICTUS* kluczowym drugorzędowym punktem końcowym.

W ramach odpowiedzi na leczenie oceniano również następujące kategorie punktów końcowych, dla których nie przeprowadzono wnioskowania o IS:

- CR – odpowiedź całkowita;

- PR – odpowiedź częściowa;
- SDi – stabilizacja choroby;
 - trwająca 6 tyg.;
 - trwająca 12 tyg.;
- PD – progresja choroby;
- odpowiedź niemożliwa do oceny;
- brak oceny odpowiedzi na leczenie (ang. *no response assesment*).

Odpowiedź została oceniona przez BICR.

Dodatkowo raportowano czas trwania odpowiedzi (DOR) oraz czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem (TTR).

4.2.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

W badaniu INVICTUS, dla DCO: 31.05.2019 r. ORR stanowiący kluczowy drugorzędowy punkt końcowy, raportowano częściej w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną, odpowiednio 9,4% vs 0%. Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie. W przypadku dłuższego okresu obserwacji (DCO: 10.08.2020 r.), ORR odnotowano u 11,8% chorych stosujących RIP i nie odnotowano u żadnego chorego w grupie kontrolnej.

Dodatkowo:

- w obu grupach nie raportowano wystąpienia CR;
- PR raportowano częściej w grupie badanej niż kontrolnej (9,4% vs 0%);
- SDi trwającą 6 tyg. raportowano częściej w grupie badanej niż kontrolnej (65,9% vs 20,5%);
- SDi trwającą 12 tyg. raportowano częściej w grupie badanej niż kontrolnej (47,1% vs 4,5%);
- PD raportowano rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej (18,8% vs 63,6%);
- odpowiedź niemożliwą do oceny raportowano rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej (4,7% vs 6,8%);
- brak oceny odpowiedzi na leczenie raportowano rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej (1,2% vs 9,1%).

Częściowa odpowiedź i stabilna choroba to bardzo dobre wyniki na tym etapie leczenia choroby.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	RIP 150 mg + BSC		PLC + BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Odpowiedź na leczenie – ocena według BICR										
<i>INVICTUS</i> (Blay 2020)	DCO: 31.05.2019 r.	Ogółem	ORR (CR lub PR) – kluczowy drugorzędowy punkt końcowy	8 (9,4)	85	0 (0,0)	44	4,98 (1,11; 22,39)	0,09 (0,02; 0,16)	NIE p=0,0504*
			CR	0 (0,0)	85	0 (0,0)	44	Nie możliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	Nie testowano
			PR	8 (9,4)	85	0 (0,0)	44	4,98 (1,11; 22,39)	0,09 (0,02; 0,16)	Nie testowano
			SDi trwająca 6 tyg.	56 (65,9)	85	9 (20,5)	44	7,51 (3,18; 17,73)	0,45 (0,30; 0,61)	Nie testowano
			SDi trwająca 12 tyg.	40 (47,1)	85	2 (4,5)	44	18,67 (4,24; 82,09)	0,43 (0,30; 0,55)	Nie testowano
			PD	16 (18,8)	85	28 (63,6)	44	0,13 (0,06; 0,30)	-0,45 (-0,61; -0,28)	Nie testowano
			Odpowiedź niemożliwa do oceny	4 (4,7)	85	3 (6,8)	44	0,67 (0,14; 3,16)	-0,02 (-0,11; 0,07)	Nie testowano
			Brak oceny odpowiedzi na leczenie	1 (1,2)	85	4 (9,1)	44	0,12 (0,01; 1,10)	-0,08 (-0,17; 0,01)	Nie testowano
<i>INVICTUS</i> (ChPL Qinlock®)	DCO: 10.08.2020 r.	Ogółem	ORR	10 (11,8)	85	0 (0,0)	44	5,12 (1,32; 19,85)	0,12 (0,04; 0,19)	Nie testowano

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	RIP 150 mg + BSC		PLC + BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
INVICTUS (EMA EPAR 2021)			PD	62 (72,9)	85	32 (72,7)	44	1,01 (0,45; 2,29)	0,002 (-0,16; 0,16)	Nie testowano
		Zgodna z protokołem		59 (74,7)	79	30 (76,9)	39	0,89 (0,36; 2,18)	-0,02 (-0,19; 0,14)	Nie testowano

*wartość podana przez autorów publikacji

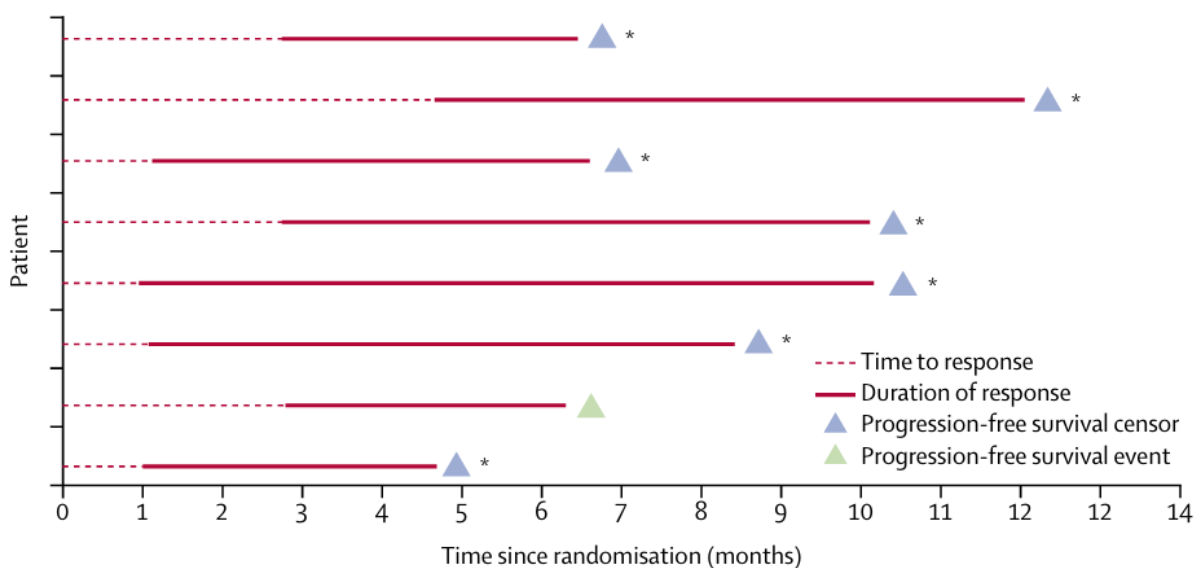
4.2.2. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie i czas trwania odpowiedzi na leczenie

Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie oceniano w grupie 8 chorych z grupy RIP + BSC, którzy odpowiedzieli na leczenie. W momencie odcięcia danych mediana DOR nie została osiągnięta. Tylko u 1 (12,5%) z 8 chorych, doszło do progresji choroby. Mediana (IQR) czasu do najlepszej odpowiedzi wynosiła 1,9 mies. (1,0; 2,7).

Szczegóły przedstawiono na poniższym wykresie.

Rysunek 5.

Czas do uzyskania odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi u chorych z grupy RIP + BSC odpowiadających na leczenie



Źródło: publikacja *Blay 2020*

*chory odpowiadający na leczenie w momencie odcięcia danych

4.3. Przeżycie całkowite

W badaniu *INVICTUS* ocena OS nie stanowiła pierwszorzędowego punktu końcowego. OS został przeanalizowany jako drugorzędowy punkt końcowy w celu dostarczenia dodatkowych informacji, które mogą być pomocne w podejmowaniu decyzji klinicznych. Najnowsze dowody sugerują, że stosowanie OS jako pierwszorzędowego punktu końcowego niesie ze sobą zagrożenia w analizie statystycznej (mniejsza liczba zdarzeń, co oznacza, że analiza OS ma

mniejszą moc niż inne istotne punkty końcowe typu „czas do zdarzenia”, w tym PFS oraz dłuższa mediana czasu do zdarzenia, co oznacza, że potrzebny jest znacznie dłuższy czas obserwacji w porównaniu z PFS (a tym samym dłuższy czas zanim potencjalnie przedłużająca życie terapia będzie mogła być dostępna dla chorych) oraz mniejszy efekt względny).

4.3.1. Czas przeżycia całkowitego

Wyniki dla OS przedstawiono łącznie dla okresu podwójnie zaślepionego oraz otwartego. W badaniu *INVICTUS* mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła odpowiednio 15,1 miesiąca w grupie badanej i 6,6 miesiąca w grupie kontrolnej. W populacji ogółem ryzyko zgonu było o 64% niższe w grupie leczonej RIP + BSC niż w grupie otrzymującej PLC + BSC (HR=0,36 (95% CI: 0,21; 0,62)).

W przypadku dłuższego okresu obserwacji (DCO: 10.08.2020 r.) mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła odpowiednio 18,2 miesiąca w grupie badanej i 6,3 miesiąca w grupie kontrolnej, a ryzyko zgonu było o 58% niższe w grupie leczonej RIP + BSC niż w grupie otrzymującej PLC + BSC (HR=0,42 (95% CI: 0,27; 0,67)). Mediana całkowitego przeżycia z kolejnych dat odcięcia danych pozostała spójna, przy czym dłuższy okres obserwacji zapewnił dokładniejsze przedstawienie danych dotyczących całkowitego przeżycia w grupie RIP.

Ze względu na wcześniej określoną hierarchiczną procedurę testowania, punkt końcowy OS nie mógł być formalnie przetestowany, ponieważ porównanie dla ORR nie wykazało istotności statystycznej (p-wartość=0,0504). W badaniu *INVICTUS* oceniano ORR przed OS gdyż dla OS potrzebny jest znacznie dłuższy czas obserwacji w porównaniu z odpowiedzią na leczenie. Hierarchia w wyborze ocenianych w badaniu punktów końcowych została ustalona zgodnie z praktyką kliniczną. Odnotowano jednak klinicznie istotną różnicę w wynikach przeżycia pomiędzy obydwoma grupami.

Jak wskazali autorzy publikacji u 26 (30,6%) z 85 chorych otrzymujących RIP + BSC i 26 (59,1%) z 44 chorych otrzymujących PLC + BSC raportowano zgon do daty odcięcia danych. Dla dłuższego okresu obserwacji (DCO: 10.08.2020 r.) zgon ogółem odnotowano u 51,8% chorych w grupie RIP oraz 79,5% chorych w grupie kontrolnej.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

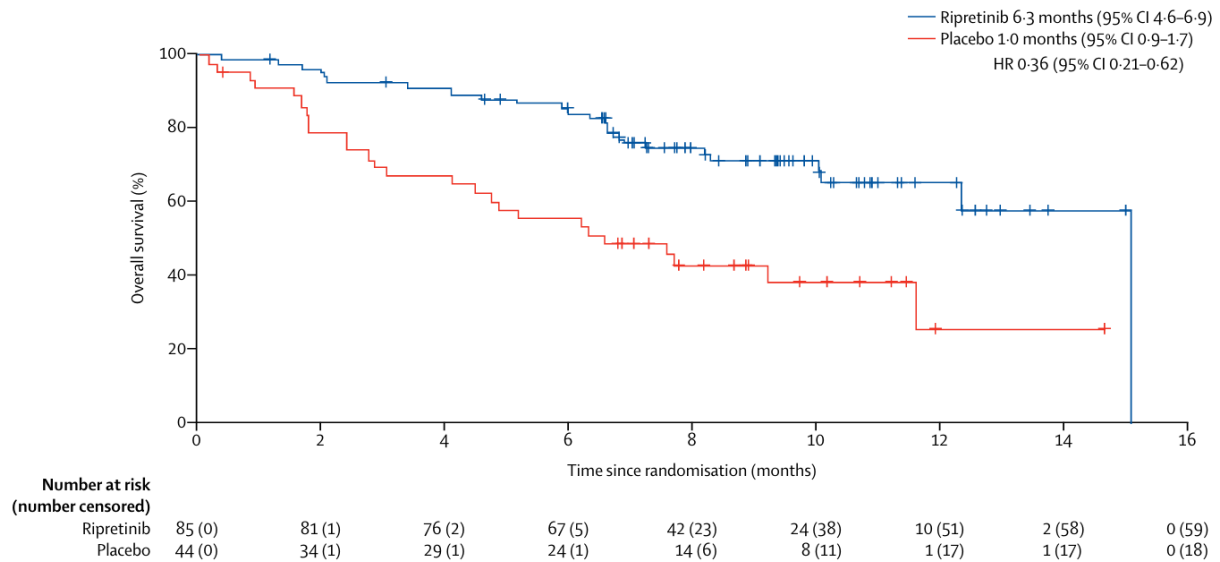
Tabela 11.
Czas przeżycia całkowitego

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	RIP 150 mg + BSC		PLC + BSC		HR (95% CI)	IS**
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
OS – ocena według BICR								
<i>INVICTUS</i> (Blay 2020)	DCO: 31.05.2019 r.	Ogółem	15,1 (12,3; 15,1)	85	6,6 (4,1; 11,6)	44	0,36 (0,21; 0,62)	Nie testowano
<i>INVICTUS</i> (ab.konf. Bauer 2021)	DCO: 09.03.2020 r.		n/o* (13,1; n/e)	85	6,3 (4,1; 10,0)	43	0,43 (b/d)	Nie testowano
<i>INVICTUS</i> (ChPL Qinlock®)	DCO: 10.08.2020 r.		18,2 (13,1; n/o)	85	6,3 (4,1; 10,0)	44	0,42 (0,27; 0,67)	Nie testowano
<i>INVICTUS</i> (ab.konf von Mehren 2021)	DCO: styczeń 2021 r.		18,2 (13,1; 30,7)	85	6,3 (4,1; 10,0)	43	0,41 (b/d)	Nie testowano

*nie osiągnięto

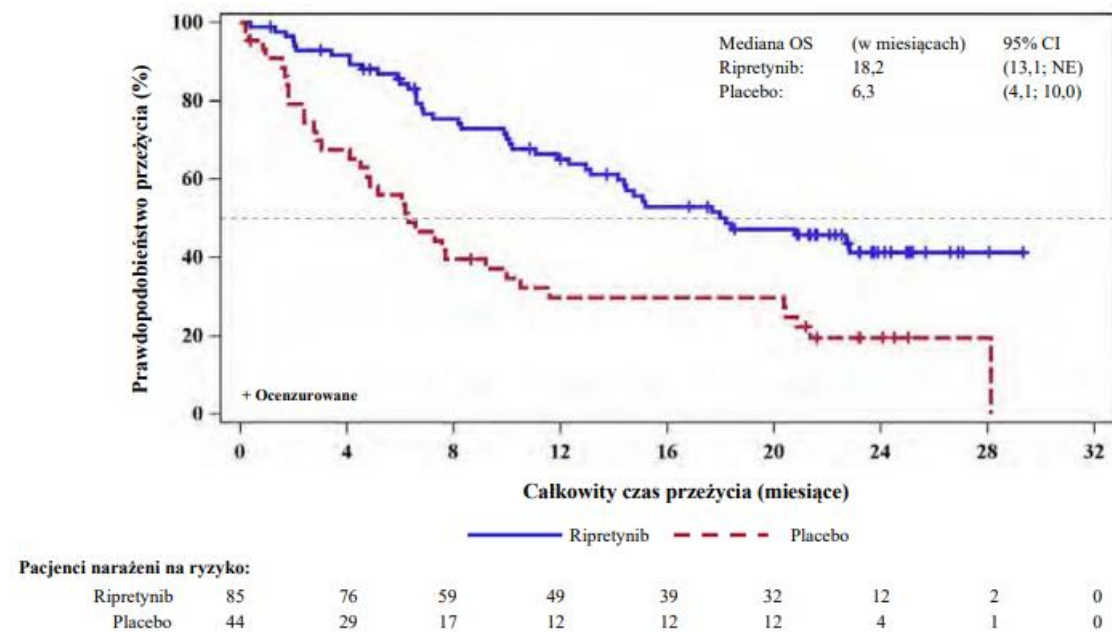
**nie oceniano OS pod względem istotności statystycznej z powodu procedury sekwencyjnego testowania drugorzędowych punktów końcowych ORR i OS

Rysunek 6.
Czas przeżycia całkowitego według BICR (data odcięcia danych: 31.05.2019 r.)



Źródło: publikacja *Blay 2020*
Krzyżyki oznaczają zdarzenia cenzurowane

Rysunek 7.
Czas przeżycia całkowitego według BICR (data odcięcia danych: 10 sierpnia 2020 r.)



Źródło: *ChPL Qinlock®*

4.3.2. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego

Dla DCO: 31.05.2019 r. prawdopodobieństwo 6-miesięcznego OS w populacji ogólnej wynosiło 84,3% w grupie badanej oraz 55,9% w grupie kontrolnej, natomiast 12-miesięcznego OS wynosiła odpowiednio 65,4% vs 25,9%.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 12.
Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	RIP 150 mg + BSC		PLC + BSC	
			Odsetek (95% CI)	N	Odsetek (95% CI)	N
Prawdopodobieństwo .6 mies. OS						
<i>INVICTUS (Blay 2020)</i>	DCO: 31.05.2019 r.	Ogółem	84,3 (74,5; 90,6)	85	55,9 (39,9; 69,2)	44
Prawdopodobieństwo 12. mies. OS						
<i>INVICTUS (Blay 2020)</i>	DCO: 31.05.2019 r.	Ogółem	65,4 (51,6; 76,1)	85	25,9 (7,2; 49,9)	44

4.4. Ocena jakości życia

Ocena jakości życia w badaniu *INVICTUS* stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy. Nie oceniano różnic między grupami pod względem istotności statystycznej z powodu procedury sekwencyjnego testowania drugorzędowych punktów końcowych.

Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30. Funkcjonowanie chorych obliczono na podstawie pytań zadawanych w celu oceny obecności w codziennych czynnościach lub realizacji hobby lub innych zajęć w czasie wolnym. Chorzy oceniali stopień każdego z ograniczeń w skali od 1 do 4, gdzie 1 oznaczało "brak ograniczeń", a 4 "duże ograniczenia".

Jakość życia oceniano również za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L obejmującego ocenę ogólnego stanu zdrowia przez chorego na wizualnej skali analogowej (VAS), która obejmuje zakres od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 punktów (najlepszy możliwy do wyobrażenia stan zdrowia).

Jako minimalną klinicznie istotną różnicę dla ocen jakości życia związanej ze zdrowiem przyjęto szacunkową wartość wynoszącą 0,3-krotności odchylenia standardowego wartości początkowej.

Zmiany zachodzące w czasie w stosunku do wartości wyjściowych w pomiarach EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L w ramieniu ripretynibu przedstawiono w załączniku 13.1.4.

Ponadto, ze względu na fakt, iż najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym w badaniu było łysienie przedstawiono również zmiany zachodzące w czasie w stosunku do wartości wyjściowych w pomiarach EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L w ramieniu ripretynibu u chorych z i bez wystąpienia łysienia podczas badania. Dane przedstawiono w załączniku 13.1.4.

Różnice między obydwojema grupami (RIP i placebo) pod względem sprawności fizycznej, pełnienia roli, stanu zdrowia i jakości życia ocenianej przez chorych były istotne klinicznie na korzyść RIP. Chorzy w ramieniu RIP wykazali klinicznie istotne różnice (poprawę) w porównaniu z placebo w zakresie samodzielnie raportowanego stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego i pełnienia roli. Przedstawione w analizie wyniki wskazują, że chociaż chorzy włączeni do badania *INVICTUS* mieli zaawansowaną chorobę to byli w stanie utrzymać swoją jakość życia, potencjalnie dzięki akceptowalnemu profilowi tolerancji RIP, podczas gdy

u chorych leczonych placebo wystąpił gwałtowny spadek jakości życia ze względu na szybką progresję choroby.

4.4.1. Wynik EORTC-QLQ-C30

Wynik funkcjonowania w rolach społecznych i funkcjonowania fizycznego, oceniany za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 od wartości początkowej do pierwszego dnia 2. cyklu leczenia:

- pozostał stabilny w grupie RIP + BSC ze skorygowaną średnią zmianą wyniku wynoszącą 3,5 dla funkcjonowania w rolach społecznych i 1,6 dla funkcjonowania fizycznego;
- uległ obniżeniu w grupie PLC + BSC: skorygowana średnia zmiana wyniku wynosząca -17,1 dla funkcjonowania w rolach społecznych i – 8,9 dla domeny funkcjonowania fizycznego.

Ze względu na hierarchiczne procedury testowania punktów końcowych, punkt końcowy dotyczący jakości życia nie mógł zostać formalnie testowany pod kątem istotności statystycznej, jednakże na podstawie otrzymanych wyników wykazano klinicznie istotną różnicę między RIP a PLC, na korzyść badanej interwencji.

Wynik ogólnego stanu zdrowia i ogólnej jakości życia przedstawiona w publikacji *Schöffski 2022*, oceniany za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 od wartości początkowej do pierwszego dnia 2. cyklu leczenia:

- uległ poprawie w grupie RIP + BSC ze skorygowaną średnią zmianą wyniku wynoszącą 0,2 dla ogólnego stanu zdrowia i 0,28 dla ogólnej jakości życia;
- uległ obniżeniu w grupie PLC + BSC: skorygowana średnia zmiana wyniku wynosząca -0,78 dla ogólnego stanu zdrowia i -0,76 dla ogólnej jakości życia.

Ponadto, w *ab. konf. Heinrich 2020* przedstawiono odsetek chorych, którzy osiągnęli poprawę lub brak zmiany w wyniku kwestionariusza EORTC-QLQ-C30.

Poprawę lub brak zmiany osiągnęło:

- dla funkcjonowania fizycznego: 68,2 % chorych w grupie RIP + BSC vs 44,2% chorych w grupie PLC + BSC;
-

-
- dla funkcjonowania w rolach społecznych: 76,5% chorych w grupie RIP + BSC vs 48,8% chorych w grupie PLC + BSC;
 - dla ogólnej oceny stanu zdrowia: 74,1% chorych w grupie RIP + BSC vs 46,5% chorych w grupie PLC + BSC;
 - dla ogólnej oceny jakości życia: 78,8% chorych w grupie RIP + BSC vs 58,1% chorych w grupie PLC + BSC.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Zmiana wyniku kwestionariusza EORTC-QLQ-C30

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	RIP 150 mg + BSC		PLC + BSC		Różnica (95% CI)	IS
			Skorygowana średnia (95% CI)	N	Skorygowana średnia (95% CI)	N		
EORTC-QLQ-C30 – wynik funkcjonowania w roli społecznej (zmiana wyniku w okresie od wartości początkowej do 1. dnia 2. cyklu leczenia) $\Delta > 0$ oznacza poprawę								
<i>INVICTUS (Blay 2020, Schöffski 2022)</i>	DCO: 31.05.2019 r.	Ogółem	3,5 (-3,4; 10,5)	70*	-17,1 (-27,0; -7,1)	32	20,6 (8,6; 32,6)	p=0,001**
EORTC-QLQ-C30 – wynik funkcjonowania fizycznego (zmiana wyniku w okresie od wartości początkowej do 1. dnia 2. cyklu leczenia) $\Delta > 0$ oznacza poprawę								
<i>INVICTUS (Blay 2020, Schöffski 2022)</i>	DCO: 31.05.2019 r.	Ogółem	1,6 (-2,5; 5,7)	71	-8,9 (-14,8; -3,0)	32	10,5 (3,4; 17,6)	p=0,004**
EORTC-QLQ-C30 – wynik ogólnego stanu zdrowia (zmiana wyniku w okresie od wartości początkowej do 1. dnia 2. cyklu leczenia) $\Delta > 0$ oznacza poprawę								
<i>INVICTUS (Schöffski 2022)</i>	DCO: 31.05.2019 r.	Ogółem	0,20 (b/d)	71	-0,78 (b/d)	32	b/d	p=0,001
EORTC-QLQ-C30 – wynik ogólnej jakości życia (zmiana wyniku w okresie od wartości początkowej do 1. dnia 2. cyklu leczenia) $\Delta > 0$ oznacza poprawę								
<i>INVICTUS (Schöffski 2022)</i>	DCO: 31.05.2019 r.	Ogółem	0,28 (b/d)	71	-0,76 (b/d)	32	b/d	p=0,001

* w publikacji *Schöffski 2022* dane były analizowane dla 71 chorych z dostępnym wyjściowym pomiarem

**zgodnie z informacją dostępną w publikacji *Blay 2020* ze względu na hierarchiczny charakter analizy, wynik nie świadczy o istotności klinicznej

Tabela 14.
Częstość wystąpienia poprawy lub braku zmiany w wyniku kwestionariusza EORTC-QLQ-C30

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	RIP 150 mg + BSC		PLC + BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
EORTC-QLQ-C30 – wynik funkcjonowania fizycznego									
<i>INVICTUS (ab. konf. Heinrich 2020)</i>	b/d	Ogółem	58* (68,2)	85	19* (44,2)	43	2,71 (1,27; 5,78)	0,24 (0,06; 0,42)	Nie testowano
EORTC-QLQ-C30 – wynik funkcjonowania w roli społecznej									
<i>INVICTUS (ab. konf. Heinrich 2020)</i>	b/d	Ogółem	65* (76,5)	85	21* (48,8)	43	3,40 (1,56; 7,43)	0,28 (0,10; 0,45)	Nie testowano
EORTC-QLQ-C30 – wynik ogólnego stanu zdrowia									
<i>INVICTUS (ab. konf. Heinrich 2020)</i>	b/d	Ogółem	63* (74,1)	85	20* (46,5)	43	3,29 (1,52; 7,12)	0,28 (0,10; 0,45)	Nie testowano
EORTC-QLQ-C30 – wynik ogólnej jakości życia									
<i>INVICTUS (ab. konf. Heinrich 2020)</i>	b/d	Ogółem	67* (78,8)	85	25* (58,1)	43	2,68 (1,21; 5,96)	0,21 (0,04; 0,38)	Nie testowano

*obliczenia własne na podstawie odsetka podanego w publikacji

4.4.2. Wynik EQ-VAS

Wynik dla ogólnego stanu zdrowia, oceniany za pomocą kwestionariusza EQ-VAS od wartości początkowej do pierwszego dnia 2. cyklu leczenia:

- pozostał stabilny w grupie RIP + BSC ze skorygowaną średnią zmianą wyniku wynoszącą 3,7;
- uległ obniżeniu w grupie PLC + BSC: skorygowana średnia zmiana wyniku wynosząca -8,9.

Ze względu na hierarchiczne procedury testowania punktów końcowych, punkt końcowy dotyczący jakości życia nie mógł zostać formalnie testowany pod kątem istotności statystycznej, jednakże na podstawie otrzymanych wyników wykazano klinicznie istotną różnicę między RIP a PLC, na korzyść badanej interwencji.

Ponadto, w *ab. konf. Heinrich 2020* przedstawiono odsetek chorych, którzy osiągnęli poprawę lub brak zmiany w wyniku kwestionariusza EQ-VAS. Poprawę lub brak zmiany osiągnęło 67,1% chorych w grupie RIP + BSC vs 41,9% chorych w grupie PLC + BSC.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-VAS

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	RIP 150 mg + BSC		PLC + BSC		MD (95% CI)*	IS
			Skorygowana średnia (SD)	N	Skorygowana średnia (SD)	N		
EQ-VAS (zmiana wyniku w okresie od wartości początkowej do 1. dnia 2. cyklu leczenia) $\Delta > 0$ oznacza poprawę								
<i>INVICTUS (Blay 2020, Schöffski 2022)</i>	DCO: 31.05.2019 r.	Ogółem	3,7 (20,4)	70*	-8,9 (19,3)	32	12,6 (4,4; 20,8)	p=0,004**

*w publikacji *Schöffski 2022* dane były analizowane dla 71 chorych z dostępnym wyjściowym pomiarem

**zgodnie z informacją dostępną w publikacji *Blay 2020* ze względu na hierarchiczny charakter analizy, wynik nie świadczy o istotności klinicznej

Tabela 16.
Częstość wystąpienia poprawy lub braku zmiany w wyniku kwestionariusza EQ-VAS

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	RIP 150 mg + BSC		PLC + BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
EQ-VAS									
<i>INVICTUS (ab. konf. Heinrich 2020)</i>	b/d	Ogółem	57* (67,1)	85	18* (41,9)	43	2,83 (1,33; 6,02)	0,25 (0,07; 0,43)	Nie testowano

*obliczenia własne na podstawie odsetka podanego w publikacji

4.4.3. Czas do definitywnego pogorszenia

W badaniu *INVICTUS* raportowano również czas do definitywnego pogorszenia (TUDD). Definitywne pogorszenie (DD) zdefiniowano jako klinicznie istotną redukcję wyniku raportowanego przez chorego, która nie ulegała poprawie.

Wynik raportowany przez chorego oceniano na podstawie skali EQ-VAS oraz pytań z kwestionariusza EORTC-QLQ-C30. Czas do definitywnego pogorszenia analizowano dla VAS indywidualnie i dla dwóch miar: funkcjonowania fizycznego i w rolach społecznych oraz zdrowia i jakości życia. W przypadku jednej miary, DD musiało wystąpić w obu składowych. Wyniki przedstawiono jako krzywe przeżycia Kaplana-Meiera.

U chorych w grupie RIP czas do definitywnego pogorszenia w każdej z ocenianych domen (funkcjonowanie, zdrowie i jakość życia) był dłuższy niż w grupie PLC. W przypadku ogólnej oceny stanu zdrowia w grupie RIP nie osiągnięto definitywnego pogorszenia w czasie trwania badania, podczas gdy w grupie PLC TUDD wyniósł 8 tyg. W przypadku funkcjonowania fizycznego oraz w roli społecznej TUDD wyniósł 41,6 tygodnia.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 17.
Czas do definitywnego pogorszenia na podstawie wyniku raportowanego przez chorego

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	RIP 150 mg + BSC		PLC + BSC	
			Mediana (95% CI) [tyg.]	N	Mediana (95% CI) [tyg.]	N
Czas do definitywnego pogorszenia – ogólny stan zdrowia						
<i>INVICTUS</i> (ab. konf. Becker 2022)	b/d	Ogółem	n/o (b/d)	85	8 (b/d)	43

5. Ocena skuteczności RIP na podstawie wyników badań RWE

Ocenę skuteczności przeprowadzono również na podstawie dwóch badań RWE. Pierwszym z badań był retrospektywny przegląd danych dla chorych z nieresekcyjnym lub przerzutowym GIST, którzy rozpoczęli leczenie RIP w ramach programu rozszerzonego dostępu (ang. *Expanded Access Program*) w Instytucie *The Royal Marsden Hospital* w okresie od stycznia 2020 r. do października 2021 r. (publikacja *Lim 2024*). Drugim badaniem było prospektywne badanie chorych z nawracającym lub przerzutowym GIST w populacji chińskiej, w którym skuteczność oceniono na podstawie danych z PAP (publikacja *Zhang 2023*).

Szczegóły przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.1. Badanie UK RWE

W ramach badania dokonano oceny skuteczności RIP 150 mg stosowanego raz dziennie, z możliwością eskalacji dawki w razie progresji choroby.

Przedstawiono wyniki dla daty odcięcia danych (DCO): 15.01.2023 r., mediana (95% CI) okresu obserwacji wynosiła 24,2 mies. (19,7; 29,7).

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji choroby;
- odpowiedź na leczenie:
 - całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (częściowa odpowiedź na leczenie, stabilizacja choroby);
 - czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi;
- czas do przerwania leczenia;
- czas do progresji choroby i odsetek chorych leczonych do wystąpienia progresji choroby;
- przeżycie całkowite.

Dodatkowo w załączniku 13.2 przedstawiono wyniki analizy dla PFS oraz OS w podgrupach chorych w zależności od obecności mutacji *KIT* w eksonie 11.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

5.1.1. Przeżycie wolne od progresji choroby

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji QD zdefiniowano jako czas od daty podania pierwszej dawki RIP 150 mg QD do czasu progresji choroby ocenianej zgodnie z kryteriami mRECIST lub zgonu, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej.

W celu dokładniejszego uchwycenia całkowitego czasu trwania leczenia RIP niezależnie od dawki, ocenie poddano również PFS w populacji ITT (ang. *intention-to-treat*), który zdefiniowano jako czas od pierwszej dawki RIP 150 mg /dobę do czasu progresji choroby na podstawie kryteriów mRECIST u chorych, którzy nie zostali poddani eskalacji dawki, oraz do czasu progresji choroby na podstawie kryteriów mRECIST u chorych z eskalacją dawki lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.

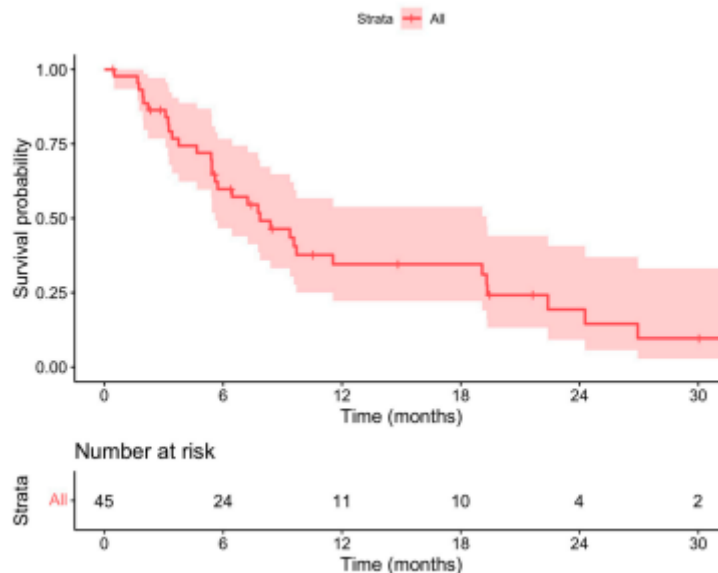
Mediana PFS u chorych przyjmujących RIP 150 mg/dobę wyniosła 7,9 miesiąca, natomiast w populacji ITT 9,7 miesiąca.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

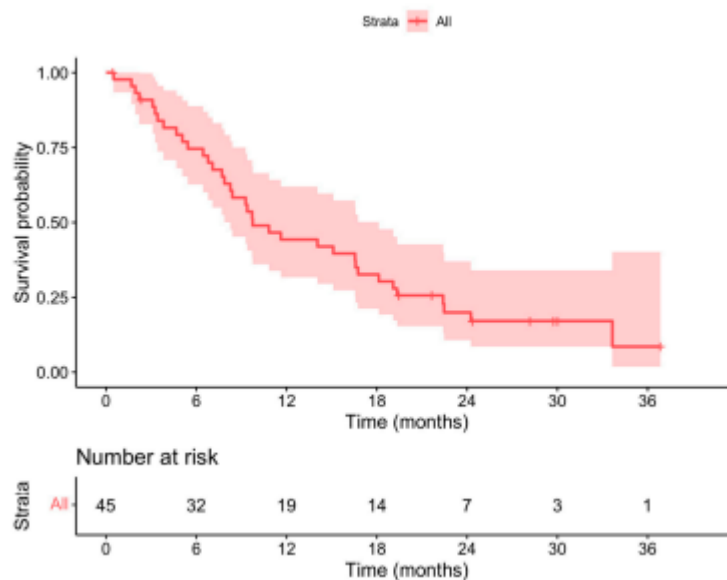
Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	RIP 150 mg	
			Mediana (95% CI) [mies.]	N
Przeżycie wolne od progresji choroby				
UK RWE (Lim 2024)	DCO: 15.01.2023 r.	QD	7,9 (5,6; 19,3)	45
		ITT	9,7 (8,3; 18,1)	45

Rysunek 8.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby – populacja QD



Źródło: badanie UK RWE (publikacja Lim 2024)

Rysunek 9.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby – populacja ITT



Źródło: badanie UK RWE (publikacja Lim 2024)

5.1.2. Odpowiedź na leczenie

Do oceny wskaźnika najlepszej obiektywnej odpowiedzi (ORR) i czasu do uzyskania najlepszej odpowiedzi wykorzystano retrospektywne pomiary zgodnie z kryteriami mRECIST. U 3 spośród 45 chorych przyjmujących RIP w dawce 150 mg/dobę (RIP QD) nie dokonano oceny radiologicznej z powodu szybkiego pogorszenia stanu klinicznego.

Z 42 chorych z co najmniej jedną oceną radiologiczną stosujących RIP raz dziennie, najlepszą odpowiedzią na RIP była odpowiedź częściowa (PR) u 7 (16,7%) chorych oraz stabilna choroba (SDi) u 29 (69,0%) chorych.

Mediana czasu do uzyskania najlepszej odpowiedzi w populacji QD wynosiła 2,6 miesiąca (IQR: 1,9; 3,3).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	RIP 150 mg	
				n (%)	N
Odpowiedź na leczenie					
UK RWE (Lim 2024)	DCO: 15.01.2023 r.	QD	PR	7 (16,7)	42 ¹³
			SDi	29 (69,0)	

¹³ U 3 spośród 45 chorych przyjmujących RIP w dawce 150 mg/dobę nie dokonano oceny radiologicznej z powodu szybkiego pogorszenia stanu klinicznego.

5.1.3. Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas od daty podania pierwszej dawki RIP 150 mg/dobę do czasu zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

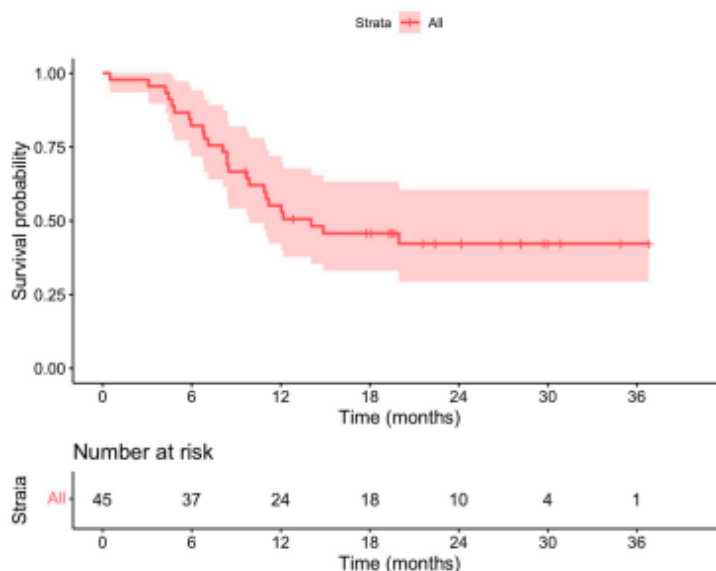
Mediana OS dla całej populacji (ITT) wynosiła 14,0 miesięcy (95% CI: 9,9; b/d).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 20.
Czas przeżycia całkowitego

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	RIP 150 mg	
			Mediana (95% CI) [mies.]	N
Przeżycie całkowite				
<i>UK RWE (Lim 2024)</i>	DCO: 15.01.2023 r.	ITT	14,0 (9,9; b/d)	45

Rysunek 10.
Czas przeżycia całkowitego – populacja ITT



Źródło: badanie *UK RWE* (publikacja *Lim 2024*)

5.1.4. Czas do przerwania leczenia

Czas do przerwania leczenia (TTD) zdefiniowano jako okres między przyjęciem pierwszej danej dawki RIP a przyjęciem ostatniej danej dawki RIP, niezależnie od przyczyny przerwania leczenia.

Mediana czasu do przerwania leczenia w całej populacji chorych (populacja QD) wyniosła 7,1 mies. (95% CI: 5,8; 11,0).

Tabela 21.
Czas do przerwania leczenia

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	RIP 150 mg	
			Mediana (95% CI) [mies.]	N
Czas do przerwania leczenia				
<i>UK RWE (Lim 2024)</i>	DCO: 15.01.2023 r.	QD	7,1 (5,8; 11,0)	45

5.1.5. Czas leczenia po progresji choroby

Czas leczenia po progresji choroby zdefiniowano jako okres między wystąpieniem PFS a przerwaniem leczenia, jeśli przerwanie leczenia wystąpiło co najmniej 28 dni po wystąpieniu PFS. W badaniu *UK RWE* oceniano również częstość występowania leczenia po progresji choroby.

Mediana czasu leczenia po progresji choroby wyniosła 1,9 (95% CI: 1,0; 3,0) przy stosowaniu RIP raz dziennie. Częstość leczenia po progresji choroby wynosiła 31,1%.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 22.
Czas leczenia po progresji choroby

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	RIP 150 mg	
			Mediana (95% CI) [mies.]	N
Czas leczenia po progresji choroby				
<i>UK RWE (Lim 2024)</i>	DCO: 15.01.2023 r.	QD	1,9 (1,0; 3,0)	45

Tabela 23.
Częstość stosowania leczenia po progresji choroby

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	RIP 150 mg	
				n (%)	N
Częstość leczenia po progresji choroby					
<i>UK RWE (Lim 2024)</i>	DCO: 15.01.2023 r.	QD	Leczenie po progresji choroby	14 (31,1)	45

5.2. Badanie Zhang 2023

W ramach badania dokonano oceny skuteczności RIP na podstawie wyników raportowanych w ramach programu PAP prowadzonego w Chinach z udziałem chorych z histologicznie potwierdzonym nawrotowym/przerzutowym GIST, otrzymali wcześniej ≥ 3 linie leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych. Leczenie RIP prowadzono w okresie 1 roku (od marca 2021 r. do marca 2022 r.).

Mediana okresu obserwacji wynosiła 6,5 mies.

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji choroby;
- odpowiedź na leczenie:
 - wskaźnik kontroli choroby (częściowa odpowiedź na leczenie, częściowa odpowiedź na leczenie, stabilizacja choroby);
- jakość życia;
- przeżycie całkowite.

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.2.1. Przeżycie wolne od progresji choroby

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do czasu progresji choroby ocenianej zgodnie z kryteriami mRECIST 1.1 lub zgonu, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej.

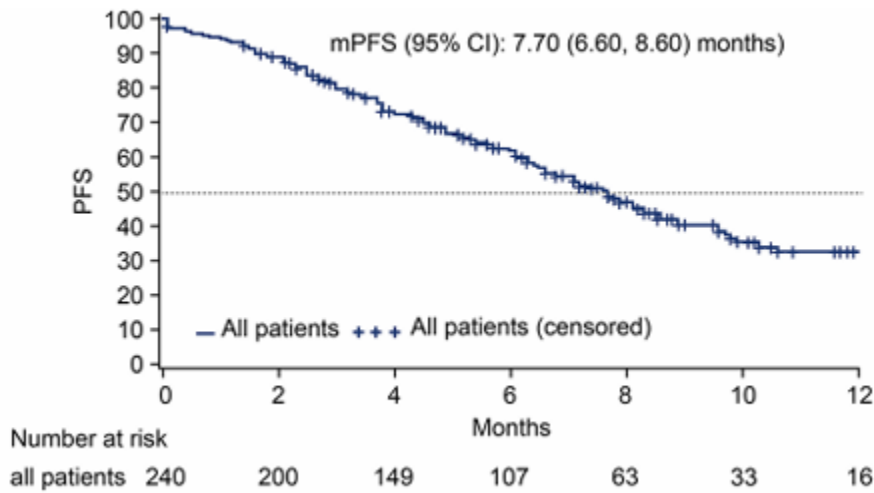
Mediana PFS u chorych przyjmujących RIP wyniosła 7,7 miesiąca.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Badanie (publikacja)	Mediana OBS	RIP	
		Mediana (95% CI) [mies.]	N
Przeżycie wolne od progresji choroby			
Zhang 2023	6,5 mies.	7,7 (6,6; 8,6)	240

Rysunek 11.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby



Źródło: publikacja Zhang 2023

5.2.2. Przeżycie całkowite

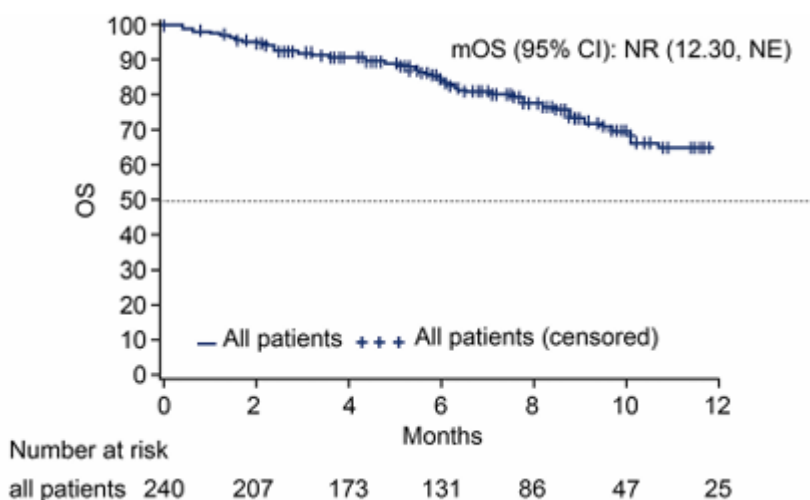
Mediana przeżycia całkowitego (OS) zdefiniowana jako czas od rozpoczęcia leczenia RIP do czasu zgonu z jakiegokolwiek przyczyny nie została osiągnięta w okresie trwania badania Zhang 2023.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 25.
Czas przeżycia całkowitego

Badanie (publikacja)	OBS	RIP	
		Mediana (95% CI) [mies.]	N
Przeżycie całkowite			
Zhang 2023	6,5 mies.	n/o (12,3; N/E)	240

Rysunek 12.
Przeżycie całkowite



Źródło: publikacja Zhang 2023

5.2.3. Odpowiedź na leczenie

DCR zdefiniowano jako odsetek chorych z całkowitą, częściową odpowiedzią lub stabilną chorobą trwającą co najmniej 12 tygodni. DCR wystąpiło u 73,0% chorych.

W badaniu raportowano również częstość występowania redukcji rozmiaru guza, która w 6,5 mies. wystąpiła u 43,3% chorych.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RIP	
			n (%)	N
Odpowiedź na leczenie				
Zhang 2023	6,5 mies.	DCR (CR lub PR lub SDi \geq 12 tyg.)	175 (73,0)*	240

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RIP	
			n (%)	N
		PR	11 (4,6)	
		SDi	165 (68,8)	
		Redukcja rozmiaru guza	104 (43,3)	

*n obliczono na podstawie odsetka chorych podanego w publikacji

5.2.4. Jakość życia

Dane dotyczące jakości życia były dostępne dla 156 uczestników badania.

Autorzy badania wskazali, że spośród 156 chorych z dostępnymi danymi dotyczącymi jakości życia, progresję choroby zaobserwowano u 54 (34,6%) chorych. Średnie wartości użyteczności zdrowotnej dla braku progresji i PD wynosiły odpowiednio 0,8 (95%CI: 0,8; 0,8) i 0,7 (95%CI: 0,6; 0,7), co sugeruje, że obniżenie jakości życia chorych z powodu zdarzeń niepożądanych po leczeniu RIP było niskie i potwierdza, że RIP był dobrze tolerowany.

5.2.4.1. EQ-5D

W przypadku parametrów ocenianych w skali EQ-5D, takich jak mobilność, samoopieka, codzienne czynności oraz ból/dyskomfort zaobserwowano redukcję wyniku, odpowiednio: -15,0%, -2,0%, -3,0% i -7,0%.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 27.
Wynik EQ-5D

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RIP				
			Stopień, n (%) / N=88*			N*	Zmiana względem wartości początkowych, (%)
			1.	2.	3.		
EQ-5D							
Zhang 2023	Wartość początkowa	Mobilność	58 (65,9)	30 (34,1)	0 (0,0)	30	-13 (-15,0)
	Wartość końcowa		71 (80,7)	16 (18,2)	1 (1,1)		
	Wartość początkowa	Samoopieka	71 (80,7)	16 (18,2)	1 (1,1)	17	-2 (-2,0)
	Wartość końcowa		73 (83,0)	15 (17,0)	0 (0,0)		
	Wartość początkowa	Codzienne czynności	60 (68,2)	26 (29,5)	2 (2,3)	28	-3 (-3,0)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RIP				
			Stopień, n (%) / N=88*			N*	Zmiana względem wartości początkowych, (%)
			1.	2.	3.		
	Wartość końcowa		63 (71,6)	25 (28,4)	0 (0,0)	25	
	Wartość początkowa	Ból/ dyskomfort	41 (46,6)	47 (53,4)	0 (0,0)	47	-6 (-7,0)
	Wartość końcowa		47 (53,4)	40 (45,5)	1 (1,1)	41	
	Wartość początkowa	Lęk/depresja	61 (69,3)	27 (30,7)	0 (0,0)	27	3 (3,0)
	Wartość końcowa		58 (65,9)	30 (34,1)	0 (0,0)	30	

*liczba chorych, którzy raportowali problem. Wyniki dotyczą osób, które odpowiedziały zarówno na kwestionariusz przed leczeniem, jak i na pierwszy kwestionariusz po leczeniu. Około 56% (88/156) respondentów, którzy wypełnili kwestionariusz EQ-5D przed leczeniem, odpowiedziało również na kwestionariusz EQ-5D po leczeniu.

Średni wynik w skali VAS zgłaszany przez chorych na początku leczenia i podczas każdej obserwacji wykazał, że jakość życia chorych pozostawała stabilna podczas leczenia, co sugeruje, że RIP był dobrze tolerowany.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 28.
Wynik w skali VAS

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RIP	
			Średnia	N*
VAS				
<i>Zhang 2023</i>	Wartość początkowa	Wynik w skali VAS	72,12	156
	2 mies.		73,8	93
	4 mies.		71,94	98
	6 mies.		70,11	99
	8 mies.		66,76	78
	10 mies.		74,13	52
	12 mies.		74,0	23

*chorzy, którzy wypełnili formularz dot. skali EQ-5D-3L podczas każdej z wizyt

6. Ocena bezpieczeństwa RIP+BSC względem PLC+BSC na podstawie randomizowanego badania *INVICTUS*

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania *INVICTUS* (publikacja *Blay 2020* oraz *Schöffski 2022*).

W ramach badania dokonano porównania RIP 150 mg + BSC vs PLC + BSC. Analizy bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji bezpieczeństwa (ang. *safety population*). Niezależny komitet monitorujący dane dokonywał okresowego przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa.

Przedstawiono wyniki dla daty odcięcia danych (DCO): 31.05.2019 r., mediana (IQR) okresu obserwacji wynosiła 6,3 mies. (3,2; 8,2) w grupie RIP + BSC oraz 1,6 mies. (1,1; 2,7) w grupie PLC + BSC. Uwzględniono także dane dla dłuższego okresu obserwacji (DCO: 10.08.2020 r.) z dokumentu *EMA EPAR 2021*.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie działania niepożądane;
- działania niepożądane powstałe w trakcie leczenia, w tym:
 - prowadzące do redukcji dawki;
 - prowadzące do przerwania dawki;
 - prowadzące do przerwania leczenia.

Mediana (IQR) względnej intensywności dawki w okresie podwójnie zaślepionym wynosiła 100% (98,1; 100,0) dla grupy RIP i 97% (86,5; 100,0) dla grupy PLC.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

Zgon odnotowano u 12 (14,1%) z 85 chorych z grupy RIP + BSC oraz u 13 (30,2%) z 43 chorych w grupie PLC + BSC. W obu analizowanych grupach odnotowano po 1 przypadku zgonu związanego z leczeniem. Dla dłuższego okresu obserwacji (DCO: 10.08.2020 r.) zgon niezwiązany z progresją choroby wykazano u 7,1% chorych w grupie badanej i 11,4% chorych w grupie PLC.

Ciężkie działania niepożądane raportowano częściej w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną, odpowiednio u 9,4% vs 7,0% chorych.

Działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia raportowano częściej w grupie RIP + BSC w porównaniu z grupą PLC + BSC:

- prowadzące do redukcji dawki, odpowiednio u 5,9% vs 2,3% chorych;
- prowadzące do przerwania dawki, odpowiednio u 14,1% vs 7,0% chorych;
- prowadzące do przerwania leczenia, odpowiednio u 4,7% vs 2,3% chorych.

Istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść grupy badanej raportowano w przypadku częstości występowania zgonu ogółem, w pozostałych przypadkach różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 29.
Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RIP 150 mg + BSC		PLC + BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zgon										
<i>INVICTUS</i> (Blay 2020)	DCO: 31.05.2019 r.	Zgon	12 (14,1) ¹⁴	85	13 (30,2) ¹⁵	43	0,38 (0,16; 0,93)	-0,16 (-0,32; -0,01)	NNT= 7 (4; 100)	TAK
		Zgon związany z leczeniem	1 (1,2) ¹⁶	85	1 (2,3) ¹⁷	43	0,50 (0,03; 8,19)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
<i>INVICTUS</i> (EMA EPAR 2021)	DCO: 10.08.2020 r.	Zgon niezwiązany z progresją choroby	6 (7,1)	85	5 (11,4)	44	0,59 (0,17; 2,06)	-0,04 (-0,15; 0,07)	n/d	NIE
			5 (6,3) [^]	79	4 (10,3) [^]	39	0,59 (0,15; 2,34)	-0,04 (-0,15; 0,07)	n/d	NIE
Ciężkie działania niepożądane										
<i>INVICTUS</i> (Blay 2020)	DCO: 31.05.2019 r.	Ciężkie działania niepożądane ogółem	8 (9,4) ¹⁸	85	3 (7,0) ¹⁹	43	1,39 (0,35; 5,51)	0,02 (-0,07; 0,12)	n/d	NIE
Działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia										

¹⁴ 11 zgonów z powodu progresji choroby i 1 zgon z nieznaną przyczyną

¹⁵ 11 zgonów z powodu progresji choroby i 2 zgony z powodu zdarzeń niepożądanych (1 ostry uraz nerek i 1 wstrząs septyczny)

¹⁶ przyczyna nieznaną, chory zmarł podczas snu

¹⁷ z powodu wstrząsu septycznego i obrzęku płuc

¹⁸ po jednym z następujących zdarzeń: niedokrwistość, niewydolność serca, zgon z nieznaną przyczyną, duszność, kałomocz, refluks żołądkowo-przelykowy, hiperkaliemia, hipofosfatemia, nudności i krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego; niektórzy chorzy mogli doświadczyć >1 zdarzenia

¹⁹ po jednym z następujących zdarzeń: hiperkaliemia, odwodnienie, obrzęk płuc i wstrząs septyczny; niektórzy chorzy mogli doświadczyć >1 zdarzenia

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RIP 150 mg + BSC		PLC + BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
INVICTUS (Blay 2020)	DCO: 31.05.2019 r.	Działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do redukcji dawki	5 (5,9)	85	1 (2,3)	43	2,63 (0,30; 23,20)	0,04 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
		Działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do przerwania dawki	12 (14,1)	85	3 (7,0)	43	2,19 (0,58; 8,23)	0,07 (-0,03; 0,18)	n/d	NIE
		Działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia	4 (4,7) ²⁰	85	1 (2,3) ²¹	43	2,07 (0,22; 19,15)	0,02 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE

[^]dane dla populacji zgodnej z protokołem badania

²⁰ po jednym z powodu niewydolności serca, zgonu z nieznannej przyczyny, ogólnego pogorszenia stanu zdrowia fizycznego i erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej

²¹ z powodu zmęczenia

6.2. Działania niepożądane powstałe w trakcie leczenia

W czasie trwania badania *INVICTUS* do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych powstałych w trakcie leczenia (występujących u $\geq 20\%$ chorych w grupie RIP) należały:

- 1.-2. stopnia nasilenia:
 - łysienie raportowane istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej (49,4% vs 2,3%);
 - ból mięśni raportowany istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej (27,1% vs 9,3%);
 - nudności raportowane istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej (24,7% vs 2,3%);
 - zmęczenie raportowane częściej w grupie badanej niż kontrolnej (23,5% vs 14,0%);
 - biegunka raportowana istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej (20,0% vs 4,7%);
 - zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej raportowany istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej (21,2% vs 0%);
 - utrata masy ciała raportowana częściej w grupie badanej niż kontrolnej (15,3% vs 7,0%);
 - zaparcie raportowane częściej w grupie badanej niż kontrolnej (15,3% vs 7,0%);
 - zwiększone stężenie bilirubiny we krwi raportowane istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej (14,1% vs 0%);
 - ból stawów raportowany istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej (11,8% vs 0%);
 - skurcze mięśni raportowane częściej w grupie badanej niż kontrolnej (11,8% vs 4,7%);
- 3. stopnia nasilenia:
 - niedokrwistość raportowaną częściej w grupie kontrolnej niż badanej (4,7% vs 0%);
 - zwiększone stężenie lipazy raportowane częściej w grupie badanej niż kontrolnej (4,7% vs 0%)

-
- nadciśnienie tętnicze raportowane częściej w grupie badanej niż kontrolnej (3,5% vs 0%);
 - 4. stopnia nasilenia:
 - niedokrwistość raportowaną częściej w grupie kontrolnej niż badanej (2,3% vs 1,2%);
 - obrzęk płuc raportowany częściej w grupie kontrolnej niż badanej (2,3% vs 0%);
 - 5. stopnia nasilenia:
 - wstrząs septyczny raportowany częściej w grupie kontrolnej niż badanej (2,3% vs 0%);
 - zgon z niewiadomej przyczyny raportowany w grupie badanej (1,2%).

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 30.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w trakcie leczenia

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	RIP 150 mg + BSC		PLC + BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
<i>INVICTUS (Blay 2020)</i>	DCO: 31.05.2019 r.	Ropień odbytu	3.	1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,5 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
		Zakażenie skóry	3.	1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,5 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
		Wstrząs septyczny	5.	0 (0,0)	85	1 (2,3)	43	0,05 (0,001; 3,23)	-0,02 (-0,08; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego											
<i>INVICTUS (Blay 2020)</i>	DCO: 31.05.2019 r.	Niedokrwistość	1.-2.	2 (2,4)	85	1 (2,3)	43	1,01 (0,09; 11,48)	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	85	2 (4,7)	43	0,05 (0,003; 0,95)	-0,05 (-0,12; 0,02)	n/d	NIE
			4.	1 (1,2)	85	1 (2,3)	43	0,50 (0,03; 8,19)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania											
<i>INVICTUS (Blay 2020)</i>	DCO: 31.05.2019 r.	Zmniejszony apetyt	1.-2.	12 (14,1)	85	2 (4,7)	43	3,37 (0,72; 15,80)	0,09 (-0,003; 0,19)	n/d	NIE
			3.	1 (1,2)		1 (2,3)		0,50 (0,03; 8,19)	-0,01 (-0,06; 0,04)		
<i>INVICTUS (Schöffski 2022)</i>			Każdy	23 (27,1)		9 (20,9)		1,40 (0,58; 3,37)	0,06 (-0,09; 0,22)		
			3.-4.	1 (1,2)		1 (2,3)		0,50 (0,03; 8,19)	-0,01 (-0,06; 0,04)		
<i>INVICTUS (Blay 2020)</i>		Hipofosfatemia	1.-2.	3 (3,5)	85	0 (0,0)	43	4,62 (0,41; 51,67)	0,04 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	RIP 150 mg + BSC		PLC + BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Odwodnienie	3.	2 (2,4)	85	0 (0,0)	43	4,56 (0,24; 86,81)	0,02 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
			1.-2.	1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,5 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	85	1 (2,3)	43	0,05 (0,001; 3,23)	-0,02 (-0,08; 0,03)	n/d	NIE
		Hiperkaliemia	3.	1 (1,2)	85	1 (2,3)	43	0,50 (0,03; 8,19)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
		Hipokaliemia	3.	1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,5 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego											
<i>INVICTUS (Blay 2020)</i>	DCO: 31.05.2019 r.	Omdlenie (ang. <i>syncope</i>)	3.	1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,5 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia serca											
<i>INVICTUS (Blay 2020)</i>	DCO: 31.05.2019 r.	Niewydolność serca	3.	1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,5 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe											
<i>INVICTUS (Blay 2020)</i>	DCO: 31.05.2019 r.	Nadciśnienie tętnicze	1.-2.	4 (4,7)	85	1 (2,3)	43	2,07 (0,22; 19,15)	0,02 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE
			3.	3 (3,5)	85	0 (0,0)	43	4,62 (0,41; 51,67)	0,04 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia											
<i>INVICTUS (Blay 2020)</i>	DCO: 31.05.2019 r.	Obrzęk płuc	4.	0 (0,0)	85	1 (2,3)	43	0,05 (0,001; 3,23)	-0,02 (-0,08; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit											
<i>INVICTUS (Blay 2020)</i>	DCO: 31.05.2019 r.	Nudności	1.-2.	21 (24,7)	85	1 (2,3)	43	13,78 (1,79; 106,36)	0,22 (0,12; 0,33)	4 (3; 8)	TAK

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	RIP 150 mg + BSC		PLC + BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS		
				n (%)	N	n (%)	N						
INVICTUS (Schöffski 2022)			3.	1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,5 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE		
			Każdy	33 (38,8)		5 (11,6)		4,82 (1,72; 13,50)	0,27 (0,13; 0,41)	3 (2; 7)	TAK		
			3.-4.	3 (3,5)		0 (0,0)		4,62 (0,41; 51,67)	0,04 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE		
INVICTUS (Blay 2020)		Biegunka	1.-2.	17 (20,0)	85	2 (4,7)	43	5,13 (1,13; 23,33)	0,15 (0,05; 0,26)	6 (3; 20)	TAK		
			3.	1 (1,2)		1 (2,3)		0,50 (0,03; 8,19)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE		
			Każdy	24 (28,2)		6 (14,0)		2,43 (0,91; 6,49)	0,14 (0,00; 0,28)	n/d	NIE		
			3.-4.	1 (1,2)		1 (2,3)		0,50 (0,03; 8,19)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE		
INVICTUS (Blay 2020)		Zaparcie	1.-2.	13 (15,3)	85	3 (7,0)	43	2,41 (0,65; 8,95)	0,08 (-0,02; 0,19)	n/d	NIE		
			Każdy	29 (34,1)		8 (18,6)		2,27 (0,93; 5,51)	0,16 (0,00; 0,31)	n/d	NIE		
			3.-4.	1 (1,2)		0 (0,0)		4,5 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE		
INVICTUS (Blay 2020)		Refluks żołądkowo-przełykowy	1.-2.	1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,5 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE		
			3.	1 (1,2)		0 (0,0)		4,5 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE		
	Wodobrzusze		3.	1 (1,2)		85		0 (0,0)	43	4,5 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
	Kamienie kałowe		3.	1 (1,2)		85		0 (0,0)	43	4,5 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	RIP 150 mg + BSC		PLC + BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
INVICTUS (Schöffski 2022)		Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego	3.	1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,5 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
		Ból brzucha	Każdy	31 (36,5)	85	13 (30,2)	43	1,32 (0,60; 2,91)	0,06 (-0,11; 0,23)	n/d	NIE
			3.-4.	6 (7,1)		2 (4,7)		1,56 (0,30; 8,06)	0,02 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE
		Wymioty	Każdy	18 (21,2)	85	3 (7,0)	43	3,58 (0,99; 12,93)	0,14 (0,03; 0,26)	7 (3; 33)	TAK
			3.-4.	3 (3,5)		0 (0,0)		4,62 (0,41; 51,67)	0,04 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE
		Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej									
INVICTUS (Blay 2020)	DCO: 31.05.2019 r.	Łysienie	1.-2.	42 (49,4) ²²	85	1 (2,3)	43	41,02 (5,40; 311,80)	0,47 (0,36; 0,59)	2 (1; 2)	TAK
INVICTUS (Schöffski 2022)			Każdy	44 (51,8)		2 (4,7)		22,00 (5,00; 96,81)	0,47 (0,35; 0,59)	2 (1; 2)	TAK
INVICTUS (Blay 2020, Schöffski 2022)		Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej	1.-2.	18 (21,2)	85	0 (0,0)	43	5,69 (1,99; 16,27)	0,21 (0,12; 0,30)	4 (3; 8)	TAK
INVICTUS (Blay 2020)		Dermatoza	1.-2.	1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,5 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
			3.	1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,5 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE

²² U 24 (63,2%) z 38 kobiet, którym podawano RIP, wystąpiło łysienie

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	RIP 150 mg + BSC		PLC + BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej											
<i>INVICTUS</i> (Blay 2020)	DCO: 31.05.2019 r.	Ból mięśni	1.-2.	23 (27,1)	85	4 (9,3)	43	3,62 (1,16; 11,25)	0,18 (0,05; 0,31)	5 (3; 20)	TAK
			3.	1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,5 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
Każdy			27 (31,8)	5 (11,6)		3,54 (1,25; 9,99)		0,20 (0,06; 0,34)	5 (2; 16)	TAK	
3.-4.			1 (1,2)	0 (0,0)	4,51 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE			
<i>INVICTUS</i> (Blay 2020)		Ból stawów	1.-2.	10 (11,8)	85	0 (0,0)	43	5,06 (1,30; 19,73)	0,12 (0,04; 0,19)	8 (5; 25)	TAK
		Skurcze mięśni	1.-2.	10 (11,8)	85	2 (4,7)	43	2,73 (0,57; 13,07)	0,07 (-0,02; 0,16)	n/d	NIE
		Ból kończyn	1.-2.	5 (5,9)	85	1 (2,3)	43	2,63 (0,30; 23,20)	0,04 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
			3.	1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,5 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych											
<i>INVICTUS</i> (Blay 2020)	DCO: 31.05.2019 r.	Ostre uszkodzenie nerek	3.	0 (0,0)	85	1 (2,3)	43	0,05 (0,001; 3,23)	-0,02 (-0,08; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
<i>INVICTUS</i> (Blay 2020)	DCO: 31.05.2019 r.	Zmęczenie	1.-2.	20 (23,5)	85	6 (14,0)	43	1,90 (0,70; 5,15)	0,10 (-0,04; 0,23)	n/d	NIE
			3.	2 (2,4)	85	1 (2,3)	43	1,01 (0,09; 11,48)	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	RIP 150 mg + BSC		PLC + BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>INVICTUS</i> (Schöffski 2022)			Każdy	36 (42,4)		10 (23,3)		2,42 (1,06; 5,55)	0,19 (0,03; 0,36)	5 (2; 33)	TAK
			3.-4.	3 (3,5)		1 (2,3)		1,54 (0,16; 15,23)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d	NIE
<i>INVICTUS</i> (Blay 2020)		Zgon z nieznannej przyczyny	5.	1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,5 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych											
<i>INVICTUS</i> (Blay 2020)	DCO: 31.05.2019 r.	Utrata masy ciała	1.-2.	13 (15,3)	85	3 (7,0)	43	2,41 (0,65; 8,95)	0,08 (-0,02; 0,19)	n/d	NIE
		Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	1.-2.	12 (14,1)	85	0 (0,0)	43	5,2 (1,48; 18,21)	0,14 (0,06; 0,22)	7 (4; 16)	TAK
		Zwiększone stężenie lipazy	1.-2.	4 (4,7)	85	0 (0,0)	43	4,68 (0,57; 38,17)	0,05 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE
			3.	4 (4,7)	85	0 (0,0)	43	4,68 (0,57; 38,17)	0,05 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE
		Zwiększone stężenie trójglicerydów we krwi	1.-2.	1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,5 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
			3.	1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,5 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE

7. Ocena bezpieczeństwa RIP na podstawie wyników badań RWE

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono również na podstawie dwóch badań RWE. Pierwszym z badań był retrospektywny przegląd danych dla chorych z nieresekcyjnym lub przerzutowym GIST, którzy rozpoczęli leczenie RIP w ramach programu rozszerzonego dostępu w Instytucie *The Royal Marsden Hospital* w okresie od stycznia 2020 r. do października 2021 r. (publikacja *Lim 2024*). Drugim badaniem było prospektywne badanie chorych z nawracającym lub przerzutowym GIST w populacji chińskiej, w którym bezpieczeństwo oceniono na podstawie PAP (publikacja *Zhang 2023*).

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.1. Badanie UK RWE

W ramach badania dokonano oceny bezpieczeństwa RIP 150 mg stosowanego raz dziennie, z możliwością eskalacji dawki w razie progresji choroby.

Przedstawiono wyniki dla daty odcięcia danych (DCO): 15.01.2023 r.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane (ang. *toxicity*).

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.1.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

U żadnego chorego w grupie ITT nie odnotowano zgonu związanego z leczeniem.

Podczas stosowania RIP u 22,2% z 45 chorych w grupie QD odnotowano zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, natomiast u 4,4% chorych²³ odnotowano przerwanie leczenia z powodu utrzymującej się toksyczności, pomimo zmniejszenia dawki RIP.

Zaobserwowany profil bezpieczeństwa był zgodny z dostępnymi danymi z randomizowanych badań w literaturze, przy czym większość zdarzeń niepożądanych miała 1. lub 2. stopień nasilenia.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 31.
Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	RIP 150 mg	
				n (%)	N
Zgon					
<i>UK RWE (Lim 2024)</i>	DCO: 15.01.2023 r	Zgon związany z leczeniem	ITT	0 (0,0)	45
Zdarzenia niepożądane					
<i>UK RWE (Lim 2024)</i>	DCO: 15.01.2023 r	Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki	QD	10 (22,2)	45
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	QD	2 (4,4)	

²³ 1 chorych z powodu PPE o 2. stopniu nasilenia związanej z innymi działaniami niepożądanymi o 1. stopniu nasilenia i 1 chory z powodu zmęczenia o 2. stopniu i zaparc o 2. stopniu związanych z innymi działaniami niepożądanymi o 1. stopniu nasilenia

7.1.1.1. Zdarzenia niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi (ang. *toxicity*) wśród było zmęczenie, łysienie, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (PPE) oraz objawy żołądkowo-jelitowe i mięśniowo-szkieletowe.

Wśród zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 . stopniu nasilenia odnotowano: biegunkę, zaparcia, PPE oraz bóle mięśniowo-stawowe.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 32.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych²⁴

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	RIP 150 mg	
				n (%)	N
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
UK RWE (Lim 2024)	DCO: 15.01.2023 r	Anoreksja	Każdy	10 (22,2)	45
			≥ 3 .	0 (0,0)	
Zaburzenia żołądka i jelit					
UK RWE (Lim 2024)	DCO: 15.01.2023 r	Biegunka	Każdy	13 (28,9)	45
			≥ 3 .	2 (4,4)	
		Zaparcie	Każdy	17 (37,8)	
			≥ 3 .	1 (2,2)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
UK RWE (Lim 2024)	DCO: 15.01.2023 r	Łysienie	Każdy	21 (46,7)	45
			≥ 3 .	0 (0,0)	
		PPE	Każdy	17 (37,8)	
			≥ 3 .	1 (2,2)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
UK RWE (Lim 2024)	DCO: 15.01.2023 r	Ból mięśni/ ból stawów	Każdy	15 (33,3)	45
			≥ 3 .	1 (2,2)	
		Skurcze mięśni	Każdy	20 (44,4)	
			≥ 3 .	0 (0,0)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
UK RWE (Lim 2024)	DCO: 15.01.2023 r	Zmęczenie	Każdy	35 (77,8)	45
			≥ 3 .	0 (0,0)	

²⁴ zgłaszane u $\geq 20\%$ chorych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	RIP 150 mg	
				n (%)	N
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych					
<i>UK RWE (Lim 2024)</i>	DCO: 15.01.2023 r	Utrata masy ciała	Każdy	14 (31,1)	45
			≥3	0 (0,0)	

7.2. Badanie *Zhang 2023*

W ramach badania oceniano również bezpieczeństwo RIP. Wszystkie odnotowane zdarzenia niepożądane miały akceptowalny charakter i nie zaobserwowano nieoczekiwanych zdarzeń toksycznych.

Mediana okresu obserwacji wynosiła 6,5 mies.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- Zdarzeni a niepożądane prowadzące do przerwania dawkowania;
- zdarzenia niepożądane.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.2.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W czasie trwania badania nie odnotowano żadnego zgonu związanego z leczeniem.

Zdarzenia niepożądane ogółem, raportowano u ok. 37% chorych.

Podczas stosowania RIP u 6,3% chorych odnotowano zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, natomiast u 2 chorych odnotowano przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. U 1,7% chorych raportowano przerwanie dawkowania z powodu zdarzeń niepożądanych.

Zaobserwowany profil bezpieczeństwa był zgodny z dostępnymi danymi z randomizowanych badań w literaturze, przy czym większość zdarzeń niepożądanych miała 1. lub 2. stopień nasilenia.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 33.
Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RIP	
			n (%)	N
Zgon				
Zhang 2023	6,5 mies.	Zgon związany z leczeniem	0 (0,0)	240
Zdarzenia niepożądane				
Zhang 2023	6,5 mies.	Zdarzenia niepożądane ogółem	89 (37,1)	240
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki	15 (6,3)	
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	2 (0,8)	
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania dawkowania (ang. <i>dose interruption</i>)	4 (1,7)	

7.2.2. Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki RIP

Spośród zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki najczęściej zgłaszano zespół ręka-stopa oraz złe samopoczucie (odpowiednio 3,8% oraz 1,7% chorych).

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 34.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki

Badanie	OBS	Punkt końcowy	RIP	
			n (%)	N
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Zhang 2023	6,5 mies.	Krwawienie z dziąseł	1 (0,4)	240
		Krwawienie z nosa	2 (0,8)	
Zaburzenia naczyniowe				
Zhang 2023	6,5 mies.	Nadciśnienie	3 (1,3)	240
Zaburzenia żołądka i jelit				
Zhang 2023	6,5 mies.	Biegunka	1 (0,4)	240
		Ból brzucha	1 (0,4)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Zhang 2023	6,5 mies.	Łysienie	3 (1,3)	240
		Zespół ręka-stopa	9 (3,8)	

Badanie	OBS	Punkt końcowy	RIP	
			n (%)	N
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Zhang 2023	6,5 mies.	Ból stawów	1 (0,4)	240
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Zhang 2023	6,5 mies.	Złe samopoczucie	4 (1,7)	240
		Zmęczenie	2 (0,8)	
		Gorączka	1 (0,4)	

7.2.3. Zdarzenia niepożądane

Najczęściej zgłaszano łysienie, zespół ręka-stopa oraz zmęczenie (odpowiednio 17,1%, 15,4% oraz 6,3% chorych).

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 35.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	RIP	
			n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Zhang 2023	6,5 mies.	Wrzody w jamie ustnej	2 (0,8)	240
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Zhang 2023	6,5 mies.	Krwawienie z dziąseł	4 (1,7)	240
		Krwawienie z nosa	2 (0,8)	
		Leukopenia	1 (0,4)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Zhang 2023	6,5 mies.	Anoreksja	2 (0,8)	240
		Utrata masy ciała	2 (0,8)	
Zaburzenia w obrębie oka				
Zhang 2023	6,5 mies.	Wysypka na powiekach	1 (0,4)	240
Zaburzenia serca				
Zhang 2023	6,5 mies.	Tachykardia	1 (0,4)	240
		Dyskomfort w pracy serca	1 (0,4)	
Zaburzenia naczyniowe				
Zhang 2023	6,5 mies.	Nadciśnienie	9 (3,8)	240
		Obrzęk kończyn dolnych	2 (0,8)	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Zhang 2023	6,5 mies.	Utrudnione oddychanie	1 (0,4)	240

Badanie	OBS	Punkt końcowy	RIP	
			n (%)	N
		Chrypka	3 (1,3)	
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>Zhang 2023</i>	6,5 mies.	Biegunka	8 (3,3)	240
		Zaparcie	3 (1,3)	
		Mdłości	3 (1,3)	
		Wymioty	3 (1,3)	
		Ból żołądka	2 (0,8)	
		Dyskomfort w obrębie brzucha	1 (0,4)	
		Reakcja żołądkowo-jelitowa	1 (0,4)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
<i>Zhang 2023</i>	6,5 mies.	Łysienie	41 (17,1)	240
		Zespół ręka-stopa	37 (15,4)	
		Ból dziąseł	1 (0,4)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
<i>Zhang 2023</i>	6,5 mies.	Ból mięśni	7 (2,9)	240
		Ból stawów	2 (0,8)	
		Skurcze mięśni	2 (0,8)	
		Zmęczenie mięśni	1 (0,4)	
		Ból kończyn	1 (0,4)	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
<i>Zhang 2023</i>	6,5 mies.	Uszkodzenie nerek	1 (0,4)	240
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
<i>Zhang 2023</i>	6,5 mies.	Zmęczenie	15 (6,3)	240
		Gorączka	1 (0,4)	
		Siwienie	2 (0,8)	
		Zawroty głowy	2 (0,8)	
		Nietolerancja fizyczna	1 (0,4)	
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych				
<i>Zhang 2023</i>	6,5 mies.	Podwyższone stężenie kreatyniny	1 (0,4)	240
		Podwyższony poziom glukozy we krwi	1 (0,4)	

8. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2021 roku [EMA EPAR 2021].

Zgodnie z oceną EMA, skuteczność terapii ripretynibem została potwierdzona, a wykazany efekt leczenia uważa się za istotny klinicznie. W analizie pierwotnej podwójnie zaślepionego badania klinicznego porównującego RIP z PLC (chorzy, którzy wcześniej otrzymali ≥ 3 linie terapii), PFS był liczbowo wyższy w grupie leczonej RIP i wyniósł 27,6 tygodnia w porównaniu do 4,1 tygodnia w grupie PLC. Różnica w PFS między grupami była statystycznie istotna na korzyść RIP, a wynik został uznany za wiarygodny mimo niewielkiej liczebności grup. Analiza niezaślepionej fazy badania potwierdziła skuteczność leczenia RIP wśród chorych z zaawansowanym GIST, a wyniki były spójne dla analizowanych podgrup (tj. chorych podzielonych wg wieku, płci, rasy, regionu, wyjściowego wyniku ECOG czy liczby wcześniej stosowanych przeciwnowotworowych terapii układowych). Zwrócono jednak uwagę na ograniczenie związane z wielkością próby, które uniemożliwia wiarygodną ocenę skuteczności w podgrupach oraz brak pewności, że randomizacja zapewnia pełną równowagę między ramionami pod względem rokowania.

Zaktualizowane dane dotyczące skuteczności z datą odcięcia danych 10.08.2020 r., potwierdziły skuteczność RIP u chorych z zaawansowanym GIST w odniesieniu do kluczowych wyników skuteczności dla dłuższego okresu obserwacji.

Wśród zdarzeń niepożądanych występujących u chorych stosujących RIP wyróżniono: łysienie (51,8% chorych), zmęczenie (42,4% chorych), nudności (38,8% chorych), ból brzucha (36,5% chorych), zaparcia (34,1% chorych), bóle mięśni (31,9% chorych), biegunkę (28,2% chorych), zmniejszony apetyt (27,1% chorych), PPES (21,2% chorych) i wymioty (21,2% chorych). Dodatkowo odniesiono się do wysokiego odsetka zdarzeń niepożądanych stopnia 3. i 4. u chorych leczonych RIP (49,4% chorych). Najczęściej zgłaszano anemię (9,4% chorych), ból brzucha (7,1% chorych) i nadciśnienie (7,1% chorych). Odsetek chorych, którzy przegrali leczenie lub wymagali redukcji dawki był niski, co świadczy o korzystnym profilu bezpieczeństwa i kontrolowanej toksyczności RIP. Wyniki otwartej fazy badania są spójne z analizą bezpieczeństwa fazy zaślepionej badania, zwrócono jednak uwagę na ograniczoną

ilość dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania zalecanej dawki u chorych z GIST (N=256).

Podkreślono, iż liczba zgonów, które wystąpiły w czasie stosowania RIP nie budzi obaw ze względu na ich związek z progresją choroby. W podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym PLC, zgon nastąpił u 25 chorych, w tym u 22 chorych wskutek progresji choroby (po 11 w grupie RIP i PLC). Zgon wskutek wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w czasie lub 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki nastąpił u 5,9% chorych. Podczas otwartej fazy badania i w kolejnych okresach kontrolnych (do 31 maja 2019 r.) większość zgonów nastąpiła także wskutek progresji choroby, z wyjątkiem 1 chorego, u którego przyczyna zgonu nie była znana.

Jak wskazuje EMA, ogólna ocena stosunku korzyści do ryzyka jest pozytywna. Skuteczność leczenia została potwierdzona w fazie zaślepionej i niezaślepionej badania klinicznego, a profil bezpieczeństwa terapii jest akceptowalny z klinicznego punktu widzenia.

9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL produktu leczniczego Qinlock®;
- FDA 2023;
- dane ze strony internetowej ADRReports;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

9.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

9.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (PPES)

Stosowanie ripretynibu może być związane z wystąpieniem PPES. W oparciu o ocenę nasilenia PPES należy wstrzymać leczenie. Wznowienie terapii może nastąpić w takiej samej lub zmniejszonej dawce.

Nadciśnienie tętnicze

W czasie stosowania ripretynibu obserwowano wystąpienie nadciśnienia tętniczego. Leczenie ripretynibem nie może zostać rozpoczęte, jeśli ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane i monitorowane zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Leczenie ripretynibem należy wstrzymać w zależności od nasilenia objawów. Terapia może być wznowiona w takiej samej lub zmniejszonej dawce bądź całkowicie przerwana.

Niewydolność serca

Zgłaszano przypadki występowania niewydolności serca, w tym niewydolności ostrej, ostrej niewydolności lewokomorowej i zaburzeń funkcji rozkurczowej serca. Przed rozpoczęciem terapii ripretynibem i w czasie leczenia powinno się wykonać echokardiogram lub angiografię izotopową wielobramkową w celu oceny frakcji wyrzutowej serca zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Leczenie musi być definitywnie przerwane, jeśli wystąpią zaburzenia czynności skurczowej lewej komory serca stopnia 3. lub 4. Należy zwrócić uwagę na fakt, że

bezpieczeństwo użycia ripretynibu nie było oceniane u chorych z wyjściową frakcją wyrzutową lewej komory na poziomie poniżej 50%.

Nowotwory złośliwe skóry

Wśród chorych przyjmujących ripretynib zgłaszano występowanie raka płaskonabłonkowego skóry i czerniaka. Przed rozpoczęciem oraz rutynowo w czasie leczenia ripretynibem należy przeprowadzać ocenę dermatologiczną. W przypadku stwierdzenia podejrzanych zmian skórnych, powinno się je usunąć chirurgicznie i poddać ocenie dermatopatologicznej. Leczenie należy kontynuować w tej samej dawce.

Powikłania gojenia się ran

U chorych stosujących produkty lecznicze o mechanizmie hamującym szlak sygnałowy czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego mogą być zaobserwowane zaburzenia procesu gojenia ran. Nie przeprowadzono formalnych badań oceniających wpływ stosowania ripretynibu na gojenie się ran, jednak należy mieć na uwadze możliwy negatywny wpływ tego produktu leczniczego w tym zakresie.

Przed i po drobnych zabiegach i poważnych zabiegach chirurgicznych należy przerwać leczenie odpowiednio na co najmniej 3 i 5 dni. Leczenie może być kontynuowane zależnie od oceny klinicznej gojenia ran.

Szkodliwy wpływ na zarodek i płód

W badaniach przedklinicznych na zwierzętach wykazano możliwy negatywny wpływ ripretynibu na płód, przy stosowaniu tego produktu leczniczego przez kobiety w ciąży. Zaleca się doradzić kobietom unikanie zajścia w ciążę podczas stosowania ripretynibu, a przed rozpoczęciem i w czasie stosowania powinno się sprawdzać, czy kobieta w wieku rozrodczym nie jest w ciąży. Skuteczna antykoncepcja powinna być stosowana przez kobiety i mężczyzn w wieku rozrodczym w czasie leczenia oraz przez co najmniej tydzień po zastosowaniu ostatniej dawki produktu leczniczego. W związku z brakiem badań wpływu ripretynibu na steroidowe środki antykoncepcyjne o działaniu ogólnoustrojowym, należy dodać barierową metodę antykoncepcji.

Fototoksyczność

Reakcje fototoksyczne mogą wystąpić w przebiegu stosowania ripiretynibu. Zaleca się doradzić chorym unikania bądź zminimalizowania ekspozycji na bezpośrednie światło słoneczne, lampy kwarcowe oraz inne źródła promieniowania ultrafioletowego ze względu na związane ze stosowaniem ripiretynibu ryzyko wystąpienia reakcji fototoksycznej. Chorzy powinni zostać poinstruowani, by stosować odzież ochronną (długie rękawy, nakrycia głowy) i środki z wysokim wskaźnikiem ochrony przeciwsłonecznej.

Inhibitory i induktory CYP3A

Ripiretynib jest substratem CYP3A. Jednoczesne podawanie ripiretynibu z itrakonazolem, silnym inhibitorem CYP3A i glikoproteiny P (P-gp), powodowało zwiększenie ekspozycji na ripiretynib w osoczu. Należy zachować ostrożność w przypadku podawania ripiretynibu ze środkami, które są silnymi inhibitorami CYP3A i P-gp.

Jednoczesne podawanie ripiretynibu z silnym induktorem CYP3A, ryfampicyną, powodowało zmniejszenie ekspozycji na ripiretynib w osoczu. W związku z tym należy unikać długotrwałego podawania z ripiretynibem środków, które są silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Qinlock® zawiera laktozę. Tego produktu nie należy stosować u chorych z rzadkimi, dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy.

9.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste (³ 1/10), częste (³ 1/100 do < 1/10), niezbyt częste (³ 1/1 000 do < 1/100) oraz rzadkie (³ 1/10 000 do < 1/1 000) działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Qinlock®.

Tabela 36.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych ripiretynibem

	Ripiretynib	
	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rogowacenie łojotokowe	Bardzo często
	Znamię melanocytowe, brodawczak skóry, rak płaskonabłonkowy skóry [^]	Często

	Ripretynib	
	Działanie niepożądane	Częstość występowania
	Czerniak złośliwy	Niezbyt często
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipofosfatemia	Bardzo często
Zaburzenia psychiczne	Depresja	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Obwodowa neuropatia czuciowa	Często
Zaburzenia serca	Niewydolność serca ^{^^} , tachykardia	Często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze*	Bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, kaszel	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, zaparcia, biegunka, wymioty	Bardzo często
	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, ból w nadbrzuszu	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie, PPES, suchość skóry, świąd	Bardzo często
	Hiperkeratoza, wysypka grudkowo-plamista, uogólniony świąd, trądzikopodobne zapalenie skóry	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni, skurcze mięśni, ból stawów, ból kręgosłupa, ból kończyny	Bardzo często
	Oslabienie mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe klatki piersiowej	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, obrzęk obwodowy	Bardzo często
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała, wzrost aktywności lipazy, wzrost stężenia bilirubiny we krwi	Bardzo często
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Często

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL produktu leczniczego Qinlock® [ChPL Qinlock®]

[^] płaskonabłonkowy rak skóry, rogowiak kolczystokomórkowy, rak płaskonabłonkowy głowy i szyi

^{^^} niewydolność serca, ostra lewokomorowa niewydolność serca, ostra niewydolność serca, zaburzenia czynności rozkurczowej serca

* nadciśnienie, wzrost ciśnienia krwi

9.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej (PPES)

W okresie podwójnie zaślepionego badania klinicznego INVICTUS, PPES był zgłoszony u 22,4% chorych w grupie przyjmującej produkt leczniczy Qinlock®. W grupie placebo nie zaobserwowano pojawienia się tego zdarzenia niepożądanego. W związku z wystąpieniem

PPES wśród odpowiednio 1,2%, 3,5% i 2,4% chorych zaprzestano stosowania leku, przerwano stosowanie leku i zmniejszono dawkę. Występujące zdarzenia niepożądane miały nasilenie łagodne bądź umiarkowane, w tym 58% zdarzeń było stopnia 1. i 42% stopnia 2.

PPES wystąpił u 29,8% z 392 chorych w zbiorczej analizie populacji wyodrębnionej do analizy bezpieczeństwa. Działania niepożądane 3. stopnia były zaobserwowane u 0,5%. Mediana czasu do wystąpienia PPES wyniosła 8,1 tygodnia (zakres: 0,3-112,1 tygodnia), natomiast mediana czasu trwania pierwszego zdarzenia wyniosła 24,3 tygodnia (zakres: 0,9-191,7 tygodnia).

Nadciśnienie tętnicze

W podwójnie zaślepionym badaniu *INVICTUS* nadciśnienie tętnicze niezależnie od przyczynowości wystąpiło u 15,3% chorych stosujących produkt leczniczy Qinlock® w porównaniu do 4,7% chorych stosujących placebo.

Nadciśnienie tętnicze wystąpiło u 14,4% z 392 chorych w zbiorczej analizie populacji wyodrębnionej do analizy bezpieczeństwa. Działania niepożądane stopnia 3. związane z wystąpieniem nadciśnienia tętniczego zaobserwowano u 6,9% chorych.

Niewydolność serca

W podwójnie zaślepionym badaniu *INVICTUS* niewydolność serca niezależnie od przyczynowości wystąpiła u 1,2% z 85 chorych leczonych produktem leczniczym Qinlock®. Natomiast wystąpienie niewydolności serca doprowadziło do zaprzestania dawkowania u 1,2% spośród 85 chorych.

Niewydolność serca wystąpiła u 1,5% z 392 chorych w zbiorczej analizie populacji wyodrębnionej do analizy bezpieczeństwa. Działania niepożądane 3. stopnia związane z niewydolnością serca zaobserwowano u 1,0% z 392 chorych.

W zbiorczej populacji wyodrębnionej do analizy bezpieczeństwa stosowania, u 299 spośród 392 chorych wykonano badanie echokardiograficzne w punkcie wyjścia i co najmniej jedno badanie po punkcie wyjścia. Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca zaobserwowano u 4% chorych.

Nowotwory złośliwe skóry

Podczas badania *INVICTUS* raka płaskonabłonkowego skóry (niezależnie od przyczynowości) zaobserwowano u 5,5% z 85 chorych przyjmujących produkt leczniczy Qinlock®. Raka płaskonabłonkowego skóry nie zgłoszono u chorych otrzymujących placebo.

Rak płaskonabłonkowy skóry w analizie zbiorczej populacji wyodrębnionej do analizy bezpieczeństwa wystąpił u 8,7% z 392 chorych. Działania niepożądane 3. stopnia związane z rakiem płaskonabłonkowym skóry wystąpiły u 0,5% chorych.

9.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie *FDA 2023*

Analiza dokumentu FDA wykazała, że ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem ripiretynibu są zgodne z opisanymi szczegółowo w *ChPL* i obejmują:

- zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (PPES);
- nowe pierwotne nowotwory skóry;
- nadciśnienie;
- niewydolność serca;
- ryzyko zaburzenia gojenia się ran;
- fototoksyczność;
- toksyczność dla zarodka i płodu.

W dokumencie *FDA 2023* wskazano, że do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych ($\geq 20\%$) należą: łysienie, zmęczenie, nudności, bóle brzucha, zaparcia, bóle mięśni, biegunka, zmniejszenie apetytu, PPES i wymioty. Najczęstszymi nieprawidłowościami laboratoryjnymi stopnia 3. lub 4. ($\geq 4\%$) były zwiększona aktywność lipazy i zmniejszenie stężenia fosforanów.

9.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC

Na stronach internetowych *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* oraz bazie *VigiAccess* uruchomionej przez Światową Organizację Zdrowia odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania ripiretynibu. Informacje

zamieszczone na tych stronach internetowych **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport należały zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia żołądka i jelit, procedury medyczne i chirurgiczne oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie WHO należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej.

Tabela 37.
Ocena bezpieczeństwa ripretynibu na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReport (data zbierania danych: 28.02.2024 r.)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	297
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	147
Zaburzenia żołądka i jelit	130
Procedury medyczne i chirurgiczne	110
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	104
Baza WHO (data zbierania danych: 25.02.2024 r.)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 519
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	906
Zaburzenia żołądka i jelit	756
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	744
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	441

10. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia:

Badanie INVICTUS

- kryteria włączenia chorych do badania *INVICTUS* obejmowały wcześniejsze zastosowanie imatynibu, sunitynibu i regorafenibu, przy czym regorafenib aktualnie nie jest finansowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. W Polsce chorzy z GIST oprócz imatynibu i sunitynibu mogą otrzymać sorafenib. Należy jednak zauważyć, że zgodnie z treścią *Opinii nr 126/2020 z dnia 9 października 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Stivarga (regorafenib), we wskazaniu: GIST jelita cienkiego (jelito czcze) (ICD-10 C17), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej* [Opinia AOTMiT 2020] wskazano, że „polskie wytyczne przystają do tego schematu finansowania (do stosowania w III linii leczenia zalecają: sorafenib, regorafenib, leczenie skojarzone, postępowanie zabiegowe, udział w badaniu klinicznym). Wytyczne zagraniczne zalecają natomiast w III linii leczenia po progresji na imatynibie i sunitynibie zastosowanie regorafenibu, zaś w IV linii terapii udział w badaniu klinicznym lub farmakoterapię (m.in. z zastosowaniem sorafenibu, w oparciu o dane niższej jakości). Tym samym kolejność terapii w III i IV linii leczenia jest odmienna między wytycznymi polskimi i zagranicznymi. Brak jest dowodów, że odwrócenie kolejności (sorafenib w III linii, zaś regorafenib w IV linii terapii) nie przyniesie korzyści zdrowotnych dla pacjenta”. W związku z powyższym fakt iż w badaniu klinicznym *INVICTUS* uczestniczyli chorzy po terapii regorafenibem zamiast sorafenibu nie powinien stanowić ograniczenia analizy. Dodatkowo należy zauważyć iż w *Rekomendacji nr 19/2015 z dnia 23 marca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Stivarga, regorafenib, tabl. powł, 40 mg, 84 tabl, w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)* wskazano na porównywalną skuteczność terapii regorafenibem i sorafenibem (brak udowodnienia wyższej skuteczności regorafenibu nad sorafenibem) [REK 19/2015];

- mała liczebność próby (85 vs 44 chorych), utrudniała wiarygodną ocenę skuteczności w podgrupach i stratyfikację chorych według większej liczby parametrów wyjściowych (np. dotyczących rokowania). Należy przy tym zaznaczyć, że GIST jest chorobą rzadką. W Stanach Zjednoczonych liczbę uogólnionych/nieoperacyjnych GIST szacuje się na ponad 1 000 nowych zachorowań rocznie (3–4 przypadki na 1 milion mieszkańców), natomiast przyjmując wymieniony wskaźnik, w Polsce można się spodziewać 150–190 nowych przypadków zachorowań na zaawansowane GIST rocznie [PTOK 2022]. Chorzy u których stosowany ma być ripretynib są w bardzo zaawansowanym stadium choroby i wyczerpali już dostępne opcje terapeutyczne. Niska przeżywalność chorych w rozpatrywanej populacji docelowej skutkuje niewielką liczbą chorych, która może rozpocząć terapię 4. linii. W związku z powyższym, liczebność populacji włączonej do badania powinna być uznana za wystarczająca i została ona zaakceptowana przez EMA [EMA EPAR 2021]. Co więcej inne TKI stosowane w leczeniu GIST zostały objęte refundacją na podstawie badań klinicznych z populacjami chorych o podobnej liczebności jak w przypadku ripretynibu;
- w ramach badania *INVICTUS* możliwe było jedynie porównanie ripretynibu z BSC utożsamianym z PLC. Należy przy tym zauważyć, że w chwili rozpoczęcia badania *INVICTUS* nie było dopuszczonych do obrotu, terapii dla chorych z zaawansowaną postacią GIST, którzy byli wcześniej leczeni ≥ 3 TKI. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] W związku z brakiem standardu opieki ripretynib porównano z PLC – takie podejście zostało zaakceptowane przez Deklarację Helsińską [Nardini 2014, *INVICTUS* (Blay 2020)]. Aby zapewnić odpowiednią opiekę paliatywną i objawową, w obu ramionach badania u chorych stosowano najlepsze leczenie wspomagające [*INVICTUS* (Blay 2020)]. Należy zauważyć iż takie samo podejście było stosowane w badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo innych zatwierdzonych TKI (imatynibu, sunitynibu i regorafenibu) [ChPL Glivec®, ChPL Sutent®, ChPL Strivarga®]. Ponadto zastosowano w badaniu schemat randomizacji 2:1, aby zminimalizować liczbę chorych przypisanych do grupy placebo, zapewniając jednocześnie odpowiednią moc statystyczną badania do oceny skuteczności i bezpieczeństwa. Aby ograniczyć stosowanie placebo, dopuszczono także zmianę leczenia w przypadku progresji u pacjentów otrzymujących placebo;

- 71 chorych uczestniczących w badaniu, których włączono do fazy otwartej (po stwierdzeniu progresji choroby), w tym 42 (49,4%) z 85 chorych w grupie RIP i 29 (67,4%) z 43 chorych w grupie placebo, otrzymywało ripretynib po stwierdzeniu progresji choroby, co może wpływać na ocenę efektu (zwłaszcza w grupie PLC) dla oceny przeżycia całkowitego. Zgodnie z *ChPL Qinlock®* leczenie ripretynibem należy kontynuować, dopóki obserwuje się korzyści z jego stosowania lub do czasu wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności, jednak we wnioskowanym *Programie lekowym*, po konsultacji z ekspertami klinicznymi ustalono iż progresja choroby stanowi kryterium zakończenia leczenia ripretynibem. W analizie uwzględniono dane dla przeżycia całkowitego dla chorych po zmianie leczenia PLC→RIP i chorych bez zmiany leczenia na RIP. Należy zauważyć, że analiza OS w badaniu *INVICTUS* objęła 29 (66%) z 44 chorych, pierwotnie przydzielonych losowo do grupy placebo, którzy przeszli do grupy otrzymującej RIP metodą otwartej próby. 15 chorych nie przeszło do grupy RIP z grupy placebo, głównie z powodu zgonu i progresji choroby. Nawet chorzy, którzy przeszli na leczenie RIP po progresji choroby w grupie placebo, doświadczyli korzyści w zakresie OS w porównaniu z chorymi, którzy nie otrzymali RIP. W analizie danych pierwotnych mediana OS u chorych z przejściem krzyżowym wyniosła 11,6 miesiąca w porównaniu z 15,1 miesiąca w przypadku chorych randomizowanych do grupy RIP. W przypadku czystego placebo mediana OS wyniosła 1,8 miesiąca. Sugeruje to, że wczesna interwencja może zapewnić lepsze przeżycie. Zmiana ramienia badania (ang. *cross-over*), działa w kierunku konserwatywnym, zawyżając skuteczność interwencji kontrolnej i zmniejszając szacowany efekt analizowanego leku w ocenie OS. Istnieją jednak metody korekcji wpływu *cross-over* na OS. Równocześnie należy podkreślić, że obserwowane różnice w PFS nie są zaburzane przez kolejne linie leczenia i ewentualną zmianę ramienia badania, ponieważ wprowadzenie nowego leczenia standardowo nie następuje przed wystąpieniem progresji choroby [Kaczor 2019];
- badanie *INVICTUS* obejmowało możliwość zwiększania dawki ripretynibu ze 150 mg raz na dobę do 150 mg dwa razy na dobę u chorych z progresją choroby, z zamiarem zapewnienia dodatkowej terapii chorem w bardzo późnym stadium choroby (w grupie RIP u 36,5% chorych). Uzasadnienie opierało się na danych klinicznych z badania fazy I (*NCT02571036*), w którym wśród badanych dawek, w tym RIP 200 mg dwa razy na dobę, nie osiągnięto maksymalnej tolerowanej dawki RIP. Zgodnie z *ChPL Qinlock®* zalecana dawka to 150 mg ripretynibu przyjmowana codziennie raz na dobę (dostępne

dane nie były wystarczające, aby uzasadnić zapis dotyczący dawki 150 mg dwa razy na dobę w ChPL).

- dla ORR stanowiącego kluczowy drugorzędowy punkt końcowy, nie osiągnięto w badaniu istotności statystycznej. Ze względu na założenia analizy statystycznej (hierarchiczna ocena) w badaniu, nie można było formalnie ocenić istotności statystycznej różnic między grupami dla ważnych klinicznie punktów końcowych takich jak OS i jakości życia, mimo, że w badaniu nominalne wartości p dla OS i jakości życia są mniejsze niż 0,05, a różnica w leczeniu jest istotna klinicznie. Należy jednak zauważyć, że w momencie odcięcia danych mediana OS została osiągnięta w obu ramionach, a dane uważa się za dojrzałe. Kliniczne znaczenie wyników OS jest zatem niepodważalne. Hierarchiczne strategie testowania pomagają kontrolować prawdopodobieństwo popełnienia co najmniej jednego błędu I rodzaju w rodzinie testów, zapewniając, że prawdopodobieństwo odrzucenia co najmniej jednej prawdziwej hipotezy zerowej pozostaje poniżej określonego progu pomimo przeprowadzenia wielu testów. W badaniu *INVICTUS* oceniano ORR przed OS gdyż dla OS potrzebny jest znacznie dłuższy czas obserwacji w porównaniu z odpowiedzią na leczenie. Hierarchia w wyborze ocenianych w badaniu punktów końcowych została ustalona zgodnie z praktyką kliniczną. Co więcej, opinie EMA i FDA są zgodne z tym podejściem, podobnie jak miało to miejsce w przypadku badań dla pozostałych TKI [EMA 2002];
- liczba chorych z GIST przyjmujących zalecaną dawkę RIP uwzględniona w analizie bezpieczeństwa jest ograniczona;
- w czasie trwania badania *INVICTUS*, żaden chory nie uzyskał całkowitej odpowiedzi (CR) na leczenie, jednak jest to spodziewany wynik dla chorych na zaawansowany GIST, który jest nowotworem o bardzo różnorodnym w przebiegu, a guzy mogą się kurczyć, być kontrolowane dzięki stosowaniu TKI lub rosnać. Ta zmienność przebiegu choroby wiąże się z ograniczeniem w ocenie korzyści klinicznej z użyciem standardowych kryteriów odpowiedzi [Demetri 2013]. ORR są na ogół niższe w późniejszych liniach leczenia GIST a częściowa odpowiedź i stabilna choroba to bardzo dobre wyniki na tym etapie leczenia choroby;
- zidentyfikowano pewne ograniczenia w ocenie ryzyka błędu wynikającego z procesu randomizacji. Rzadkość choroby i mała populacja badana, utrudnia całkowite zrównoważenie grup. Grupa badana i kontrolna w badaniu *INVICTUS* różniły się pod względem wieku chorych (większy odsetek chorych w wieku ≥ 65 r.ż. zakwalifikowano do grupy kontrolnej (50%) w porównaniu z grupą badaną (33%). Dodatkowo w grupie

PLC 22,7% stanowili chorzy w bardzo podeszłym wieku (≥ 75 lat) w porównaniu do 9,4% chorych w grupie RIP. Wyniki analizy PFS w podgrupach wskazują jednak że nie ma znaczącej różnicy w skuteczności leczenia chorych w obu grupach wiekowych oraz że jest mało prawdopodobne, aby różnica wieku pomiędzy ramionami leczenia wpłynęła na wyniki obserwowane w badaniu. Równocześnie należy zauważyć że w dokumencie *EMA EPAR 2021* procedurę randomizacji oraz zastosowanej stratyfikacji określono jako właściwą [EMA EPAR 2021, AOTMiT 2022a_TLI];

Badanie UK RWE

- mała liczebność próby, ale należy zaznaczyć, że GIST jest chorobą rzadką. Ponadto w analizie uwzględniono duże badanie obserwacyjne *Zhang 2023* a badanie *UK RWE* włączono gdyż dotyczy ono chorych z Europy;
- brak próbek tkanek pobranych bezpośrednio przed rozpoczęciem stosowania RIP ogranicza zdolność do korelowania wewnętrznych (np. statusu mutacji) i zewnętrznych cech guza (np. mikrośrodowiska immunologicznego) z jego odpowiedzią na RIP;

Badanie Janku 2020a

- badanie *Janku 2020a* dotyczące oceny ripretynibu było badaniem fazy I obejmującym okres zwiększania dawki oraz następnie okres, w którym ocenie poddano skuteczność i bezpieczeństwo dawki uznanej za rekomendowaną w badaniach fazy II. Należy zaznaczyć, że badanie *Janku 2020a* stanowiło potwierdzenie zasadności rozpoczęcia prowadzenia badania *INVICTUS* (porównującego RIP 150 mg + BSC vs PLC + BSC, oraz stanowiącego badanie rejestracyjne dla RIP) oraz *INTRIGUE* (dotyczącego porównania RIP vs sunitynib w II linii leczenia GIST). Dodatkowo, przedstawione wyniki badania fazy I są zgodne z tymi zaprezentowanymi w badaniu *INVICTUS* – ripretynib wykazał korzystny profil bezpieczeństwa i skuteczność u chorych z zaawansowanym GIST wcześniej leczonych imatynibem we wszystkich liniach terapii, w tym w IV linii leczenia;

Badanie Zhang 2023

- badanie obejmowało jedynie populację chorych z Chin, co może nie odzwierciedlać wyników dla chorych z innych regionów geograficznych. Należy przy tym zaznaczyć, że w dokumencie *EMA EPAR 2021* wskazano brak istotnych różnic w profilu farmakokinetycznym ripretynibu m.in. w zależności od rasy chorych. Nie

zaobserwowano również klinicznie istotnych zmian w ekspozycji na lek u chorych w zależności od ich rasy [EMA EPAR 2021];

- wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa są ograniczone, ponieważ nie została przeprowadzona szczegółowa ocena ciężkości oraz stopnia nasilenia zdarzeń;
 - brak danych dot. dawkowania RIP, jednak standardowa dawka RIP to 150 mg, co pozwala przypuszczać, że większość chorych stosowała lek w takiej dawce gdyż badanie *Zhang 2023* to badanie rzeczywistej praktyki klinicznej.
-

11. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo ripretynibu względem BSC w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego. Analizy przedstawiono na podstawie wyników badań eksperymentalnych: *INVICTUS* (RCT, podwójnie zaślepienie, fazy III) i *Janku 2020a* (badanie eskalacji dawki fazy I) oraz dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej: *UK RWE (Lim 2024)* i *Zhang 2023*.

W badaniu *INVICTUS* brało udział 129 chorych, którzy zostali zrandomizowani do grup RIP 150 mg + BSC lub PLC + BSC. Wyniki przedstawiono dla DCO: 31.05.2019 r., mediana (IQR) okresu obserwacji wynosiła 6,3 mies. (3,2; 8,2) w grupie RIP + BSC oraz 1,6 mies. (1,1; 2,7) w grupie PLC + BSC oraz dla dłuższego okresu obserwacji (DCO: 09.03.2020 r., 10.08.2020 r. oraz DCO: styczeń 2021 r.). W badaniu przeprowadzono testowanie hierarchiczne punktów końcowych.

Badanie I fazy *Janku 2020a*, które składało się z okresu eskalacji dawki (w ramach którego włączono 68 chorych) oraz okresu dotyczącego oceny rekomendowanej dawki RIP dla badań fazy II w kolejnych liniach leczenia. Analizy skuteczności przeprowadzono w populacji ITT. Przedstawiono wyniki dla DCO: 31.08.2019 r. Mediana OBS wynosiła 6,2 mies. a mediana czasu trwania terapii \geq IV linii wynosiła 6,8 miesiąca.

W badaniu *UK RWE* dokonano oceny skuteczności RIP 150 mg stosowanego raz dziennie, z możliwością eskalacji dawki w razie progresji choroby. Populację badania stanowili chorzy z nieresekcyjnym lub przerzutowym GIST, którzy rozpoczęli leczenie RIP w ramach programu rozszerzonego dostępu (ang. *Expanded Access Program*) w Instytucie *The Royal Marsden Hospital*. Przedstawiono wyniki dla DCO: 15.01.2023 r., mediana (95% CI) okresu obserwacji: 24,2 mies. (19,7; 29,7).

W badaniu *Zhang 2023* brali udział chorzy z populacji chińskiej z nawracającym lub przerzutowym GIST, w którym skuteczność oceniono na podstawie danych z PAP. Chorzy otrzymali wcześniej \geq 3 linie leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych. Leczenie RIP prowadzono w okresie 1 roku (od marca 2021 r. do marca 2022 r.). Mediana okresu obserwacji wynosiła 6,5 mies.

Stwierdzono, że populacja z badania *INVICTUS* oraz podgrupa chorych na GIST, stosującej RIP 150 mg jako \geq 4 linię terapii w badaniu *Janku 2020a* są zbliżone

i reprezentatywne dla wnioskowanej populacji docelowej. Umożliwia to ekstrapolację wniosków z badań klinicznych na populację docelową.

W zakresie przenoszalności wyników badania do warunków polskich należy podkreślić, że według danych przedstawionych w *EPAR Qinlock®*, spośród wszystkich chorych włączonych do badań rejestracyjnych produktu leczniczego Qinlock® 97 (76%) było rasy kaukaskiej. Badanie *INVICTUS* było przeprowadzane m.in. na terenie Polski (czterech chorych włączonych do badania było leczonych w Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie). Pozostałe ośrodki badawcze znajdowały się głównie na terenie USA i państw Europy Zachodniej.

Ocena skuteczności

Przeżycie wolne od progresji choroby

W badaniu *INVICTUS* mediana PFS wg oceny BICR (stanowiąca pierwszorzędowy punkt końcowy badania) wyniosła 6,3 mies. w grupie badanej oraz 1,0 mies. grupie kontrolnej. Ryzyko progresji choroby lub zgonu w populacji ogółem było o 85% niższe w grupie chorych leczonych RIP + BSC względem grupy kontrolnej (HR: 0,15 (95% CI, 0,09; 0,25)). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść RIP. W analizie pierwszorzędowej (data odcięcia danych: 31 maja 2019 r.) wykazano korzystny wpływ stosowania RIP na PFS we wszystkich ocenianych podgrupach chorych (wartość $p < 0,0001$). Zbieżne wyniki raportowano dla dłuższych dat odcięcia danych oraz oceny PFS wg badacza.

Dodatkowo w analizie przedstawiono również wyniki dla PFS w zależności od wykrytej mutacji oraz w podgrupie chorych, która zmieniła leczenie z PLC na RIP w otwartym okresie badania. W grupie RIP wykazano przewagę w PFS względem PLC niezależnie od typu mutacji (HR: 0,16, 95%CI: 0,10; 0,27).

W badaniu *Janku 2020a* mediana PFS wyniosła 5,5 miesiąca natomiast prawdopodobieństwo 12-miesięcznego PFS w populacji chorych z rozpoznaniem GIST, stosujących RIP w ramach \geq IV linii leczenia wynosiło 21,2%.

W badaniu *UK RWE* mediana PFS u chorych przyjmujących RIP 150 mg/dobę wyniosła 7,9 miesiąca, natomiast w populacji ITT 9,7 miesiąca.

W badaniu *Zhang 2023* mediana PFS u chorych przyjmujących RIP wyniosła 7,7 miesiąca.

Odpowiedź na leczenie

Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *INVICTUS* stanowiła odpowiedź na leczenie. ORR raportowano częściej w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną, odpowiednio 9,4% vs 0%. Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie (p-wartość = 0,0504). Dodatkowo w obu grupach nie raportowano wystąpienia CR, PR raportowano częściej w grupie badanej niż kontrolnej (9,4% vs 0%) a PD raportowano rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej (18,8% vs 63,6%). W momencie odcięcia danych mediana DOR nie została osiągnięta. Mediana czasu do najlepszej odpowiedzi wynosiła 1,9 mies. W przypadku dłuższego okresu obserwacji (DCO: 10.08.2020 r.), ORR odnotowano u 11,8% chorych stosujących RIP i u żadnego chorego w grupie kontrolnej.

Żaden chory w badaniu nie uzyskał całkowitej odpowiedzi na leczenie. Należy się jednak tego spodziewać u chorych z zaawansowanymi GIST, którzy byli leczeni 3 lub więcej TKI. ORR są na ogół niższe w późniejszych liniach leczenia GIST a częściowa odpowiedź i stabilna choroba to bardzo dobre wyniki leczenia na tym etapie choroby.

W badaniu *Janku 2020a* dla DCO: 31.08.2019 r. ORR raportowano u 7,2% chorych. Dodatkowo nie raportowano wystąpienia CR, potwierdzoną PR raportowano u 7,2% chorych a PD raportowano u 26,5% chorych. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosiła 3,7 mies., natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 17,5 mies.

W badaniu *UK RWE* najlepszą odpowiedzią na RIP była odpowiedź częściowa u 7 (16,7%) chorych oraz stabilna choroba u 29 (69,0%) chorych. Mediana czasu do uzyskania najlepszej odpowiedzi w populacji QD wynosiła 2,6 miesiąca. W badaniu *Zhang 2023* odpowiedź na leczenie raportowano w ramach DCR definiowanego jako odsetek chorych z całkowitą, częściową odpowiedzią lub stabilną chorobą trwającą co najmniej 12 tygodni. DCR wystąpiło u 73,0% chorych.

Przeżycie całkowite

W badaniu *INVICTUS* dla DCO: 31.05.2019 r. mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła odpowiednio 15,1 miesiąca w grupie badanej i 6,6 miesiąca w grupie kontrolnej. W populacji ogółem ryzyko zgonu było o 64% niższe w grupie leczonej RIP + BSC niż w grupie otrzymującej PLC + BSC (HR=0,36 (95% CI: 0,21; 0,62)). W przypadku dłuższego okresu obserwacji (DCO: 10.08.2020 r.) mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła odpowiednio

18,2 miesiąca w grupie badanej i 6,3 miesiąca w grupie kontrolnej, a ryzyko zgonu było o 58% niższe w grupie leczonej RIP + BSC niż w grupie otrzymującej PLC + BSC.

Całkowite przeżycie nie mogło zostać formalnie przetestowane pod kątem istotności statystycznej z powodu procedury sekwencyjnego testowania drugorzędowych punktów końcowych. OS nie mógł być formalnie przetestowany, ponieważ porównanie dla ORR nie wykazało istotności statystycznej (p -wartość=0,0504). W badaniu *INVICTUS* oceniano ORR przed OS gdyż dla OS potrzebny jest znacznie dłuższy czas obserwacji w porównaniu z odpowiedzią na leczenie. Hierarchia w wyborze ocenianych w badaniu punktów końcowych została ustalona zgodnie z praktyką kliniczną. Co więcej, opinie EMA i FDA są zgodne z tym podejściem, podobnie jak miało to miejsce w przypadku badań dla pozostałych TKI.

W analizie przedstawiono również wyniki dla podgrupy chorych, która zmieniła leczenie z PLC na RIP w otwartym okresie leczenia. Chorzy otrzymujący PLC, którzy zmienili leczenie na RIP, odnieśli korzyści w zakresie OS w porównaniu z chorymi, którzy nie zmienili leczenia. Mediana OS wyniosła 11,6 mies. u chorych z grupy PLC→RIP, natomiast w grupie PLC wynosiła 1,8 mies.

W badaniu *UK RWE* mediana OS dla populacji ITT wynosiła 14,0 miesięcy (95% CI: 9,9; b/d). W badaniu *Zhang 2023* mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta.

Jakość życia

Jakość życia oceniano w badaniu *INVICTUS* za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 oraz za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L. Ze względu na hierarchiczną procedurę testowania punktów końcowych, punkt końcowy dotyczący jakości życia nie mógł zostać formalnie testowany pod kątem istotności statystycznej, jednakże na podstawie otrzymanych wyników wykazano klinicznie istotną zmianę wyniku w grupie RIP.

Przedstawione w analizie wyniki wskazują, że chociaż chorzy włączeni do badania *INVICTUS* mieli zaawansowaną chorobę to byli w stanie utrzymać swoją jakość życia, potencjalnie dzięki akceptowalnemu profilowi tolerancji RIP, podczas gdy u chorych leczonych placebo wystąpił gwałtowny spadek jakości życia ze względu na szybką progresję choroby. Poprawę lub brak zmiany w wyniku kwestionariusza EQ-VAS osiągnęło 67,1% chorych w grupie RIP + BSC vs 41,9% chorych w grupie PLC + BSC.

W ramach badania *Zhang 2023* raportowano również wyniki dla jakości życia. W przypadku parametrów ocenianych w skali EQ-5D, takich jak mobilność, samoopieka, codzienne

czynności oraz ból/dyskomfort zaobserwowano redukcję wyniku. Średnie wyniki w skali VAS wykazały, że jakość życia chorych pozostawała stabilna podczas leczenia.

Przedstawione wyniki pochodzące z odnalezionych badań wskazują na wysoką skuteczność RIP stosowanego w analizowanej populacji chorych, którą stanowią chorzy z zaawansowanym GIST po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. W poniższej tabeli przedstawiono zbiorcze podsumowanie wyników skuteczności.

Tabela 38.

Zbiorcze podsumowanie oceny skuteczności ripretynibu na podstawie włączonych badań pierwotnych

Punkt końcowy	Badanie			
	<i>INVICTUS</i> DCO: 31.05.2019 r. ²⁵ N=85	<i>Janku 2020a</i> DCO: 31.08.2019 r. ²⁶ N=83 ²⁷	<i>UK RWE</i> DCO: 15.01.2023 r. ²⁸ N=45	<i>Zhang 2023</i> DCO: b/d ²⁹ N=240
Skuteczność				
PFS, mediana (95% CI) [mies.]	6,3 (4,6; 6,9) [^]	5,5 (3,6; 6,2)	7,9 (5,6; 19,3)	7,7 (6,6; 8,6)
	6,3 (4,6; 8,1) [*]			
Czas do progresji choroby, mediana (95% CI) [mies.]	6,4 (4,6; 8,4) ^{^^}	n/d	n/d	n/d
Czas leczenia po progresji choroby, mediana (IQR) [mies.]	n/d	n/d	1,9 (1,0; 3,0)/N=14	n/d
ORR, n (%)	8 (9,4)	6 (7,2)	b/d	n/d
CR, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n/d	n/d
PR, n (%)	8 (9,4)	6 (7,2)	7 (16,7)/ N=42	11 (4,6)
SDi, n (%)	40 (47,1) ^{^^^}	48 (57,8)	29 (69,0)/ N=42	165 (68,8)
PD, n (%)	16 (18,8)	22 (26,5)	n/d	n/d
Brak oceny odpowiedzi, n (%)	1 (1,2)	6 (7,2)	n/d	n/d

²⁵ okres obserwacji 6,3 mies.

²⁶ okres obserwacji 6,2 mies.

²⁷ podgrupa chorych stosujących RIP 150 mg QD w ≥IV linii leczenia

²⁸ okres obserwacji 24,2 mies.

²⁹ okres obserwacji 6,5 mies.

Punkt końcowy	Badanie			
	<i>INVICTUS</i> DCO: 31.05.2019 r. ²⁵ N=85	<i>Janku 2020a</i> DCO: 31.08.2019 r. ²⁶ N=83 ²⁷	<i>UK RWE</i> DCO: 15.01.2023 r. ²⁸ N=45	<i>Zhang 2023</i> DCO: b/d ²⁹ N=240
Czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie, mediana (95% CI) [mies.]	1,9 (1,0; 2,7)	3,7 (1,8; 13,6)/ N=6	2,6 (IQR: 1,9; 3,3)	n/d
Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana (95% CI) [mies.]	n/o	17,5 (5,6; N/E)/ N=6	n/d	n/d
OS, mediana (95% CI) [mies.]	15,1 (12,3; 15,1)	n/d	14,0 (9,9; b/d) &	n/o (12,3; N/E)
	18,2 (13,1; 30,7)*			
TTD, mediana (95% CI) [mies.]	n/d	n/d	7,1 (5,8; 11,0)	n/d
DCR, n (%)	n/d	n/d	n/d	175 (73,0)

Źródło: opracowanie własne

W tabeli przedstawiono wyniki jedynie dla grup stosujących RIP w dawce zgodnej z *ChPL Qinlock*® tj. 150 mg QD

^ ocena wg BICR

^^ na podstawie niezależnego przeglądu radiologicznego

^^^trwająca 12 tyg.

&populacja ITT

*DCO: styczeń 2021 r.

Ocena bezpieczeństwa – badanie randomizowane

Zgon raportowano rzadziej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej: 14,1% vs 30,2% chorych. Dla dłuższego okresu obserwacji (DCO: 10.08.2020 r.) zgon niezwiązany z progresją choroby wykazano u 7,1% chorych w grupie badanej i 11,4% chorych w grupie PLC. Ciężkie działania niepożądane raportowano częściej w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną, odpowiednio u 9,4% vs 7,0% chorych. Działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia raportowano częściej w grupie RIP + BSC w porównaniu z grupą PLC + BSC, w tym prowadzące do przerwania leczenia, odpowiednio u 4,7% vs 2,3% chorych.

Istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść grupy badanej raportowano w przypadku częstości występowania zgonu ogółem, w pozostałych przypadkach różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych powstałych w trakcie leczenia (występujących u $\geq 20\%$ chorych w grupie RIP) należały m.in.:

- 3. stopnia nasilenia:
 - niedokrwistość raportowano częściej w grupie kontrolnej niż badanej (4,7% vs 0%);
 - zwiększone stężenie lipazy raportowano częściej w grupie badanej niż kontrolnej (4,7% vs 0%);
- 4. stopnia nasilenia:
 - niedokrwistość raportowano częściej w grupie kontrolnej niż badanej (2,3% vs 1,2%);
 - obrzęk płuc raportowano częściej w grupie kontrolnej niż badanej (2,3% vs 0%);

Ocena bezpieczeństwa – badanie I fazy

TEAE prowadzące do zgonu raportowano u 21,7 % chorych. Ciężkie TEAE raportowano u 59,0% chorych, natomiast ciężkie działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia u 12,0% chorych. TEAE ogółem zgłoszono u wszystkich chorych, a 3./4. stopnia nasilenia związane z leczeniem zgłoszono u ok. 33% chorych.

Ocena bezpieczeństwa – badania RWE

W badaniu *UK RWE* nie raportowano zgonów związanych z leczeniem. Podczas stosowania RIP u 22,2% chorych w grupie QD odnotowano zdarzenia niepożądane prowadzące do

redukcji dawki, natomiast u 4,4% chorych odnotowano przerwanie leczenia z powodu utrzymującej się toksyczności, pomimo zmniejszenia dawki RIP. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi (ang. *toxicity*) wśród było zmęczenie, łysienie, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (PPE) oraz objawy żołądkowo-jelitowe i mięśniowo-szkieletowe. Wśród zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 . stopniu nasilenia odnotowano: biegunkę, zaparcia, PPE oraz bóle mięśniowo-stawowe.

W badaniu *Zhang 2023* również nie odnotowano żadnego zgonu związanego z leczeniem. Zdarzenia niepożądane ogółem, raportowano u ok. 37% chorych. Podczas stosowania RIP u 6,3% chorych odnotowano zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, natomiast u 2 chorych odnotowano przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były: łysienie, zespół ręka-stopa oraz zmęczenie (odpowiednio 17,1%, 15,4% oraz 6,3% chorych).

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych z *ChPL Qinlock®*, dokumentu *FDA 2023*, danych z bazy ADRReport i WHO oraz dokumentu *EMA EPAR 2021*.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w *ChPL Qinlock®* i w dokumencie FDA stosowanie ripretynibu może być związane z wystąpieniem:

- zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (PPES);
- nadciśnienia tętniczego;
- niewydolności serca;
- nowotworów złośliwych skóry;
- powikłań gojenia się ran;
- szkodliwego wpływu na zarodek i płód;
- fototoksyczności.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport oraz w bazie WHO należały zaburzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia żołądka i jelit, procedury medyczne i chirurgiczne, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej.

Ogólna ocena stosunku korzyści do ryzyka jest pozytywna według EMA. Skuteczność leczenia została potwierdzona w fazie zaślepionej i niezaślepionej badania klinicznego, a profil bezpieczeństwa terapii jest akceptowalny z klinicznego punktu widzenia.

Wnioski

Analiza skuteczności ripretynibu w porównaniu z BSC wykazała znamienne przewagę badanej interwencji dla kluczowych efektów zdrowotnych. Analiza profilu bezpieczeństwa RIP 150 mg QD wykazała, że zaobserwowany profil bezpieczeństwa jest zgodny z dostępnymi danymi z badań eksperymentalnych oraz dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych miała 1. lub 2. stopień nasilenia i była możliwa do kontrolowania. Nie raportowano również nowych, nieznanych wcześniej sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Na podstawie uzyskanych wyników oraz biorąc pod uwagę brak skutecznych opcji leczenia w IV linii leczenia zaawansowanego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego stwierdzono, zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Qinlock® w praktyce klinicznej. Ripretynib należy uznać za skuteczną oraz bezpieczną opcję leczniczą stanowiącą odpowiedź na istniejącą niezaspokojoną potrzebę leczniczą.

12. Dyskusja

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego stanowią rzadkie formy nowotworów tkanek miękkich, jednak są najczęstszymi złośliwymi nowotworami mezenchymalnymi przewodu pokarmowego. Mogą one lokalizować się w różnych częściach przewodu pokarmowego, najczęściej w żołądku lub jelicie cienkim, ale także poza nim, na przykład w otrzewnej [Babula 2024, PTOK 2022]. Obraz kliniczny GIST jest zróżnicowany i może obejmować stabilny, wieloletni przebieg choroby lub gwałtowną progresję z szybkim rozwojem przerzutów odległych. GIST może manifestować się różnorodnymi objawami, takimi jak bóle brzucha, krwawienie z przewodu pokarmowego, niedrożność jelit, czy objawy przypominające "ostry brzuch" [PDQ 2024, PTOK 2022].

Mutacje w genach *KIT* i *PDGFRA* są kluczowe w rozwoju GIST, prowadząc do niekontrolowanej proliferacji komórek. Pomimo wielu odkrytych rodzajów mutacji w genach *KIT* i *PDGFRA*, ich znaczenie prognostyczne i predykcyjne nadal jest przedmiotem badań [Babula 2024, PTOK 2022].

W odnalezionych wytycznych klinicznych brak jest rekomendowanych z najwyższą siłą opcji terapeutycznych obok ripretynibu u chorych z zaawansowanym GIST, po leczeniu trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem. Na podstawie wytycznych można wskazać, że poza zastosowaniem ripretynibu chorzy mogą wziąć udział w badaniu klinicznym [PTOK 2022, NCCN 2023, ESMO-EURACAN 2018] lub zastosować opcje terapeutyczne niezarejestrowane w tym wskazaniu, których zastosowanie oparto jedynie na podstawie ograniczonych danych [NCCN 2023]. Brak jest w Polsce opcji terapeutycznych finansowanych we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem [Obwieszczenie MZ].

Biorąc pod uwagę powyższe informacje w populacji chorych z zaawansowanym GIST, leczonych ≥ 3 inhibitorami kinazy istnieje wysoce niezaspokojona potrzeba odnośnie dostępu chorych do skutecznej terapii.

Refundacja produktu leczniczego Qinlock® w ramach wnioskowanego programu lekowego może stanowić odpowiedź na tę niezaspokojoną potrzebę, oferując nowe możliwości leczenia dla bardzo obciążonych chorych, w zaawansowanym stadium choroby. Ripretynib jest nowym inhibitorem kinazy tyrozynowej, który hamuje ekspresję protoonkogenu *KIT* dla receptora o aktywności kinazy tyrozynowej i kinazy *PDGFRA*, w tym typu dzikiego oraz


mutacji pierwotnych i wtórnych. Ripretynib hamuje również *in vitro* inne kinazy, takie jak *PDGFRB*, *TIE2*, *VEGFR2* i *BRAF* [ChPL Qinlock®].

Skuteczność ripretynibu w leczeniu chorych z zaawansowanym GIST potwierdzono w badaniu *INVICTUS* – podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu fazy III, z grupą kontrolną z udziałem 129 chorych, których wcześniej leczono ≥ 3 innymi lekami przeciwnowotworowymi lub którzy nie tolerowali tych leków [*INVICTUS* (Blay 2020)].

Liczebność populacji w badaniu *INVICTUS* jest dosyć mała, ale nie można uznać, że wpływa to na interpretację uzyskanych wyników. Należy pamiętać, że GIST jest chorobą rzadką i niewielka liczba chorych z progresją choroby przeżywa na tyle długo aby móc zastosować więcej niż 3 TKI. Chorzy u których stosowany ma być ripretynib są w bardzo późnym stadium choroby i wyczerpali już dostępne opcje terapeutyczne. Wielkość populacji objętej badaniem klinicznym jest zatem odpowiednia dla wnioskowanej populacji docelowej i została ona zaakceptowana przez EMA [EMA EPAR 2021]. Co więcej inne TKI stosowane w leczeniu GIST zostały objęte refundacją na podstawie badań klinicznych z populacjami chorych o podobnej liczebności jak w przypadku ripretynibu.

W badaniu *INVICTUS* wyjściowa charakterystyka chorych była dobrze zrównoważona pomiędzy ramionami przy czym rzadkość choroby i mała populacja badana, utrudniała całkowite zrównoważenie grup. Grupy były zróżnicowane pod kątem wieku chorych ale należy zauważyć, że wyniki analizy PFS w podgrupach wskazują na podobne wartości HR dla grup wiekowych 18–64 lata i 65–74 lata. Przedziały ufności w obu grupach wiekowych pokrywają się, co sugeruje, że nie ma znaczącej różnicy w skuteczności leczenia chorych w obu grupach wiekowych oraz że jest mało prawdopodobne, aby różnica wieku pomiędzy ramionami leczenia wpłynęła na wyniki obserwowane w badaniu. W dokumencie *EMA EPAR 2021* procedurę randomizacji oraz zastosowanej stratyfikacji określono jako właściwą [EMA EPAR 2021, AOTMiT 2022a_TLI].

W badaniu *INVICTUS* wszyscy chorzy włączeni do badania otrzymywali wcześniej ≥ 3 terapie TKI, w tym 36% chorych otrzymało wcześniej od 4. do 7. terapii. Korzyści ze stosowania RIP w porównaniu z placebo obserwowane w badaniu *INVICTUS* wykazano zarówno u chorych leczonych w 4., jak i późniejszej linii leczenia. Populacja docelowa obejmuje chorych od 4. linii leczenia. Fakt, iż w badaniu klinicznym *INVICTUS* uczestniczyli też bardzo obciążeni chorzy w późniejszych liniach leczenia niż 4. sprawia, że potencjalnie badana populacja była bardziej obciążona niż populacja w praktyce klinicznej i wyniki leczenia RIP w ramach wnioskowanego programu lekowego mogą być jeszcze lepsze.

Ripretynib porównano w badaniu *INVICTUS* z placebo (utożsamianym z najlepszą opieką wspomagającą), gdyż w momencie rozpoczęcia badania *INVICTUS* nie było zatwierdzonych innych terapii dla chorych z zaawansowanym GIST, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 3 TKI. Prawidłowość tego podejścia potwierdza Deklaracja Helsińska, która stwierdza, że stosowanie placebo jest dopuszczalne pod warunkiem, że nie ma alternatywnego leczenia. [Nardini 2014, *INVICTUS* (Blay 2020)]. Co ważne, chorzy w obu grupach otrzymali najlepszą opiekę wspomagającą, aby zapewnić odpowiednią opiekę paliatywną i objawową. W praktyce klinicznej chorzy z rozpatrywanej populacji być może mogą ponownie otrzymać leczenie imatynibem niezgodnie z wskazaniami rejestracyjnymi lub regorafenib, co jest zrozumiałe w przypadku chorych, których oczekiwana długość życia bez leczenia byłaby bardzo krótka. Jednakże próba porównania RIP z tymi niezatwierdzonymi opcjami w ramach badania klinicznego jest niewłaściwa. 

Ponadto w badaniu *INVICTUS* zastosowano schemat randomizacji 2:1, aby zminimalizować liczbę chorych przypisanych do grupy placebo, zapewniając jednocześnie odpowiednią moc statystyczną badania do oceny skuteczności i bezpieczeństwa. Należy jednocześnie zauważyć, iż inne zatwierdzone TKI w leczeniu GIST (imatynib, sunitynib i regorafenib) badano w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych o podobnym schemacie (tj. w badaniach kontrolowanych PLC).

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wykazują na znamienne przewagę badanej interwencji względem placebo dla kluczowych efektów zdrowotnych. W badaniu, u chorych, otrzymujących produkt leczniczy Qinlock® mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 6,3 miesiąca, w porównaniu z 1,0 miesiąca w przypadku chorych otrzymujących placebo.

Śmiertelność w analizowanej populacji jest wysoka, jeśli choroba jest nieleczona. W analizie dla dłuższego okresu obserwacji mediana OS wyniosła 18,2 miesiąca w przypadku RIP i 6,3 miesiąca w przypadku placebo (HR=0,41; 95% CI, 0,26–0,65). Odnotowano klinicznie istotną różnicę w wynikach przeżycia pomiędzy obydwoima grupami.

W badaniu *INVICTUS* ocena OS nie stanowiła pierwszorzędowego punktu końcowego. OS został przeanalizowany jako drugorzędowy punkt końcowy w celu dostarczenia dodatkowych

informacji, które mogą być pomocne w podejmowaniu decyzji klinicznych. Nie powinno to być jednak rozpatrywane jako ograniczenie analizy, gdyż najnowsze dowody sugerują, że stosowanie OS jako pierwszorzędnego punktu końcowego niesie ze sobą zagrożenia w analizie statystyczne (mniejsza liczba zdarzeń, co oznacza, że analiza OS ma mniejszą moc niż inne istotne punkty końcowe typu „czas do zdarzenia”, w tym PFS oraz dłuższa mediana czasu do zdarzenia, co oznacza, że potrzebny jest znacznie dłuższy czas obserwacji w porównaniu z PFS (a tym samym dłuższy czas zanim potencjalnie przedłużająca życie terapia będzie mogła być dostępna dla chorych) oraz mniejszy efekt względny). Wybór PFS jako pierwszorzędnego punktu końcowego umożliwia badaczom wykazanie skuteczności w krótszym czasie, zwłaszcza w sytuacji, w której występuje znaczna niezaspokojona potrzeba lecznicza. Co więcej, leczenie po progresji choroby nie wpływa na PFS i PFS jest mniej podatny na konkurencyjne przyczyny zgonu w porównaniu z OS. Stosowanie PFS jako pierwszorzędnego punktu końcowego jest standardowym podejściem w ocenie terapii TKI (PFS był głównym punktem końcowym w kluczowych badaniach oceniających pozostałe TKI w zaawansowanym GIST, w tym imatynib).

Ze względu na procedurę sekwencyjnego testowania drugorzędowych punktów końcowych w badaniu *INVICTUS* nie oceniano różnic między grupami dla OS pod względem istotności statystycznej. Ze względu na tę wcześniej określoną hierarchiczną procedurę testowania, punkt końcowy OS nie mógł być formalnie przetestowany, ponieważ porównanie dla ORR nie wykazało istotności statystycznej (p -wartość=0,0504). W badaniu *INVICTUS* oceniano ORR przed OS gdyż dla OS potrzebny jest znacznie dłuższy czas obserwacji w porównaniu z odpowiedzią na leczenie. Hierarchia w wyborze ocenianych w badaniu punktów końcowych została ustalona zgodnie z praktyką kliniczną. Co więcej, opinie EMA i FDA są zgodne z tym podejściem, podobnie jak miało to miejsce w przypadku badań dla pozostałych TKI.

Należy zauważyć, że analiza OS w badaniu *INVICTUS* objęła 29 (66%) chorych pierwotnie przydzielonych losowo do grupy placebo, którzy przeszli do grupy otrzymującej RIP metodą otwartej próby. Nawet chorzy, którzy przeszli na leczenie RIP po progresji choroby w grupie placebo, doświadczyli korzyści w zakresie OS w porównaniu z chorymi, którzy nie otrzymali RIP. Sugeruje to, że wczesna interwencja może zapewnić lepsze przeżycie.

W badaniu *INVICTUS* wszyscy chorzy włączeni do badania otrzymywali wcześniej ≥ 3 terapie TKI, w tym 36% chorych otrzymało wcześniej od 4 do 7 terapii. ORR według BICR w analizie pierwotnej wyniósł 9,4% dla RIP w porównaniu z 0% dla PLC, a po 14 miesiącach obserwacji ORR wyniósł 11,8% w grupie badanej w porównaniu do 0% w grupie placebo, co sugeruje, że

nawet chorzy, którzy przeszli na leczenie RIP po progresji choroby w grupie placebo, mogli uzyskać korzystną odpowiedź na leczenie. Żaden chory w badaniu nie uzyskał całkowitej odpowiedzi na leczenie. Należy się jednak tego spodziewać u chorych z zaawansowanymi GIST, którzy byli leczeni 3. lub więcej TKI. ORR są na ogół niższe w późniejszych liniach leczenia GIST a częściowa odpowiedź i stabilna choroba to bardzo dobre wyniki na tym etapie leczenia choroby.

W rozpatrywanej jednostce chorobowej obserwuje się znaczne obciążenie psychiczne chorych powodowane zmęczeniem, obawą przed progresją choroby i świadomością rozpoznania terminalnego, co wpływa na ich funkcjonowanie fizyczne oraz pełnioną rolę [Schoffski 2022]. Różnice między obydwoma grupami (RIP i placebo) pod względem sprawności fizycznej, pełnienia roli, stanu zdrowia i jakości życia ocenianej przez chorych były istotne klinicznie na korzyść RIP. Chorzy w ramieniu RIP wykazali klinicznie istotne różnice w porównaniu z placebo w zakresie samodzielnie raportowanego stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego i pełnienia roli. Przedstawione w analizie wyniki wskazują, że chociaż chorzy włączeni do badania INVICTUS mieli zaawansowaną chorobę to byli w stanie utrzymać swoją jakość życia, potencjalnie dzięki akceptowalnemu profilowi tolerancji RIP, podczas gdy u chorych leczonych placebo wystąpił gwałtowny spadek jakości życia ze względu na szybką progresję choroby.

Chorzy z zaawansowaną postacią GIST mogą doświadczyć zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem TKI, w tym pogorszenia sprawności fizycznej, czy rozwoju toksyczności skórnej, które negatywnie wpływają na jakość życia [Parab 2019, Schoffski 2022]. W analizie wykazano, iż lek Qinlock® charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa z możliwymi do kontrolowania działaniami niepożądanymi [EMA EPAR 2021]. Jest to szczególnie istotne, biorąc pod uwagę niezaspokojoną potrzebę leczniczą występującą wśród chorych z zaawansowanym GIST, którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem. Rodzaje zgłaszanych działań niepożądanych dla ripretynibu były podobne do zgłaszanych w przypadku innych TKI (w tym działania obejmuje toksyczność dermatologiczną tj. nowe pierwotne nowotwory złośliwe skóry). Większość odnotowanych w badaniach działań niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany. Wskaźniki przerwania, zmniejszenia dawki i przerwania podawania leku z powodu działań niepożądanych były podobne w badaniu INVICTUS w przypadku RIP i placebo.

W zakresie przenoszalności wyników badania do warunków polskich ustalono, że spośród wszystkich chorych włączonych do badań rejestracyjnych produktu leczniczego Qinlock® 97 z 129 (76%) było rasy kaukaskiej, a badanie było przeprowadzane m.in. na terenie Polski

(czterech chorych włączonych do badania było leczonych w Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie) [AOTMiT 2022a_TLI]. W raporcie uwzględniono także dane z badań rzeczywistej praktyki klinicznej RIP, które potwierdzają wnioski uzyskane z badań eksperymentalnych.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono również 6 przeglądów systematycznych spełniających kryterium populacji i interwencji. Wnioski wynikające z włączonych przeglądów wskazują na skuteczność stosowania ripretynibu w populacji chorych z zaawansowanym GIST po niepowodzeniu leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej. **Wnioski autorów włączonych opracowań wtórnych są spójne z wnioskami analityków przedstawionymi w ramach niniejszej analizy.**

Podsumowując, pomimo postępu, jaki dokonał się w czasie ostatnich 20 lat w opracowywaniu metod leczenia GIST, w tym rejestracji terapii celowanych takich jak: imatynib czy sunitynib, część chorych nie wykazuje odpowiedzi na leczenie, a ich choroba nadal postępuje. Progresa choroby podczas leczenia inhibitorami kinaz jest najczęściej spowodowana nowymi mutacjami wtórnymi w *KIT* lub *PDGFRA*. Przedstawione w analizie wyniki badań wskazują, że ripretynib zapewnia trwałą, klinicznie znaczącą kontrolę choroby u chorych leczonych wcześniej 3. lub więcej TKI. Ripretynib wydłuża życie z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa i jakością życia i stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę u chorych, którzy nie mają innych możliwości leczenia, a wcześniejsze terapie spowodowały pogorszenie jakości życia. RIP jest jedynym inhibitorem kinazy kontrolującej zmianę, który szeroko hamuje kinazy KIT i PDFGRA typu dzikiego i zmutowane, w tym wiele mutacji pierwotnych i wtórnych.

Refundacja produktu leczniczego Qinlock® w ramach wnioskowanego Programu lekowego, w leczeniu IV. linii zaawansowanego GIST, zapewni nową opcję leczenia dla chorych, którzy wyczerpali wszystkie zatwierdzone i dostępne w Polsce terapie GIST.

13. Załączniki

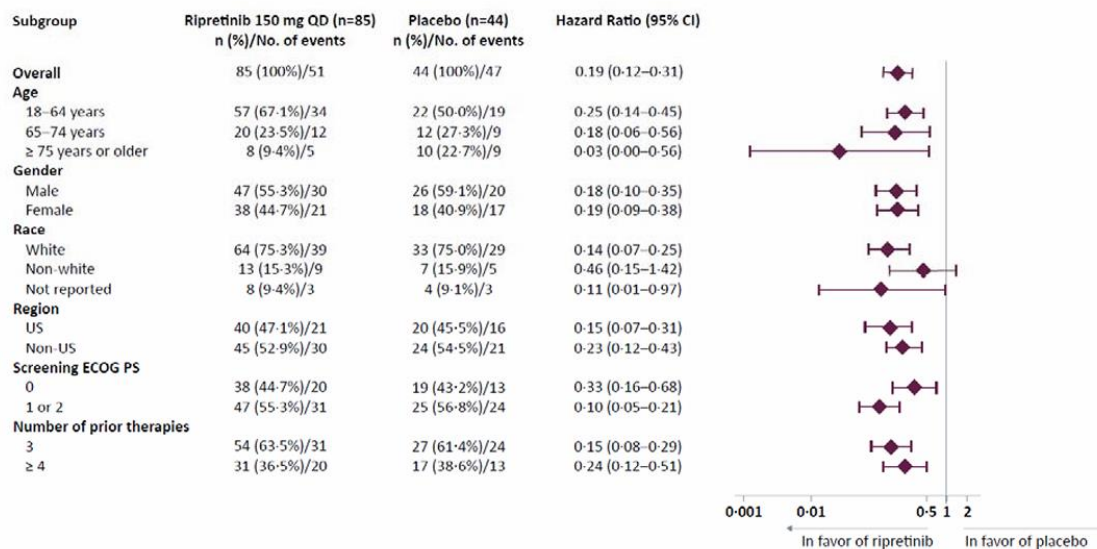
13.1. Badanie *INVICTUS*

13.1.1. Przeżycie wolne od progresji choroby – analiza w podgrupach

We wszystkich analizowanych podgrupach wykazano przewagę badanej interwencji w porównaniu z PLC. Istotnie statystycznie wyniki na korzyść RIP + BSC raportowano w większości analizowanych podgrup, w tym bez względu na wiek chorych czy stan sprawności w skali ECOG oraz liczbę wcześniejszych terapii.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Rysunek 13.
Przeżycie wolne od progresji choroby – analiza w podgrupach

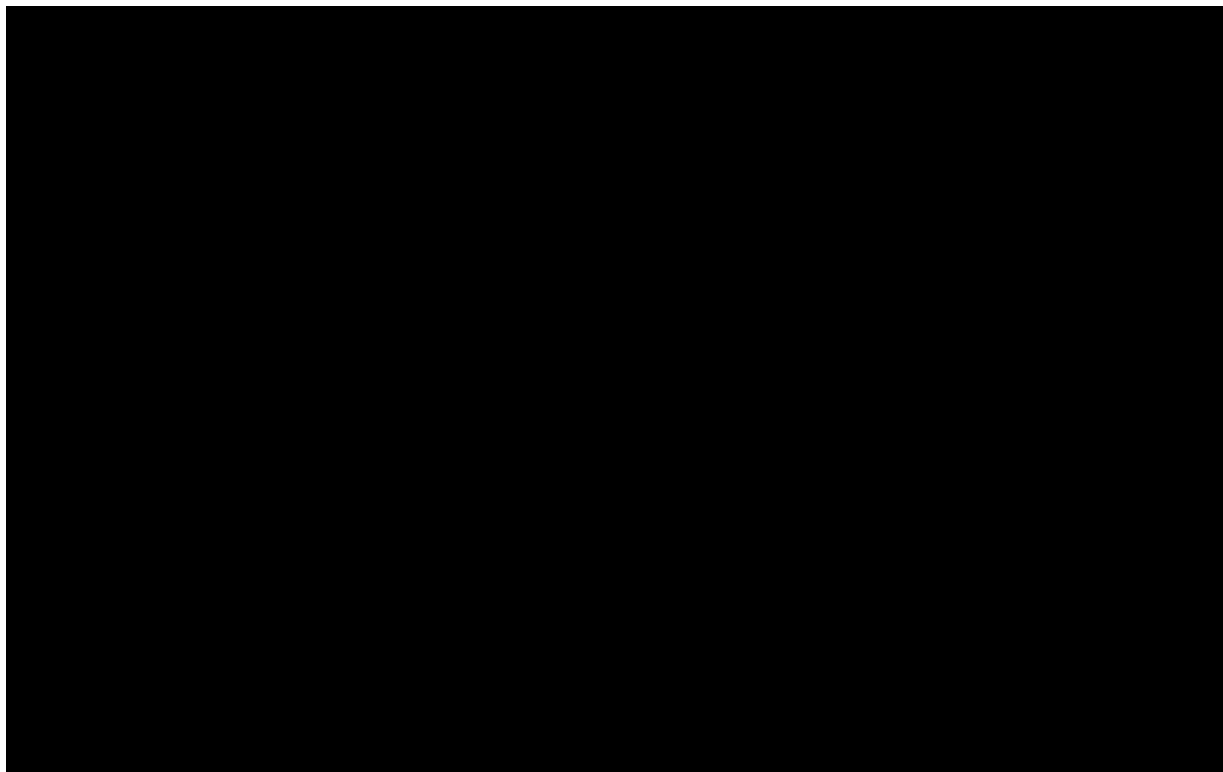


Źródło: badanie *INVICTUS* (publikacja *Blay 2020*)

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



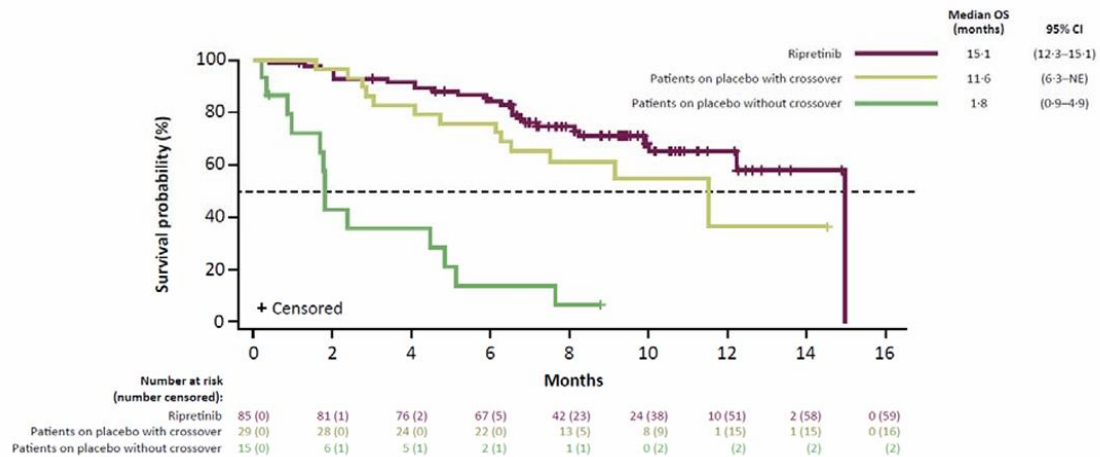
13.1.3. Przeżycie całkowite – analiza dla chorych po zmianie leczenia PLC→RIP vs brak zmiany leczenia

W czasie trwania badania *INVICTUS* chorzy z progresją choroby otrzymujący PLC mogli przejść na terapię RIP. Należy zauważyć, że analiza OS w badaniu *INVICTUS* objęła 29 (66%) chorych pierwotnie przydzielonych losowo do grupy placebo, którzy przeszli do grupy otrzymującej RIP metodą otwartej próby.

W analizie danych pierwotnych mediana OS u chorych z przejściem krzyżowym z grupy PLC→RIP wyniosła 11,6 miesiąca w porównaniu z 15,1 miesiąca w przypadku chorych randomizowanych do grupy RIP i nieprzerwanie stosujących terapię RIP. W przypadku czystego placebo mediana OS wyniosła 1,8 miesiąca. Wskazuje to, że wczesna interwencja może zapewnić lepsze przeżycie chorych.

Szczegóły przedstawiono na poniższym wykresie.

Rysunek 15.
Całkowite przeżycie dla grupy PLC→RIP vs grupy bez zmiany leczenia

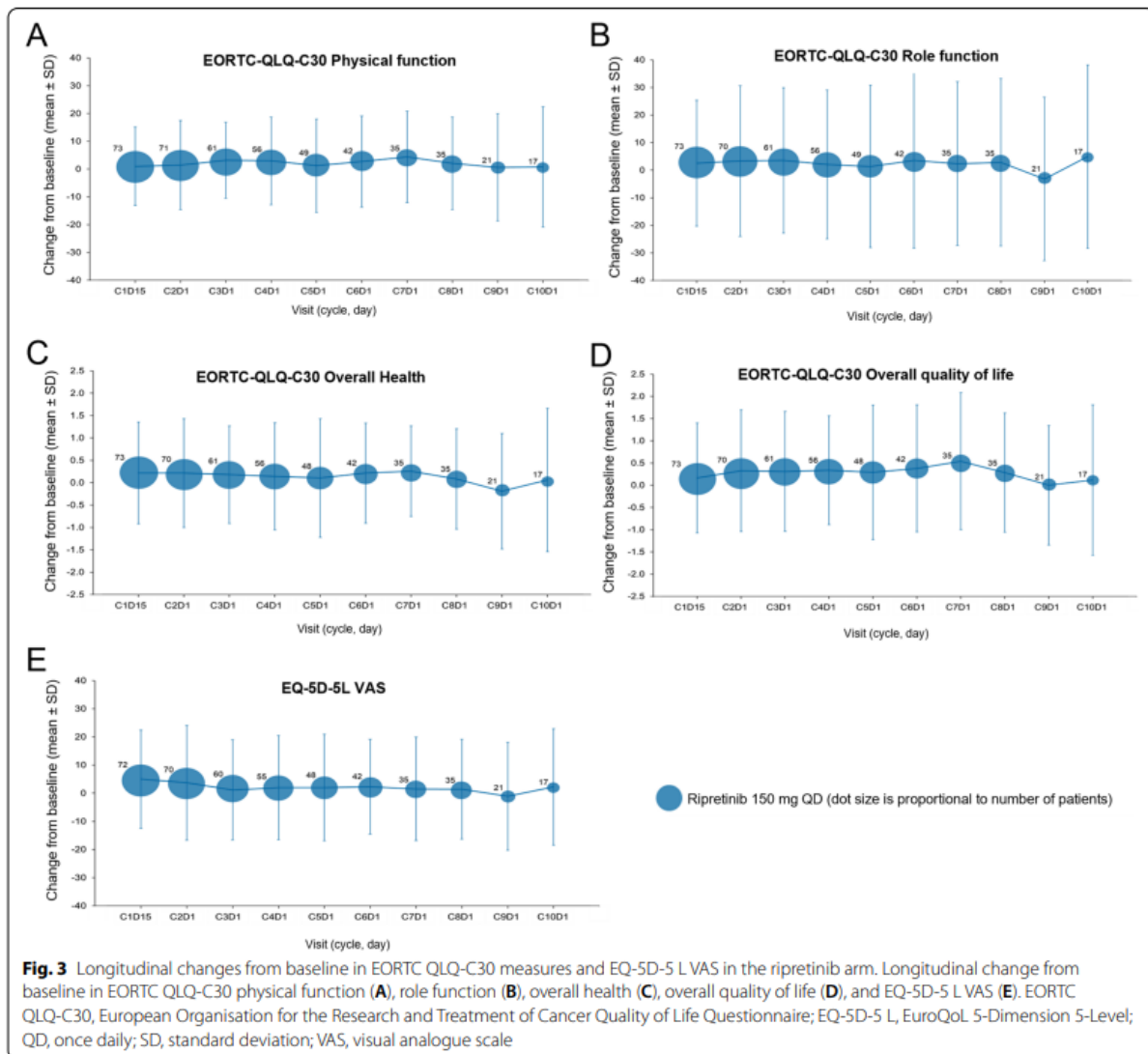


Źródło: badanie *INVICTUS* (publikacja *Blay 2020*)
N/E – niemożliwe do oszacowania

13.1.4. Ocena jakości życia – zmiany zachodzące w czasie

Rysunek 16.

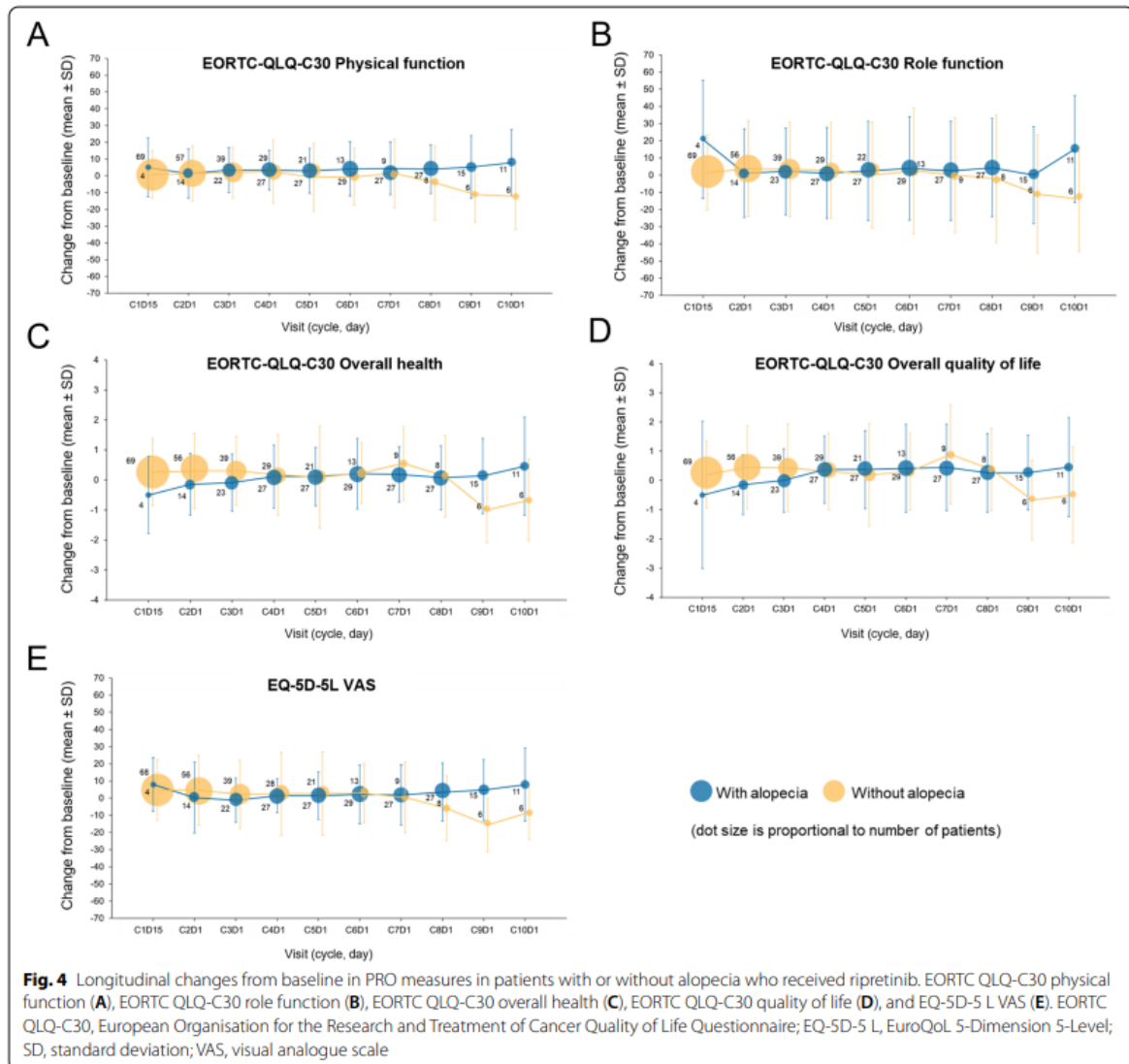
Zmiany zachodzące w czasie w stosunku do wartości wyjściowych w pomiarach EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L w ramieniu RIP



Źródło: badanie INVICTUS (publikacja Blay 2020)

Rysunek 17.

Zmiany zachodzące w czasie w stosunku do wartości wyjściowych w pomiarach EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L w ramieniu RIP – analiza w podgrupach chorych z i bez łysienia



Źródło: badanie *INVICTUS* (publikacja *Blay 2020*)

13.1.5. Analiza skuteczności RIP w zależności od typu mutacji

Ocenę skuteczności RIP w podgrupach chorych w zależności od obecnej mutacji przeprowadzono na podstawie danych z analizy eksploracyjnej badania *INVICTUS* (publikacja Bauer 2021a).

W ramach analizy chorych podzielono na 4 podgrupy w zależności od obecnej mutacji na podstawie wyników biopsji tkankowej i/lub płynnej:

- mutacja *KIT* w eksonie 9;
- mutacja *KIT* w eksonie 11;
- mutacja *KIT* w eksonie 13;
- mutacja *KIT* w eksonie 17.

Analizę przeprowadzono w populacji ITT dla daty odcięcia danych (DCO): 09.03.2020 r.

Do analizy w podgrupach włączono 129 chorych, w tym 85 chorych w grupie RIP i 44 chorych w grupie PLC. Najczęstszą podgrupą pierwotnych mutacji wykrytych za pomocą biopsji tkankowej i płynnej były mutacje *KIT* w eksonie 11, które odnotowano u 61,2% chorych w grupie RIP i u 77,3% chorych w grupie PLC oraz w eksonie 9, które odnotowano u 18,8% chorych w grupie RIP i u 15,9% chorych w grupie PLC.

Do najczęściej wykrywanych wtórnych mutacji u chorych z pierwotną mutacją *KIT* w eksonie 11 należały mutacje w eksonie 13, 17 lub łącznie w 13 i 17. W przypadku chorych z pierwotną mutacją *KIT* w eksonie 9 jako wtórną mutację najczęściej wykrywano mutację w eksonie 17.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 39.

Charakterystyka głównych podgrup mutacji wykrywanych za pomocą biopsji tkankowej, płynnej oraz łączonej

Parametr		RIP 150 mg + BSC (N=85)	PLC + BSC (N=44)
Biopsja tkankowa			
Wykryta mutacja, n (%)	<i>KIT</i> w eksonie 11	47 (55,3)	28 (63,6)
	<i>KIT</i> w eksonie 9	14 (16,5)	6 (13,6)
	b/d*	12 (14,1)	5 (11,4)
	Inna	12 (14,1)	5 (11,4)

Parametr			RIP 150 mg + BSC (N=85)	PLC + BSC (N=44)
	Inna	<i>KIT</i> / <i>PDGFRA</i> typu dzikiego	7 (8,2)	3 (6,8)
		<i>PDGFRA</i> **	3 (3,5)	0 (0,0)
		<i>KIT</i> w innym eksonie [^]	2 (2,4)	2 (4,6)
Biopsja płynna				
Wykryta mutacja, n (%)	<i>KIT</i> w eksonie 11 ^{^^}		38 (44,7)	28 (63,6)
	<i>KIT</i> w eksonie 9 ^{^^}		12 (14,1)	7 (15,9)
	b/d*		6 (7,1)	2 (4,6)
	Inna		29 (34,1)	8 (18,2)
	Inna	<i>KIT</i> / <i>PDGFRA</i> typu dzikiego	22 (25,9)	6 (13,6)
		<i>PDGFRA</i> **	3 (3,5)	0 (0,0)
		<i>KIT</i> w innym eksonie [^]	4 (4,7)	2 (4,6)
Biopsja łączona (tkankowa i płynna)				
Wykryta mutacja, n (%)	<i>KIT</i> w eksonie 11 ^{^^}		52 (61,2)	34 (77,3)
	<i>KIT</i> w eksonie 9 ^{^^}		16 (18,8)	7 (15,9)
	b/d*		5 (5,9)	0 (0,0)
	Inna		12 (14,1)	4 (9,1)
	Inna	<i>KIT</i> / <i>PDGFRA</i> typu dzikiego	6 (7,1)	3 (6,8)
		<i>PDGFRA</i> **	3 (3,5)	0 (0,0)
		<i>KIT</i> w innym eksonie [^]	3 (3,5)	1 (2,3)

*obejmuje chorych, u których sekwencjonowanie nie było możliwe ze względu na niską zawartość tkanki nowotworowej w próbce i chorych, od których nie pobrano materiału do badania

** wszyscy chorzy z mutacjami *PDGFRA* mieli mutacje w eksonie 18 inne niż *D842V*

[^] mutacje *KIT* w innym eksonie obejmują wszystkie mutacje *KIT* poza mutacjami w eksonie 9 lub 11

^{^^} u jednego chorego wykryto zarówno mutacje *KIT* w eksonie 11, jak i w eksonie 9 i policzono w obu grupach

Źródło: publikacja Bauer 2021a

13.1.5.1. Wyniki

W grupie RIP wykazano przewagę w PFS względem PLC niezależnie od typu mutacji (HR: 0,16, 95%CI: 0,10; 0,27).

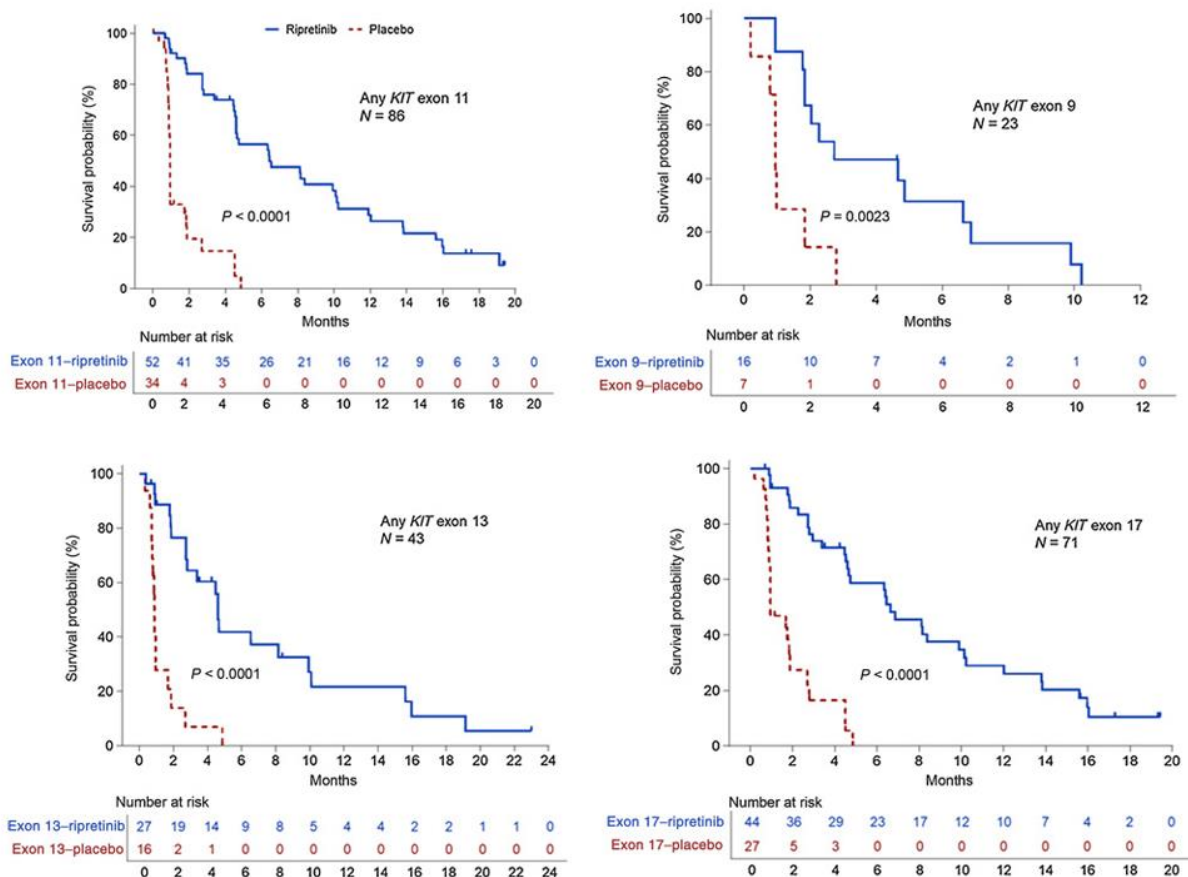
We wszystkich podgrupach chorych wykazano istotną statystycznie przewagę RIP względem PLC dla PFS analizowanego za pomocą metody Kaplana-Meiera:

- mutacja *KIT* w eksonie 11: $p < 0,0001$;
- mutacja *KIT* w eksonie 9: $p = 0,0023$;
- mutacja *KIT* w eksonie 13: $p < 0,0001$;
- mutacja *KIT* w eksonie 17: $p < 0,0001$.

Szczegóły przedstawiono na wykresach poniżej.

Rysunek 18.

Czas do progresji choroby w podgrupach chorych z mutacją *KIT* w eksonie 9, 11, 13 i 17



Źródło: publikacja Bauer 2021a

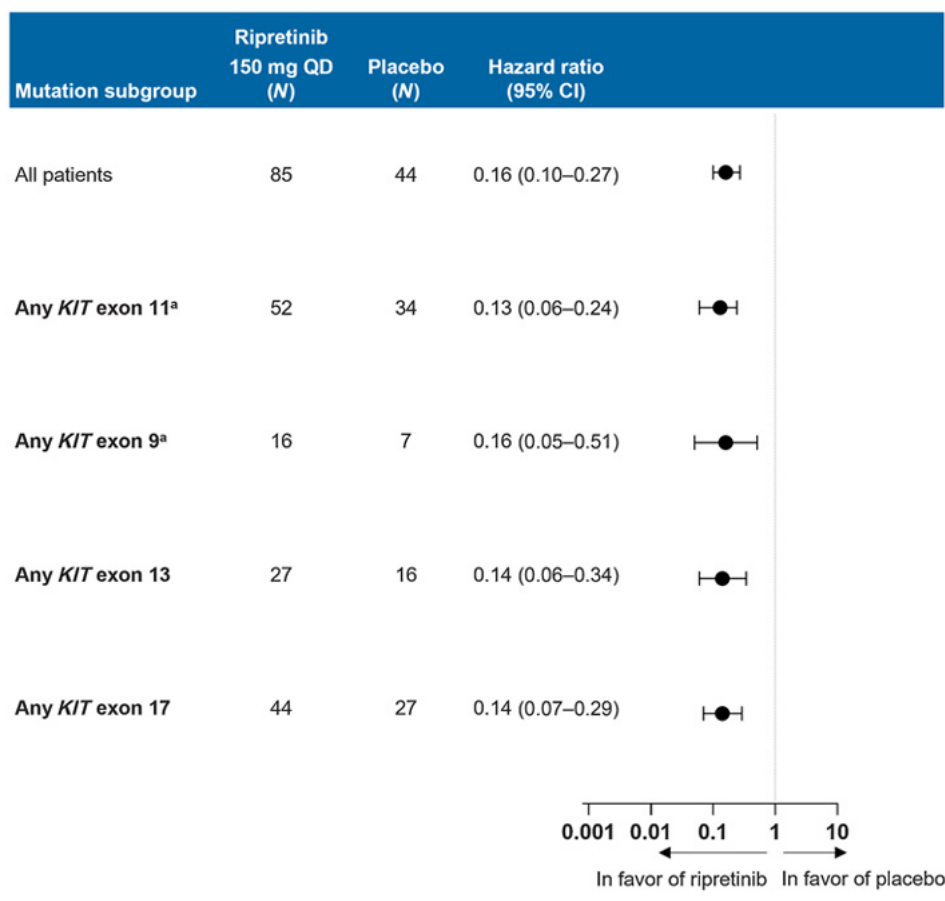
Czas do progresji choroby oszacowano za pomocą metody Kaplana-Meyera. Chorzy mogli być włączeni do >1 podgrup, w przypadku obecności >1 mutacji. Ze względu na małą liczbę chorych, chorzy z mutacją *KIT* w eksonie 14 (n=6), 18 (n=6) lub z mutacjami *PDGFRA* (n=3) zostali wykluczeni z tej analizy

Ponadto analiza HR w każdej z podgrup wykazała korzyść ze stosowania RIP w porównaniu z PLC:

- mutacja *KIT* w eksonie 11: HR 0,13 (95% CI: 0,06; 0,24);
- mutacja *KIT* w eksonie 9: HR 0,16 (95% CI: 0,05; 0,51);
- mutacja *KIT* w eksonie 13: HR 0,14 (95% CI: 0,06; 0,34);
- mutacja *KIT* w eksonie 17: HR 0,14 (95% CI: 0,07; 0,29).

Rysunek 19.

Forest plot dla PFS w zależności od mutacji *KIT* w eksonie 9, 11, 13 i 17



Forest plot HR czasu do progresji choroby dla dowolnej mutacji *KIT* w eksonie 9, 11, 13 lub 17. Chorzy mogli być włączeni do >1 podgrup, w przypadku obecności >1 mutacji. Ze względu na małą liczbę chorych, chorzy z mutacją *KIT* w eksonie 14 (n=6), 18 (n=6) lub z mutacjami *PDGFRA* (n=3) zostali wykluczeni z tej analizy

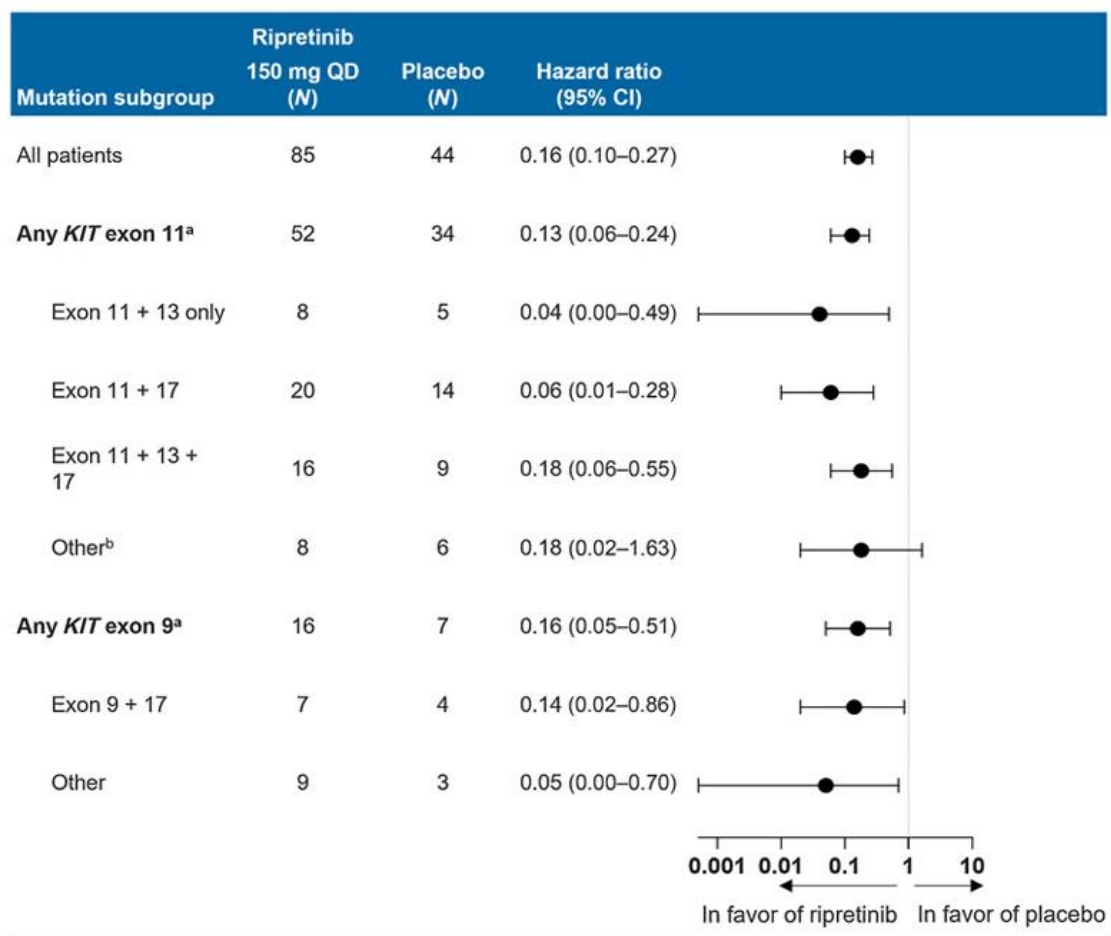
^au jednego chorego wykryto zarówno mutacje *KIT* w eksonie 11, jak i w eksonie 9 w płynnej biopsji

Źródło: publikacja Bauer 2021a

Za pomocą HR wykazano również przewagę RIP względem PLC dla wszystkich ocenianych wtórnych mutacji *KIT* w eksonie 11 i 9.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Rysunek 20.
Forest plot dla PFS w zależności od dowolnej mutacji *KIT* w eksonie 9 lub 11



Forest plot HR czasu do progresji choroby dla dowolnej mutacji *KIT* w eksonie 9 lub 11.
^a u jednego chorego wykryto zarówno mutacje *KIT* w eksonie 11, jak i w eksonie 9 w płynnej biopsji.
^b obejmuje jedynie mutacje w eksonie 11 (n=13) i mutacje w eksonie 11 i 18 łącznie (n=1)

Źródło: publikacja Bauer 2021a

Chorych klasyfikowano jako *KIT/PDGFR*A typu dzikiego, jeśli nie wykryto mutacji *KIT* lub *PDGFR*A w biopsji tkankowej, natomiast jako *KIT/PDGFR*A ujemnych klasyfikowano chorych, u których nie wykryto mutacji *KIT* lub *PDGFR*A w płynnej biopsji.

U chorych z mutacją *KIT/PDGFRA* typu dzikiego otrzymujących RIP (n=7) wykryto różne zmiany genetyczne w tkance guza, w tym mutacje *SDHA* i *SDHC*, *NF1* i *KRAS* oraz inne zmiany patogenetyczne, takie jak amplifikacja *MCL1*.

U chorych z mutacją *KIT/PDGFRA* typu dzikiego stosujących RIP PFS wynosił od 2 do 23 miesięcy, natomiast w grupie PLC od 0,9 do 10,1 mies.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 40.
Wyniki u chorych z mutacją *KIT/PDGFRA* typu dzikiego

Chory	Grupa badana	Zmiany genomu	PFS [mies.]	Maksymalna zmiana wielkości guza [%]
1	RIP 150 mg QD	<i>SDHC/TP53</i>	23,0	-10,1
2	PLC	<i>SDHA/TP53</i>	10,1	-6,15
3	RIP 150 mg QD	<i>SDHA/ATRX</i>	2,0	6,21
4	RIP 150 mg QD	<i>KRAS</i>	10,2	2,38
5	RIP 150 mg QD	<i>NF1</i>	6,0	-17,96
6	PLC	<i>NF1</i>	2,1	12,54
7	RIP 150 mg QD	Brak	5,7	-6,09
8	RIP 150 mg QD	Brak	2,6	-0,65
9	RIP 150 mg QD	Amplifikacja <i>MCL1</i>	2,0	-13,58
10	PLC	<i>CDKN2A/CDKN2B/PTEN</i>	0,9	-2,56

Źródło: publikacja Bauer 2021a

13.1.5.2. Wnioski

Chorzy zostali włączeni do badania *INVICTUS* niezależnie od typu mutacji, gdyż badanie było zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa RIP w porównaniu z PLC (BSC) w szerokiej grupie chorych, którzy otrzymali wcześniej ≥ 3 TKI. Częstotliwość występowania typów mutacji u chorych włączonych do badania była zasadniczo zgodna z częstością opisaną w literaturze, co sugeruje, że niejednorodność populacji chorych odzwierciedla rzeczywistą praktykę leczenia chorych.

Wyniki wskazują, że ripretynib jest jedynym inhibitorem kinazy kontrolującej zmianę, który szeroko hamuje kinazy typu dzikiego i zmutowane kinazy *KIT* i *PDFGRA*, w tym wiele mutacji pierwotnych i wtórnych oraz zapewnia skuteczne leczenie chorych, u których mogła rozwinąć się oporność na TKI, w tym imatynib.

13.1.6. Wyniki PFS dla chorych z grupy PLC→RIP w otwartym okresie badania (populacja ITT)

W otwartym okresie badania *INVICTUS* 29 chorych z grupy PLC zmieniło leczenie na RIP 150 mg QD. Mediana (95% CI) PFS wynosiła 20,0 (8,0; n/o) tyg.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 41.

PFS (na podstawie niezależnego przeglądu radiologicznego) u chorych z grupy PLC→RIP 150 mg QD (populacja ITT)

Categories	Statistics	OL: Ripretinib 150 mg QD (originally received placebo) (N = 29)
Number of Patients with Event	n (%)	13 (44.8)
Number of Patients Censored	n (%)	16 (55.2)
Kaplan-Meier Estimate of Progression-Free Survival (Weeks)	25 th Percentile (95% CI)	7.6 (2.4, 17.6)
	Median (95% CI)	20.0 (8.0, NE)
	75 th Percentile (95% CI)	32.1 (20.0, NE)
Progression-Free Survival Rate		
26 Weeks	% (95% CI)	44.4 (21.7, 65.0)
39 Weeks	% (95% CI)	22.2 (1.8, 57.0)
52 Weeks	% (95% CI)	NE (NE, NE)

Abbreviations: CI = confidence interval; IRR= independent radiological review; ITT = intention-to-treat; NE = not estimable; OL = open label; QD = once daily

Note 1: Progression-free survival is defined as the time interval from the date of the first dose of ripretinib 150 mg once daily (QD) treatment in the open-label period to the earliest documented evidence of disease progression based on independent radiologic review or death, whichever comes earlier.

Note 2: This table only includes patients who originally took placebo and crossed over to ripretinib 150 mg QD treatment during the open-label period.

Źródło: dokument EMA EPAR 2021

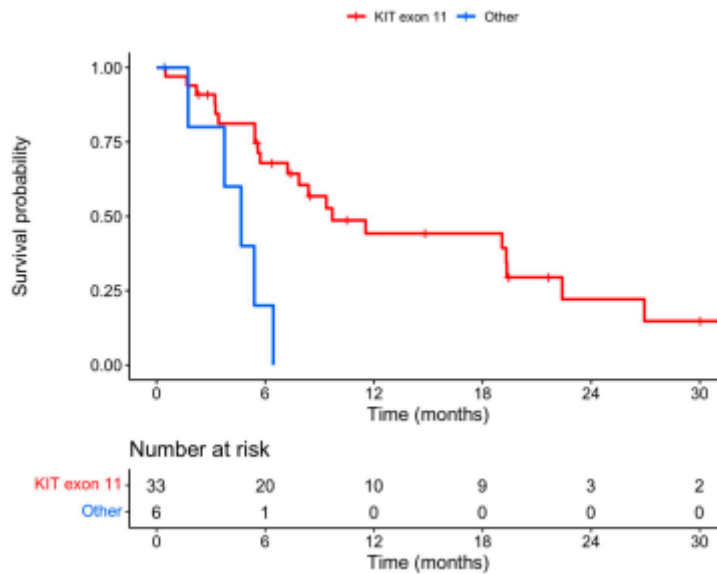
13.2. Badanie UK RWE

13.2.1. Przeżycie wolne od progresji choroby – analiza w podgrupach

W jednoczynnikowych i wieloczynnikowych modelach regresji Coxa brak mutacji w eksonie 11 genu *KIT* wiązał się ze statystycznie istotnie krótszym PFS (wieloczynnikowy HR 4,67; 95% CI: 1,53; 14,29). Mediany PFS u chorych w grupie QD z pierwotną mutacją w eksonie 11 genu *KIT* i bez niej wynosiły odpowiednio 9,7 (95% CI: 7,2; 26,9) i 4,7 (95%:CI: 3,8; b/d) miesiąca.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Rysunek 21.
Przeżycie wolne od progresji choroby – populacja QD – analiza w podgrupach



Źródło: badanie UK RWE [Lim 2024]

Rysunek 22.

Jednoczynnikowe i wieloczynnikowe modele regresji Coxa dla PFS – populacja QD

Table 2. Univariate and multivariate Cox regression models for PFS OD.

Variable	Univariate HR (95% CI)	p Value	Multivariate HR (95% CI)	p Value
Sex (male vs. female)	1.54 (0.75–3.15)	0.238	NI ¹	
Age	1.00 (0.97–1.03)	0.923	NI	
Primary mutation (others vs. KIT exon 11)	4.98 (1.65–15.03)	0.004 *	4.67 (1.53–14.29)	0.007 *
Primary tumor site				
Small bowel vs. gastric	0.96 (0.41–2.22)	0.918	NI	
Others vs. gastric	0.98 (0.36–2.65)	0.862		
Number of metastatic sites				
2 vs. 0/1	1.79 (0.76–4.23)	0.185	1.59 (0.61–4.14)	0.342
3 or more vs. 0/1	2.28 (0.86–6.02)	0.098	2.19 (0.72–6.71)	0.170
Number of previous lines (3 or more vs. 2)	0.88 (0.43–1.77)	0.711	NI	
Previous regorafenib	1.09 (0.53–2.21)	0.919	NI	
Previous avapritinib	1.27 (0.59–2.77)	0.578	NI	

¹ NI: not included. *: statistically significant.

Źródło: badanie UK RWE [Lim 2024]

Mediana PFS u chorych w populacji ITT z i bez pierwotnych mutacji *KIT* w eksonie 11 wynosiła odpowiednio 14,0 (95% CI: 8,4; 19,3) i 6,4 (95% CI: 4,7; b/d) miesięcy. W modelu wieloczynnikowym brak mutacji *KIT* w eksonie 11 wiązał się ze istotnie statystycznie krótszym PFS (HR 3,06; 95% CI: 1,08; 8,67).

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Rysunek 23.

Jednoczynnikowe i wieloczynnikowe modele regresji Coxa dla PFS – populacja ITT

Table 3. Univariate and multivariate Cox regression models for PFS ITT.

Variable	Univariate HR (95% CI)	p Value	Multivariate HR (95% CI)	p Value
Sex (male vs. female)	1.46 (0.75–2.84)	0.263	NI ¹	
Age	1.01 (0.98–1.04)	0.397	NI	
Primary mutation (others vs. KIT exon 11)	2.75 (1.00–7.58)	0.051	3.06 (1.08–8.67)	0.036 *
Primary tumor site				
Small bowel vs. gastric	1.20 (0.55–2.62)	0.641	NI	
Others vs. gastric	0.78 (0.29–2.08)	0.616		
Number of metastatic sites				
2 vs. 0/1	2.01 (0.88–4.57)	0.096	1.94 (0.78–4.78)	0.153
3 or more vs. 0/1	2.41 (0.97–6.02)	0.059	3.00 (1.05–8.57)	0.040 *
Number of previous lines (3 or more vs. 2)	0.85 (0.44–1.67)	0.645	NI	
Previous regorafenib	0.85 (0.44–1.64)	0.623	NI	
Previous avapritinib	1.15 (0.54–2.47)	0.714	NI	

¹ NI: not included. *: statistically significant.

Źródło: badanie UK RWE [Lim 2024]

Chorzy z ≥ 3 . miejscami przerzutów również mieli statystycznie krótszy PFS w porównaniu do chorych z < 2 miejscami przerzutów (HR 3,00; 95% CI: 1,05; 8,57).

13.2.2. Przeżycie całkowite – analiza w podgrupach

Mediana OS u chorych z i bez pierwotnych mutacji *KIT* w eksonie 11 w populacji ITT wynosiła odpowiednio 20,0 (95% CI: 11,0; b/d) i 7,2 (95% CI: 4,8; b/d) miesięcy.

W modelu wieloczynnikowym brak mutacji *KIT* w eksonie 11 wiązał się z istotnie statystycznie krótszym OS (HR: 4,19; 95% CI: 1,49; 11,82).

13.2.3. Czas do przerwania leczenia – analiza w podgrupach

U chorych z mutacjami w eksonie 11 genu *KIT* i bez tych mutacji mediana TTD w populacji QD wynosiła odpowiednio 8,5 (95%CI: 5,9; 15,0) i 3,5 (95%CI: 2,7; b/d) miesiąca.

13.3. Badanie Zhang 2023

13.3.1. Ocena skuteczności – analiza w podgrupach

W podgrupie chorych z różnymi mutacjami genu, u chorych z mutacją *KIT* 11 PFS (95% CI) wynosił 7,9 (6,6; N/E) miesiąca, a u chorych z mutacją *KIT* 9: 6,1 (3,2; 8,6) miesiąca. U chorych z jakąkolwiek mutacją *KIT* 13/14 i jakąkolwiek mutacją *KIT* 17/18 PFS wynosił odpowiednio 7,1 (4,9; N/E) i 6,8 (4,9; 8,1) miesiąca. Ponadto wykazano korzyści kliniczne ze stosowania RIP w grupach z genotypem dzikim (PFS 6,3 mies.), a także z genotypem nieznanym (PFS 8,2 mies.).

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Rysunek 24.

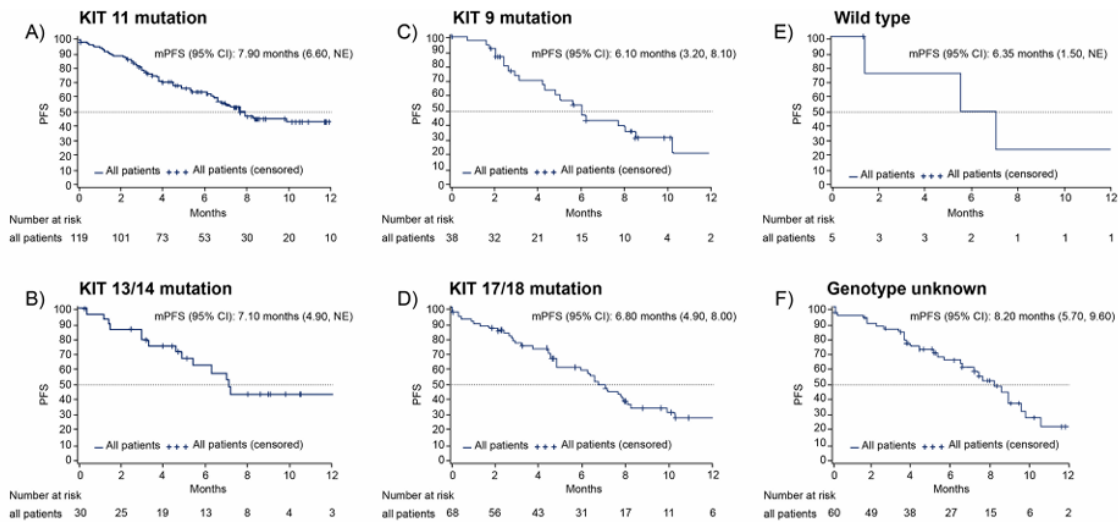
Ocena skuteczności RIP w podgrupach chorych w zależności od rodzaju mutacji

Type	Patients (n)	PD, n (%)	Death, n (%)	Censoring, n (%)	mPFS, months (95% CI)
KIT 11	119	48 (40.3)	4 (3.3)	67 (56.3)	7.9 (6.6, NE)
KIT 9	38	22 (57.8)	1 (2.6)	15 (39.4)	6.1 (3.2, 8.6)
Wild Type	5	3 (60.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	6.3 (1.5, NE)
Genotype unknown	60	26 (43.3)	4 (6.6)	30 (50.0)	8.2 (6.5, 9.6)
Any KIT 13 or KIT 14	30	12 (40.0)	2 (6.6)	16 (53.3)	7.1 (4.9, NE)
Any KIT 17 or KIT 18	68	38 (55.8)	1 (1.4)	29 (42.6)	6.8 (4.9, 8.1)

Źródło: Badanie publikacja Zhang 2023

Rysunek 25.

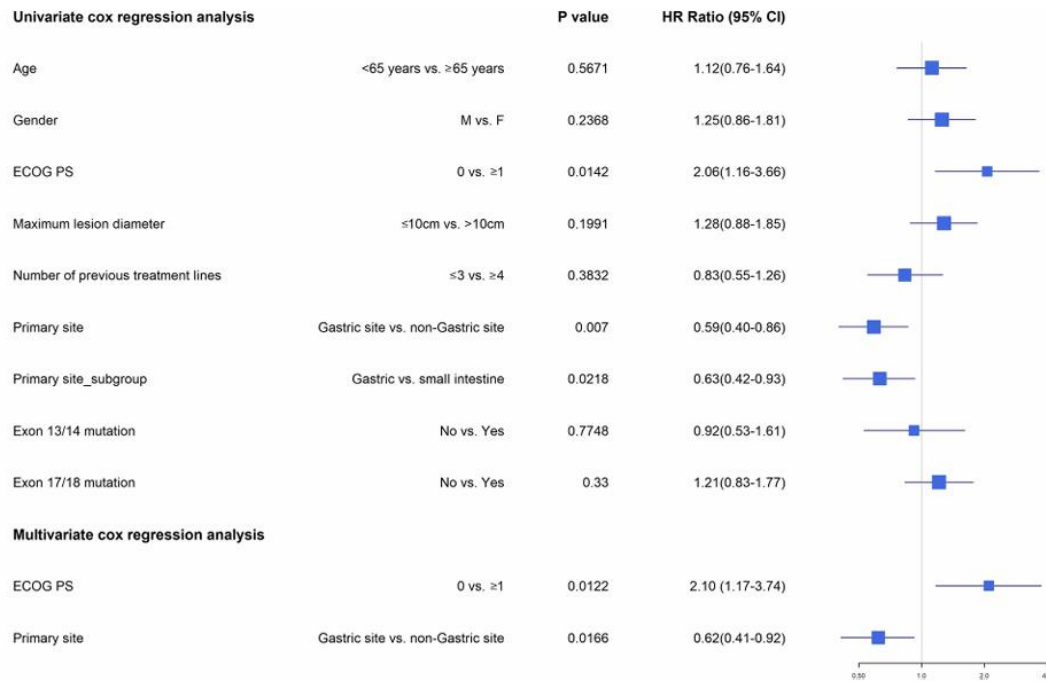
Czas do progresji choroby w podgrupach chorych w zależności rodzaju mutacji



Źródło: publikacja Zhang 2023

Przeprowadzono również analizy jedno- i wieloczynnikowe w podgrupach w celu oceny korelacji między PFS, a danymi parametrami. W analizie wieloczynnikowej wynik w skali ECOG (0 i nie ≥ 1) korelował z PFS. Co więcej, analiza wykazała, że GIST umiejscowiony w innym miejscu niż w żołądku może odnieść większe korzyści z leczenia RIP w porównaniu do GIST zlokalizowanego w żołądku (HR: 0,6 95%CI: 0,4; 0,9).

Rysunek 26.
Analizy jedno- i wieloczynnikowe w podgrupach chorych



Źródło: publikacja Zhang 2023

13.4. Skuteczność i bezpieczeństwo RIP na podstawie badania *Janku 2020a*

13.4.1. Ocena skuteczności

Ocenę skuteczności przeprowadzono na podstawie badania I fazy *Janku 2020a*, które składało się z okresu eskalacji dawki (w ramach którego włączono 68 chorych) oraz okresu dotyczącego oceny rekomendowanej dawki RIP dla badań fazy II w kolejnych liniach leczenia (w ramach którego włączono 190 chorych). Wśród 258 chorych włączonych do badania, 184 chorych miało rozpoznanie GIST.

Analizy skuteczności przeprowadzono w populacji ITT. Przedstawiono wyniki dla daty odcięcia danych (DCO): 31.08.2019 r. Mediana (zakres) okresu obserwacji wynosiła 6,2 (0,1; 45,6) miesiąca.

Mediana (zakres) czasu trwania terapii \geq IV linii wynosiła 6,8 (0,1; 32,8) miesiąca.

Ocenię poddano następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji choroby;
- odpowiedź na leczenie:
 - całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (całkowita odpowiedź na leczenie + częściowa odpowiedź na leczenie);
 - czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie.

Dodatkowo przedstawiono wyniki dla najlepszej procentowej zmiany wielkości zmian docelowych.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

13.4.1.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

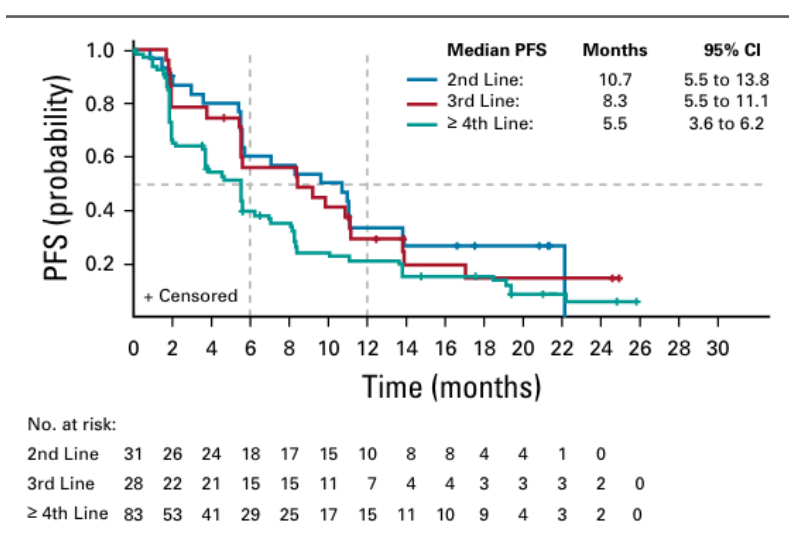
W badaniu *Janku 2020a* mediana PFS wyniosła 5,5 miesiąca w grupie chorych stosujących RIP 150 mg raz dziennie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Populacja	RIP 150 mg	
			Mediana (95% CI) [mies.]	N
PFS				
<i>Janku 2020a</i>	6,2 mies. DCO: 31.08.2019 r	Chorzy z rozpoznaniem GIST, ≥IV linia leczenia	5,5 (3,6; 6,2)	184

Rysunek 27.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby



Źródło: publikacja *Janku 2020a*
Krzyżyki oznaczają zdarzenia cenzurowane

13.4.1.2. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby

Dla DCO: 31.08.2019 r prawdopodobieństwo 12.-miesięcznego PFS w populacji chorych z rozpoznaniem GIST, stosujących RIP w ramach ≥IV. linii leczenia wynosiło 21,2%.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 43.
Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Populacja	RIP 150 mg	
			Odsetek (95% CI)	N
Prawdopodobieństwo 12 mies. PFS				
<i>Janku 2020a</i>	6,2 mies. DCO: 31.08.2019 r	Chorzy z rozpoznaniem GIST, ≥IV linia leczenia	21,2 (12,8; 31,1)	184

13.4.1.3. Odpowiedź na leczenie

Wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie ORR zdefiniowano jako potwierdzoną całkowitą i częściową odpowiedź na leczenie.

W ramach odpowiedzi na leczenie oceniano również następujące kategorie punktów końcowych:

- CR – odpowiedź całkowita;
- PR – potwierdzona odpowiedź częściowa;
- SDi – stabilizacja choroby;
- PD – progresja choroby;
- odpowiedź niemożliwa do oceny;
- brak oceny odpowiedzi na leczenie (ang. *no response assessment*).

Dodatkowo raportowano czas trwania odpowiedzi (DOR) oraz czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem (TTR). Oceny dokonał badacz.

Mediana (zakres) czasu trwania leczenia w populacji chorych z rozpoznaniem GIST stosujących \geq IV linię leczenia³⁰ wynosiła 6,8 (0,1; 32,8) miesiąca.

13.4.1.4. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Dla DCO: 31.08.2019 r. ORR raportowano u 7,2% chorych. Dodatkowo:

- nie raportowano wystąpienia CR;
- potwierdzoną PR raportowano u 7,2% chorych;
- SDi raportowano u 57,8% chorych;
- PD raportowano u 26,5% chorych;
- odpowiedź niemożliwą do oceny raportowano u jednego chorego;
- brak oceny odpowiedzi na leczenie raportowano u 7,2% chorych.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

³⁰ 64 chorych zwiększyło dawkę do 150 mg dwa razy na dobę

Tabela 44.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Populacja	Punkt końcowy	RIP 150 mg	
				n (%)	N
Odpowiedź na leczenie wg oceny badacza					
<i>Janku 2020a</i>	6,2 mies. DCO: 31.08.2019 r	Chorzy z rozpoznaniem GIST, ≥IV linia leczenia	ORR (CR lub PR)	6 (7,2)	83
			CR	0 (0,0)	83
			Potwierdzona PR	6 (7,2)	83
			SDi	48 (57,8)	83
			PD	22 (26,5)	83
			Odpowiedź niemożliwa do oceny	1 (1,2)	83
			Brak oceny odpowiedzi na leczenie	6 (7,2)	83

13.4.1.5. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie i czas trwania odpowiedzi na leczenie

Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie oceniano w grupie 6 chorych z potwierdzoną częściową odpowiedzią na leczenie. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosiła 3,7 mies., natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 17,5 mies.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 45.
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie i czas trwania odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Populacja	Punkt końcowy	RIP 150 mg	
				Mediana (zakres) [mies.]	N
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie					
<i>Janku 2020a</i>	6,2 mies. DCO: 31.08.2019 r	Chorzy z rozpoznaniem GIST, ≥IV linia leczenia	Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie	3,7 (1,8; 13,6)	6
Czas trwania odpowiedzi na leczenie					

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Populacja	Punkt końcowy	RIP 150 mg	
				Mediana (zakres) [mies.]	N
<i>Janku 2020a</i>	6,2 mies. DCO: 31.08.2019 r	Chorzy z rozpoznaniem GIST, \geq IV linia leczenia	Czas trwania odpowiedzi na leczenie	17,5 (5,6; N/E)	6

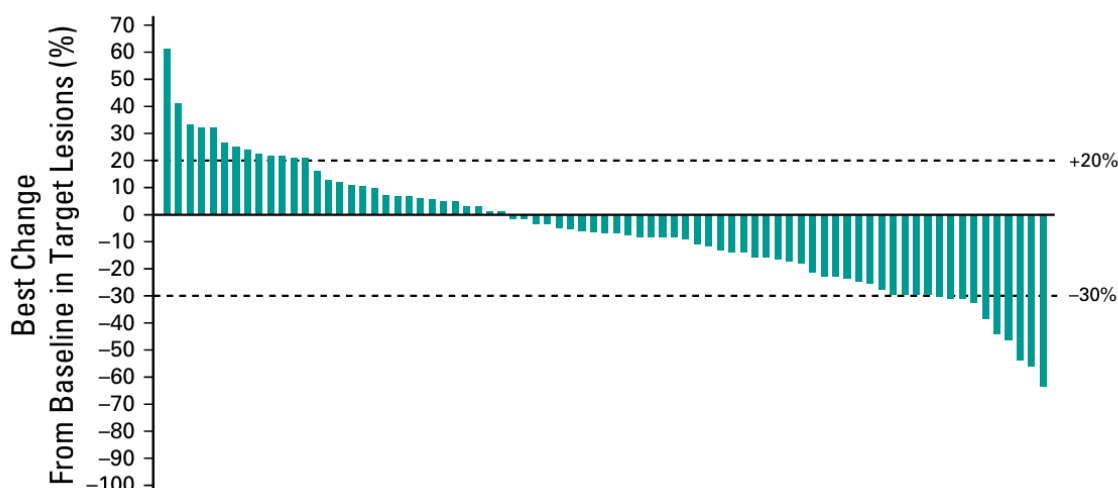
N/E – niemożliwe do oszacowania

13.4.1.6. Najlepsza procentowa zmiana wielkości zmian docelowych

Na Rysunku poniżej przedstawiona jest najlepsza procentowa zmiana względem wartości początkowych w wielkości docelowych zmian u chorych z GIST stosujących RIP w ramach terapii \geq IV linii.

Rysunek 28.

Najlepsza procentowa zmiana względem wartości początkowych w wielkości docelowych zmian u chorych z GIST stosujących RIP w ramach terapii \geq IV linii



Źródło: publikacja *Janku 2020a*

Wykres wodospadowy pokazuje najlepszą procentową zmianę w zmianach docelowych niezależnie od potwierdzenia odpowiedzi na leczenie

13.4.2. Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie badania I fazy *Janku 2020a*. Analizy bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji bezpieczeństwa (ang. *safety population*).

Przedstawiono wyniki dla daty odcięcia danych (DCO): 31.08.2019 r. Mediana (zakres) okresu obserwacji wynosiła 6,2 (0,1; 45,6) miesiąca.

Mediana (zakres) czasu trwania terapii \geq IV linii wynosiła 6,8 (0,1; 32,8) miesiąca.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- TEAE prowadzące do zgonu;
- ciężkie TEAE, w tym:
 - ciężkie działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia;
- TEAE, w tym:
 - ogółem;
 - związane z leczeniem;
 - 3./4. stopnia nasilenia;
 - 3./4. stopnia nasilenia związane z leczeniem;
 - prowadzące do przerwania leczenia;
 - prowadzące do przerwania badania.

Zdarzenia niepożądane rejestrowano w sposób ciągły od momentu podpisania przez chorego świadomej zgody na udział w badaniu do 30 dni po ostatnim podaniu RIP i oceniano przez badaczy przy użyciu *National CancerInstitute Common Terminology Criteria for Adverse Events* w wersji 4.03.

Dodatkowo przedstawiono częstości TEAE dla grupy chorych stosujących RIP w dawce 150 mg w czasie całego badania oraz TEAE występujące u >15% wszystkich chorych i odpowiadające im TEAE stopnia 3/4.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

13.4.2.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

Obserwowano akceptowalny profil bezpieczeństwa w czasie trwania badania. TEAE prowadzące do zgonu raportowano u 21,7 % chorych. Ciężkie TEAE raportowano u 59,0% chorych, natomiast ciężkie działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia u 12,0% chorych. TEAE:

- ogółem zgłoszono u wszystkich chorych;
- prowadzące do przerwania leczenia zgłoszono u ok. 17% chorych;
- prowadzące do przerwania badania zgłoszono u ok. 18% chorych;
- 3./4. stopnia nasilenia związane z leczeniem zgłoszono u ok. 33% chorych;
- 3./4. stopnia nasilenia ogółem zgłoszono u ok. 64% chorych;
- związane z leczeniem zgłoszono u ok. 99% chorych.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 46.
Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	RIP 150 mg + BSC	
				n (%)	N
Zgon					
<i>Janku 2020a</i>	6,2 mies. DCO: 31.08.2019 r	Chorzy z rozpoznaniem GIST, ≥IV linia leczenia	TEAE prowadzące do zgonu	18 (21,7)	83
Ciężkie TEAE					
<i>Janku 2020a</i>	6,2 mies. DCO: 31.08.2019 r	Chorzy z rozpoznaniem GIST, ≥IV linia leczenia	Ciężkie TEAE ogółem	49 (59,0)	83
			Ciężkie działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	10 (12,0)	83
TEAE					
<i>Janku 2020a</i>	6,2 mies. DCO: 31.08.2019 r	Chorzy z rozpoznaniem GIST, ≥IV linia leczenia	TEAE prowadzące do przerwania leczenia	14 (16,9)	83
		Chorzy z rozpoznaniem GIST, ≥IV linia leczenia	TEAE prowadzące do przerwania badania	15 (18,1)	83
		Chorzy z rozpoznaniem GIST, ≥IV linia leczenia	TEAE 3./4. stopnia nasilenia związane z leczeniem	27 (32,5)	83
		Chorzy z rozpoznaniem GIST, ≥IV linia leczenia	TEAE 3./4. stopnia nasilenia ogółem	53 (63,9)	83
		Chorzy z rozpoznaniem GIST, ≥IV linia leczenia	TEAE związane z leczeniem	82 (98,8)	83
		Chorzy z rozpoznaniem GIST, ≥IV linia leczenia	TEAE ogółem	83 (100,0)	83

13.4.2.2. Częstość występowania TEAE

Rysunek 29.

Częstość występowania TEAE w grupie chorych stosujących RIP 150 mg w czasie całego badania

Preferred Term	Grade 1/2 (n = 142)	Grade 3/4 (n = 142)	Total Grades 1–4 (n = 142)
Any TEAE ^a	43 (30.3)	98 (69.0)	141 (99.3)
Alopecia ^p	88 (62.0)	—	88 (62.0)
Fatigue	74 (52.1)	4 (2.8)	78 (54.9)
Myalgia	69 (48.6)	0	69 (48.6)
Nausea	63 (44.4)	2 (1.4)	65 (45.8)
PPES	61 (43.0)	1 (0.7) ^c	62 (43.7)
Constipation	56 (39.4)	0	56 (39.4)
Decreased appetite	46 (32.4)	2 (1.4)	48 (33.8)
Diarrhea	44 (31.0)	3 (2.1)	47 (33.1)
Abdominal pain	29 (20.4)	13 (9.2)	42 (29.6)
Muscle spasms	42 (29.6)	0	42 (29.6)
Lipase increased	14 (9.9)	25 (17.6)	39 (27.5)
Weight decreased	39 (27.5)	0	39 (27.5)
Vomiting	37 (26.1)	1 (0.7)	38 (26.8)
Headache	36 (25.4)	1 (0.7)	37 (26.1)
Arthralgia	32 (22.5)	0	32 (22.5)
Dry skin	32 (22.5)	0	32 (22.5)
Hypertension	24 (16.9)	8 (5.6)	32 (22.5)
Anemia	19 (13.4)	10 (7.0)	29 (20.4)
Back pain	27 (19.0)	2 (1.4)	29 (20.4)
Dyspnea	25 (17.6)	3 (2.1)	28 (19.7)
Cough	25 (17.6)	0	25 (17.6)
Dizziness	25 (17.6)	0	25 (17.6)
Hypophosphatemia	17 (12.0)	7 (4.9)	24 (16.9)
Rash	23 (16.2)	0	23 (16.2)
Seborrheic keratosis	23 (16.2)	0	23 (16.2)
Actinic keratosis	22 (15.5)	0	22 (15.5)

Źródło: publikacja *Janku 2020a*

^a u chorych mogło wystąpić >1 TEAE

^b łysienie zgłoszono u 88 chorych, z łączną liczbą 108 przypadków łysienia, w tym 72 łagodnych i 36 umiarkowanych. Zgodnie z *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events wersja 4.03*, łysienie jest oceniane tylko w stopniu 1. lub 2.

^c PPES stopnia 3. odnotowano u 1 (0,7%) ze 142 chorych

Rysunek 30.

TEAE występujące u >15% wszystkich chorych i odpowiadające im TEAE stopnia 3./4.

Preferred Term	Grade	Twice-Daily Doses						Once-Daily Doses		All Patients (N = 258)	
		20 mg (n = 4)	30 mg (n = 4)	50 mg (n = 11)	100 mg (n = 12)	150 mg (n = 8)	200 mg (n = 7)	100 mg (n = 6)	150 mg (n = 200)		250 mg (n = 6)
Any TEAE	All	3 (75)	4 (100)	11 (100)	12 (100)	8 (100)	7 (100)	6 (100)	200 (100)	6 (100)	257 (99.6)
	3 and 4	2 (50.0)	2 (50.0)	8 (72.7)	9 (75.0)	4 (50.0)	3 (42.9)	4 (66.7)	136 (68.0)	5 (83.3)	173 (67.1)
Fatigue	All	2 (50)	4 (100)	7 (63.6)	7 (58.3)	5 (62.5)	4 (57.1)	3 (50.0)	96 (48.0)	4 (66.7)	132 (51.2)
	3 and 4	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (14.3)	0	4 (2.0)	0	6 (2.3)
Alopecia	All	0	2 (50.0)	2 (18.2)	5 (41.7)	4 (50.0)	3 (42.9)	2 (33.3)	104 (52.0)	3 (50.0)	125 (48.4)
	3 and 4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Nausea	All	0	2 (50.0)	3 (27.3)	6 (50.0)	2 (25.0)	3 (42.9)	0	76 (38.0)	2 (33.3)	94 (36.4)
	3 and 4	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	2 (0.8)
Myalgia	All	0	1 (25.0)	2 (18.2)	4 (33.3)	4 (50.0)	0	1 (16.7)	76 (38.0)	3 (50.0)	91 (35.3)
	3 and 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Constipation	All	0	2 (50.0)	3 (27.3)	4 (33.3)	2 (25.0)	1 (14.3)	1 (16.7)	69 (34.5)	2 (33.3)	84 (32.6)
	3 and 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decreased appetite	All	0	2 (50.0)	6 (54.5)	3 (25.0)	3 (37.5)	4 (57.1)	1 (16.7)	59 (29.5)	3 (50.0)	81 (31.4)
	3 and 4	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	2 (1.0)	0	3 (1.2)
PPES	All	0	0	0	3 (25.0)	4 (50.0)	3 (42.9)	0	67 (33.5)	3 (50.0)	80 (31.0)
	3 and 4	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Diarrhea	All	1 (25.0)	2 (50.0)	4 (36.4)	2 (16.7)	3 (37.5)	3 (42.9)	0	58 (29.0)	1 (16.7)	74 (28.7)
	3 and 4	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	3 (1.5)	0	4 (1.6)
Lipase increased	All	2 (50.0)	1 (25.0)	3 (27.3)	6 (50.0)	1 (12.5)	1 (14.3)	1 (16.7)	53 (26.5)	3 (50.0)	71 (27.5)
	3 and 4	1 (25.0)	0	0	5 (41.7)	1 (12.5)	1 (14.3)	1 (16.7)	33 (16.5)	3 (50.0)	45 (17.4)
Weight decreased	All	0	1 (25.0)	3 (27.3)	1 (8.3)	4 (50.0)	5 (71.4)	1 (16.7)	48 (24.0)	2 (33.3)	65 (25.2)
	3 and 4	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Vomiting	All	0	0	3 (27.3)	5 (41.7)	2 (25.0)	0	1 (16.7)	50 (25.0)	1 (16.7)	62 (24.0)
	3 and 4	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (0.5)	0	2 (0.8)
Abdominal pain	All	1 (25.0)	2 (50.0)	2 (18.2)	2 (16.7)	2 (25.0)	2 (28.6)	1 (16.7)	47 (23.5)	2 (33.3)	61 (23.6)
	3 and 4	0	0	0	1 (8.3)	1 (12.5)	0	0	14 (7.0)	1 (16.7)	17 (6.6)
Muscle spasms	All	0	0	1 (9.1)	3 (25.0)	2 (25.0)	3 (42.9)	0	49 (24.5)	0	58 (22.5)
	3 and 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Headache	All	0	1 (25.0)	1 (9.1)	1 (8.3)	3 (37.5)	0	1 (16.7)	47 (23.5)	0	54 (20.9)
	3 and 4	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (0.5)	0	2 (0.8)
Anemia	All	0	3 (75.0)	3 (27.3)	4 (33.3)	3 (37.5)	0	1 (16.7)	38 (19.0)	1 (16.7)	53 (20.5)
	3 and 4	0	1 (25.0)	2 (18.2)	3 (25.0)	2 (25.0)	0	1 (16.7)	14 (7.0)	1 (16.7)	24 (9.3)
Dyspnea	All	0	4 (100)	4 (36.4)	4 (33.3)	1 (12.5)	2 (28.6)	1 (16.7)	35 (17.5)	1 (16.7)	52 (20.2)
	3 and 4	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	5 (2.5)	0	6 (2.3)
Hypertension	All	1 (25.0)	0	1 (9.1)	3 (25.0)	2 (25.0)	3 (42.9)	1 (16.7)	36 (18.0)	1 (16.7)	48 (18.6)
	3 and 4	1 (25.0)	0	1 (9.1)	2 (16.7)	1 (12.5)	1 (14.3)	1 (16.7)	10 (5.0)	1 (16.7)	18 (7.0)
Arthralgia	All	0	1 (25.0)	0	2 (16.7)	4 (50.0)	0	2 (33.3)	37 (18.5)	1 (16.7)	47 (18.2)
	3 and 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cough	All	0	0	2 (18.2)	4 (33.3)	2 (25.0)	3 (42.9)	0	29 (14.5)	2 (33.3)	42 (16.3)
	3 and 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dry skin	All	0	0	3 (27.3)	3 (25.0)	1 (12.5)	0	0	34 (17.0)	1 (16.7)	42 (16.3)
	3 and 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dizziness	All	0	3 (75.0)	2 (18.2)	2 (16.7)	0	1 (14.3)	0	29 (14.5)	2 (33.3)	39 (15.1)
	3 and 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Źródło: publikacja Janku 2020a

Zieloną klamerką zaznaczono TEAE dla dawkowania RIP będącego przedmiotem analizy

13.5. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – porównanie bezpośrednie

Tabela 47.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wynik w baizie The Cochrane Library [All text]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1	(ripretinib OR qinlock OR "dcc 2618" OR dcc2618 OR "dcc-2618")	130	43 [^]	245 ^{^^}
#2	(random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparated OR comparatively OR study OR studies OR cohort OR cohorts OR retrospective OR retrospectived OR retrospectives OR retrospectively OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trail OR trials OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis")	20 319 554	n/d	21 498 216 ^{^^^}
#3	#1 AND #2	93	n/d	176
#4	#3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	n/d	100

[^]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL: 43, Cochrane Reviews: 0, Cochrane Protocols: 0

^{^^}dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^{^^^}dodatkowo zastosowano deskryptor it

Data wyszukiwania: 28.02.2024 r.

13.6. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 48.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Qinlock	10
	ripretynib	2
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(Qinlock OR ripretynib)	1
WHO UMC (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	(Qinlock OR ripretynib)	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Qinlock	14
	ripretynib	17
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(Qinlock OR ripretynib)	15
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(Qinlock OR ripretynib)	3
URPLWMPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Qinlock	0
	ripretynib	

*zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 28.02.2024 r.

13.7. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 49.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Chen 2024	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: Niska	Bazy Pubmed, Embase, ClinicalTrials.gov. Data przeszukania baz: 31.08.2021 r.	Ocena wpływu stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego na ryzyko sercowo- naczyniowe.	<p>Do przeglądu włączono 69 badań, w których uczestniczyło 30 180 chorych, w tym 41 badań RCT fazy III (włączono 1 badanie dla RIP w populacji docelowej: badanie <i>INVICTUS</i>).</p> <p>Inhibitory kinazy tyrozynowej o większej sile działania i mniejszej selektywności mogą zwiększać ryzyko wystąpienia MACE, niewydolności serca i choroby zakrzepowo-zatorowej.</p> <p>Najwyższe ryzyko wystąpienia MACE było związane ze stosowaniem tiwozanibu (OR: 3,34), lenwatynibu (OR: 3,26) i aksytynibu (OR: 2,04), a następnie pazopanibu (OR: 1,79), sorafenibu (OR: 1,77) i sunitynibu (OR: 1,66).</p> <p>Ryzyko niewydolności serca znacznie wzrosło w przypadku stosowania mniej selektywnego sorafenibu (OR: 3,53), pazopanibu (OR: 3,10) i sunitynibu (OR: 2,65). Ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej istotnie wzrosło w przypadku stosowania nieselektywnego lenwatynibu (OR: 3,12), sorafenibu (OR: 1,54) i sunitynibu (OR: 1,53).</p> <p>Najwyższe prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych zaobserwowano w przypadku tiwozanibu o dużej sile działania i wysokiej selektywności oraz sunitynibu o małej sile działania i niskiej selektywności.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Hu 2023	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: Bardzo niska	Bazy Pubmed, Embase, Scopus, Google Scholars, Cochrane Library; Data przeszukania baz: luty 2023 r.	Ocena skuteczności leczenia zaawansowanych GIST po niepowodzeniu leczenia imatynibem.	<p>Do przeglądu włączono 7 badań, w których uczestniczyło 1 249 chorych (<u>włączono badanie dla RIP w populacji docelowej: badanie INVICTUS oraz publikację Bauer 2022</u>).</p> <p>Analizowane substancje czynne są w stanie zapewnić wyższą skuteczność kliniczną, z lepszym wskaźnikiem PFS i OS w określonych punktach czasowych, a także bezwzględnymi wartościami PFS i OS w zaawansowanym GIST. Ripretynib może być optymalną rekomendacją jako terapia po pierwszej linii leczenia zaawansowanego GIST po niepowodzeniu leczenia imatynibem</p> <p>Ripretynib wykazał istotną poprawę PFS od 2. do 12. miesiąca w porównaniu z PLC, podczas gdy praktycznie nie było dowodów na to, że pozostałe substancje czynne przyniosły znaczące korzyści w 12. miesiącu.</p> <p>Stosowanie analizowanych leków jako II linii zmniejszyło ryzyko progresji choroby lub zgonu o 65% (HR = 0,35, 95% CI: 0,26; 0,47) w porównaniu z PLC.</p> <p>Ripretynib i sunitynib zaczęły działać wcześniej i wykazywały bardziej spójną poprawę OS niż masytinib i pimitespi, natomiast porównania parami nie wykazały istotnych różnic w przypadku tych czterech substancji czynnych pod względem poprawy wskaźnika OS.</p> <p>Leki te stosowane w II linii leczenia po niepowodzeniu imatynibu zmniejszyły ryzyko zgonu o 39% (HR = 0,61; 95% CI: 0,44–0,83) w porównaniu z PLC.</p>
Van de Wal 2022	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB	Bazy Medline, Embase, PsyNFO, Web of Science, Cochrane Library;	Ocena jakości życia i występowania działań niepożądanych u chorych z GIST	Do przeglądu włączono 104 badania, w tym 13 badań dot. oceny HRQoL i 96 badań dot. oceny bezpieczeństwa (<u>włączono 1 badanie dla RIP w populacji docelowej: badanie INVICTUS</u>).

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	Skala AMSTAR 2: Bardzo niska	Data przeszukania baz: 21.12.2020 r.	leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej	U większości chorych leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej wystąpiły działania niepożądane, jednak nie wydaje się, aby miało to wpływ na ogólną ocenę HRQoL podczas leczenia. W codziennej praktyce to działania niepożądane pogarszają HRQoL chorych, co powoduje konieczność dostosowania leczenia dla chorego. Sugeruje to, że zgłaszane działanie niepożądane zostały niedoszacowane przez lekarzy lub miary stosowane do oceny HRQoL nie uwzględniają wszystkich istotnych kwestii, które determinują HRQoL u chorych z GIST. HRQoL u chorych leczonych RIP pozostawała stabilna.
<i>Xiao 2022</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: Bardzo niska	Bazy Pubmed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, ClinicalTrials; Data przeszukania baz: październik 2022 r.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych u chorych z GIST po niepowodzeniu leczenia imatinibem i inhibitorami kinazy tyrozynowej.	Do metaanalizy włączono 7 badań, w których uczestniczyło 1 300 chorych (<u>włączono 1 badanie dla RIP w populacji docelowej: badanie INVICTUS</u>). Ripretynib zajmował pierwsze miejsca pod względem PFS, OS i wskaźnika kontroli choroby (SUCRA: odpowiednio 83,1%, 82,5% i 86,5%), podczas gdy nilotinib i pimitespiib wykazały lepszą tolerancję (SUCRA: odpowiednio 64,9% i 63,8%). Regorafenib wydaje się bardziej niezawodny w stosowaniu klinicznym, a ripretynib wykazuje dobrą skuteczność w terapii > trzeciej linii. Precyzyjna terapia celowana jest kluczowym kierunkiem przyszłego leczenia GIST i oczekuje się większej liczby wysokiej jakości badań nad nowymi lekami.
<i>Xiong 2022</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: Bardzo niska	Bazy Pubmed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, ClinicalTrials; Data przeszukania baz: październik 2022 r.	Ocena częstości występowania nerkowych zdarzeń niepożądanych u chorych z nowotworami leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej.	Do przeglądu włączono 34 badania RCT (<u>włączono 1 badanie dla RIP w populacji docelowej: badanie INVICTUS</u>). Inhibitory kinazy tyrozynowej wykazują różne profile toksyczności nerkowej ze względu na różnice w ukierunkowaniu i mechanizmie działania.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				Częstość występowania i nasilenie zaburzeń czynności nerek różniły się znacznie w zależności od leku i badania. Podwyższony poziom kreatyniny i białka były najczęstszymi zdarzeniami nefrotoksycznymi, podczas gdy krwimocz występował stosunkowo rzadko. Spośród inhibitorów kinazy tyrozynowej, stosowanie nintedanibu i ripretynibu wiązało się z najniższym ryzykiem wystąpienia zaburzeń czynności nerek.
Zhang 2021	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: Bardzo niska	Bazy Pubmed, Embase, Cochrane; Data przeszukania baz: czerwiec 2020 r.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych u chorych z zaawansowanym GIST po niepowodzeniu leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej.	Do przeglądu włączono 8 badań RCT, w których uczestniczyło 2 351 chorych (<u>włączono 1 badanie dla RIP w populacji docelowej: badanie INVICTUS</u>). Ripretynib charakteryzuje się najkorzystniejszą relacją pomiędzy skutecznością i tolerancją wśród różnych schematów leczenia GIST. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych podczas stosowania RIP i masitinibu była najmniejsza.

Źródło: opracowanie własne

13.8. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 50.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja					
		<i>Chen 2024</i>	<i>Hu 2023</i>	<i>Van de Wal 2022</i>	<i>Xiao 2022</i>	<i>Xiong 2022</i>	<i>Zhang 2021</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	Nie można odpowiedzieć

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja					
		<i>Chen 2024</i>	<i>Hu 2023</i>	<i>Van de Wal 2022</i>	<i>Xiao 2022</i>	<i>Xiong 2022</i>	<i>Zhang 2021</i>
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	TAK	n/d	TAK	TAK	TAK
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	TAK	n/d	TAK	TAK	TAK

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja					
		Chen 2024	Hu 2023	Van de Wal 2022	Xiao 2022	Xiong 2022	Zhang 2021
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	NIE	Częściowo tak	TAK	TAK	NIE
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	TAK	TAK	n/d	TAK	NIE	TAK
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	Częściowo tak	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej); przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

13.9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

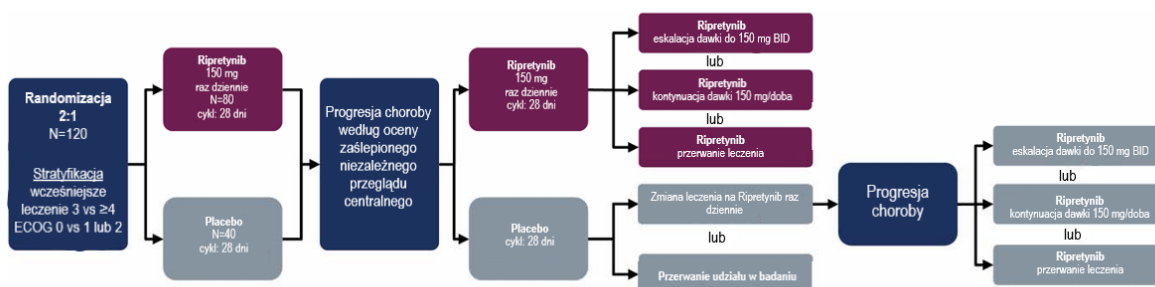
13.9.1. Badanie *INVICTUS*

INVICTUS (publikacja główna *Blay 2020* oraz dodatkowe dane przedstawione w abstrakcie konferencyjnym *Bauer 2021*, publikacji *Bauer 2021a*, abstrakcie konferencyjnym *Becker 2022*, abstrakcie konferencyjnym *Heinrich 2020*, publikacji *Schöffski 2022*, abstrakcie konferencyjnym *von Mehren 2021*, w dokumencie *EMA EPAR 2021* i [redacted])

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, fazy III, z trwającym przedłużeniem badania

Poniżej przedstawiono schemat badania:



Źródło: opracowanie własne na podstawie *Blay 2020*

* podczas badania chorzy stosowali równoległe najlepsze leczenie wspomagające (BSC)

Numer identyfikacyjny: *NCT03353753*;

Opis metody randomizacji: tak, chorych randomizowano w stosunku 2:1 do grup ripretynibu (RIP) + najlepsze leczenie wspomagające (BSC) lub placebo (PLC) + BSC. Randomizację przeprowadzono za pomocą systemu komputerowego (wygenerowanie sekwencji przydziału interwencji) i systemu technologii interaktywnej odpowiedzi (ukrycie sekwencji przydziału interwencji). Zastosowano randomizację blokową (ang. *random permuted blocks*). Zastosowano bloki wielkości 6. Randomizację stratyfikowano w zależności od wcześniejszych linii leczenia (3 w porównaniu z ≥ 4) oraz stanu sprawności ogólnej ocenianego według kryteriów ECOG (0 w porównaniu z 1 lub 2);

Zaślepienie: podwójne;

Opis metody zaślepienia: tabletki PLC były wizualnie dopasowane do tabletek RIP. Chorzy, badacze, personel badawczy i zespół badawczy sponsora byli zaślepieni na przydział leczenia do czasu, gdy zaślepiony niezależny przegląd centralny (BICR) potwierdził progresję choroby u chorego, wystąpił niedopuszczalny efekt toksyczny lub została wycofana zgoda na udział w badaniu. Dodatkowo niezależny komitet monitorujący dane dokonywał okresowego przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa.

W momencie stwierdzenia progresji choroby na podstawie oceny BICR (zgodnie z definicją mRECIST wersja 1.1), chorzy przestawali być zaślepieni na leczenie i oferowano im możliwość kontynuowania leczenia lub przejścia do otwartego okresu leczenia RIP;

INVICTUS (publikacja główna Blay 2020 oraz dodatkowe dane przedstawione w abstrakcie konferencyjnym Bauer 2021, publikacji Bauer 2021a, abstrakcie konferencyjnym Becker 2022, abstrakcie konferencyjnym Heinrich 2020, publikacji Schöffski 2022, abstrakcie konferencyjnym von Mehren 2021, w dokumencie EMA EPAR 2021 i [redacted])

Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 80 (62,0%) z 129 zrandomizowanych chorych³¹, w tym:

w okresie podwójnie zaślepionym utracono łącznie 30 (23,3%) chorych:

- z grupy RIP 150 mg + BSC 17 (20,0%) z 85 chorych: 4 (4,7%) chorych z powodu klinicznej progresji choroby, po 3 (3,5%) chorych z powodu progresji choroby wg oceny badacza, zdarzeń niepożądanych oraz zgonu, 2 (2,4%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 1 (1,2%) chorym z powodu decyzji lekarza oraz progresji choroby wg oceny BICR;
- z grupy PLC + BSC 13 (29,5%) z 44 chorych³²: 4 (9,1%) chorych z powodu zgonu, 3 (6,8%) chorych z powodu klinicznej progresji choroby, po 2 (4,5%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych oraz progresji choroby wg oceny BICR, po 1 (2,3%) chorym z powodu decyzji lekarza oraz wycofania zgody na udział w badaniu;

w okresie otwartym utracono łącznie 50 (38,8%) chorych:

- z grupy RIP 32 (76,2%) z 42 chorych;
- z grupy PLC→RIP 18 (62,1%) z 29 chorych;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak, do wszystkich analiz skuteczności wykorzystano populację ITT, definiowaną jako wszyscy chorzy, którzy wyrazili świadomą zgodę i zostali poddani randomizacji.

Populację bezpieczeństwa zdefiniowano jako wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Deciphera Pharmaceuticals;

Liczba ośrodków: 29 (12 krajów, w tym: Hiszpania, Francja, Wielka Brytania, Niemcy, Polska, Holandia, Belgia, Włochy, Stany Zjednoczone, Kanada, Australia i Singapur);

Okres obserwacji: dla daty odcięcia danych 31.05.2019 r., mediana (IQR) czasu obserwacji w okresie podwójnie zaślepionym wynosiła 6,3 mies. (3,2; 8,2) dla grupy RIP i 1,6 mies. (1,1; 2,7) dla grupy PLC. Dodatkowo przedstawiono dane z *ab. konf. Bauer 2021* dla DCO: 09.03.2020 r. oraz z *ab. konf. von Mehren 2021* dla DCO: styczeń 2021 r. [redacted] Dane dla TUDD przedstawiono z *ab. konf. Becker 2022*. Uwzględniono także dane dla dłuższego okresu obserwacji (DCO: 10.08.2020 r.) z dokumentu *EMA EPAR 2021 i ChPL Qinlock®*.

Analiza statystyczna: poziom istotności: $p=0,05$. Zastosowano testowanie hierarchiczne w kolejności: PFS, ORR, OS i jakość życia określona na podstawie zmian wyniku w cyklu 2. w dniu 1. względem wartości początkowej w podskali funkcjonowania fizycznego i funkcjonowania w roli EORTC-QLQ-C30 (poziom istotności: $p=0,025$). Pozostałe punkty końcowe nie włączono do hierarchii.

Analiza profilu bezpieczeństwa została przeprowadzona jako analiza opisowa.

Szczegółowe informacje dotyczące analizy statystycznej przedstawiono w rozdziale 3.9.1

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia³³:

- wiek ≥ 18 r.ż.;

³¹ przedstawiono dane zgłoszone dla dnia odcięcia danych (ang. *cut-off date*): 31.05.2019 r. dla pierwotnej daty zakończenia badania

³² 1 chory nie otrzymał przypisanego leczenia

³³ kryteria opisano szczegółowo w protokole do badania

INVICTUS (publikacja główna Blay 2020 oraz dodatkowe dane przedstawione w abstrakcie konferencyjnym Bauer 2021, publikacji Bauer 2021a, abstrakcie konferencyjnym Becker 2022, abstrakcie konferencyjnym Heinrich 2020, publikacji Schöffski 2022, abstrakcie konferencyjnym von Mehren 2021, w dokumencie EMA EPAR 2021 i [redacted])

[redacted] rozpoznanie raka podścieliskowego przewodu pokarmowego z co najmniej jedną mierzalną zmianą zgodnie z kryteriami mRECIST 1.1³⁴ [redacted]

- progresywnie rosnący nowy guz nowotworowy w obrębie wcześniej istniejącej masy guza, aby zostać uznany za jednoznaczny dowód progresji zgodnie z kryteriami mRECIST 1.1 musiał spełniać następujące kryteria:
 - zmiana nie mniejsza niż 2 cm;
 - nowa aktywna zmiana nowotworowa podścieliska przewodu pokarmowego (np. wykazująca wzmocnienie kontrastowe lub inne kryteria wykluczające artefakt) lub
 - zmiana powiększająca się w co najmniej 2 kolejnych badaniach obrazowych;
- dostępna archiwalna próbka tkanki guza (jeśli po pobraniu próbki nie zastosowano terapii przeciwnowotworowej, w przeciwnym razie przed podaniem pierwszej dawki badanego leku wymagane było pobranie nowej próbki tkanki guza);
- wynik w skali oceny funkcjonowania ECOG 0-2 [redacted]
- zadowalająca czynność narządów i rezerwa szpiku kostnego zgodnie z następującymi ocenami laboratoryjnymi przeprowadzonymi podczas badań przesiewowych:
 - bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1000/\mu\text{l}$;
 - hemoglobina ≥ 8 g/dl;
 - liczba płytek krwi $\geq 75\ 000/\mu\text{l}$;
 - bilirubina całkowita $\leq 1,5$ x górna granica normy (GGN);
 - transaminaza asparaginianowa i transaminaza alaninowa ≤ 3 x ULN (≤ 5 x ULN w przypadku obecności przerzutów do wątroby);
 - kreatynina w surowicy $\leq 1,5$ x ULN lub klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min na podstawie zbiórki moczu lub oceny Cockcrofta Gaulta;
 - czas protrombinowy (PT), międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) i czas częściowej tromboplastyny $\leq 1,5$ x GGN. Chorzy stosujący stabilny, podtrzymujący schemat leczenia przeciwzakrzepowego przez co najmniej 30 dni przed podaniem badanego leku mogą mieć pomiary PT/INR $> 1,5$ x ULN, jeśli w opinii badacza pacjent nadaje się do badania. Odpowiednie uzasadnienie musi zostać dostarczone Sponsorowi przed randomizacją.
- progresja po zastosowaniu co najmniej imatynibu, sunitynibu i regorafenibu lub udokumentowana nietolerancja któregośkolwiek z tych leków pomimo modyfikacji dawki (progresja lub nietolerancja zostały określone przez badacza);
- nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego typu dzikiego (brak mutacji) oraz z mutacjami *KIT* i *PDGFRA*³⁵;

³⁴ modyfikacje obejmowały następujące zmiany: węzły chłonne nie były wybierane jako zmiany docelowe, powiększone węzły chłonne były monitorowane jako zmiany niedocelowe, zmiany kostne nie były wybierane jako zmiany docelowe, a pozytonowa tomografia emisyjna nie była akceptowana do oceny radiologicznej

³⁵ kryterium zostało dodane do predefiniowanych kryteriów włączenia po rozpoczęciu badania

INVICTUS (publikacja główna Blay 2020 oraz dodatkowe dane przedstawione w abstrakcie konferencyjnym Bauer 2021, publikacji Bauer 2021a, abstrakcie konferencyjnym Becker 2022, abstrakcie konferencyjnym Heinrich 2020, publikacji Schöffski 2022, abstrakcie konferencyjnym von Mehren 2021, w dokumencie EMA EPAR 2021 i [redacted])

- wcześniejsze leczenie RIP;
- nowotwór złośliwy istniejący lub w wywiadzie, którego naturalny przebieg lub leczenie mogą potencjalnie wpływać na ocenę bezpieczeństwa lub skuteczności RIP. Chorzy otrzymujący uzupełniające leczenie przeciwnowotworowe nie kwalifikują się, jeśli stosowane leki wykazują potencjalną aktywność przeciwko GIST lub są wykluczone w protokole;
- ;

Dane demograficzne

INVICTUS (publikacja główna Blay 2020 oraz dodatkowe dane przedstawione w abstrakcie konferencyjnym Bauer 2021, publikacji Bauer 2021a, abstrakcie konferencyjnym Becker 2022, abstrakcie konferencyjnym Heinrich 2020, publikacji Schöffski 2022, abstrakcie konferencyjnym von Mehren 2021, w dokumencie EMA EPAR 2021 i [redacted])		
Parametr	Grupa badana RIP 150 mg + BSC	Grupa kontrolna PLC + BSC
Liczba chorych	85	44
Mężczyźni, n (%)	47 (55,3)	26 (59,1)
Wiek, mediana (IQR) [lata]	59 (29; 82)	65 (33; 83)
Grupa wiekowa, n (%)	18–64 lat	57 (67,1)
	65–74 lat	20 (23,5)
	≥75 lat	8 (9,4)
Rasa, n (%)	Biała	64 (75,3)
	Inna niż biała	13 (15,3)
	Brak danych	8 (9,4)
Region, n (%)	USA	40 (47,1)
	Inny niż USA	45 (52,9)
Liczba wcześniejszych terapii, n (%)	3.	54 (63,5)
	Między 4. a 7.	31 (36,5)
Wynik w skali ECOG, n (%)	0.	37 (43,5)
	1. lub 2.	48 (56,5)
Pierwotne miejsce guza, n (%)	Żołądek	40 (47,1)
	Jelito czcze lub kręte	20 (23,5)
	Krezka lub sieć	6 (7,1)
	Inne	7 (8,2)
	Dwunastnica	2 (2,4)
	Okreźnica lub odbytnica	9 (10,6)
	Nieznane	1 (1,2)
Suma najdłuższych średnic zmian docelowych na podstawie niezależnej oceny, mediana (zakres) [mm]		123 (28; 495)
Mutacja pierwotna (centralne badanie tkanki nowotworowej), n (%)	KIT ekson 9	14 (16,5)
	KIT ekson 11	47 (55,3)
	Inna KIT	2 (2,4)
	PDGFRA	3 (3,5)
	KIT i PDGFRA typu dzikiego	7 (8,2)
	Dane niedostępne* lub niewykonane testowanie**	12 (14,1)
INTERWENCJA		

INVICTUS (publikacja główna Blay 2020 oraz dodatkowe dane przedstawione w abstrakcie konferencyjnym Bauer 2021, publikacji Bauer 2021a, abstrakcie konferencyjnym Becker 2022, abstrakcie konferencyjnym Heinrich 2020, publikacji Schöffski 2022, abstrakcie konferencyjnym von Mehren 2021, w dokumencie EMA EPAR 2021 i [redacted])

Chorzy otrzymywali przypisane im leczenie do czasu wystąpienia progresji choroby, wystąpienia niedopuszczalnych działań toksycznych lub wycofania zgody na udział w badaniu.

Interwencja badana: RIP p.o. w dawce 150 mg raz na dobę, w 28-dniowych cyklach.

W momencie progresji choroby chorzy otrzymujący RIP mogli zwiększyć dawkę do RIP 150 mg dwa razy na dobę, kontynuować leczenie RIP 150 mg raz na dobę (jeśli wykazano korzyści kliniczne), lub przerwać leczenie RIP.

Przerwy lub modyfikacje dawki badanego leku były dozwolone według uznania badacza. W okresie podwójnie zaślepionym po pierwszej redukcji, dawka wynosiła 100 mg raz na dobę, a po drugiej redukcji 50 mg raz na dobę. Chorzy wymagający zmniejszenia dawki do <50 mg raz dziennie przegrali udział w badaniu.

Leczenie wspomagające: BSC. Chorzy mogli otrzymywać leki łagodzące objawy (np. leki przeciwbólowe, przeczyszczające, przeciwwymiotne). Leki zwiększające pH żołądka (np. leki zobojętniające), z wyjątkiem inhibitorów pompy protonowej, mogły być przyjmowane pod warunkiem, że nie były podawane 2 godziny przed lub po podaniu badanego leku;

Interwencja kontrolna: PLC p.o. raz na dobę, w 28 dniowych cyklach.

W momencie progresji choroby chorzy otrzymujący PLC mogli zacząć przyjmować RIP 150 mg raz na dobę lub przerwać udział w badaniu. Chorzy, którzy przeszli na RIP z PLC i u których wystąpiła dalsza progresja choroby (określona na podstawie oceny badacza), mogli zwiększyć dawkę do RIP 150 mg dwa razy na dobę, kontynuować leczenie RIP 150 mg raz na dobę (jeśli wykazano korzyści kliniczne), lub przerwać stosowanie badanej terapii.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- przeżycie wolne od progresji choroby na podstawie oceny przez zaślepiony niezależny przegląd centralny (BICR);
 - czas do progresji choroby na podstawie niezależnego przeglądu radiologicznego;
- odpowiedź na leczenie:
 - całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie
 - czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi;
- przeżycie całkowite;
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

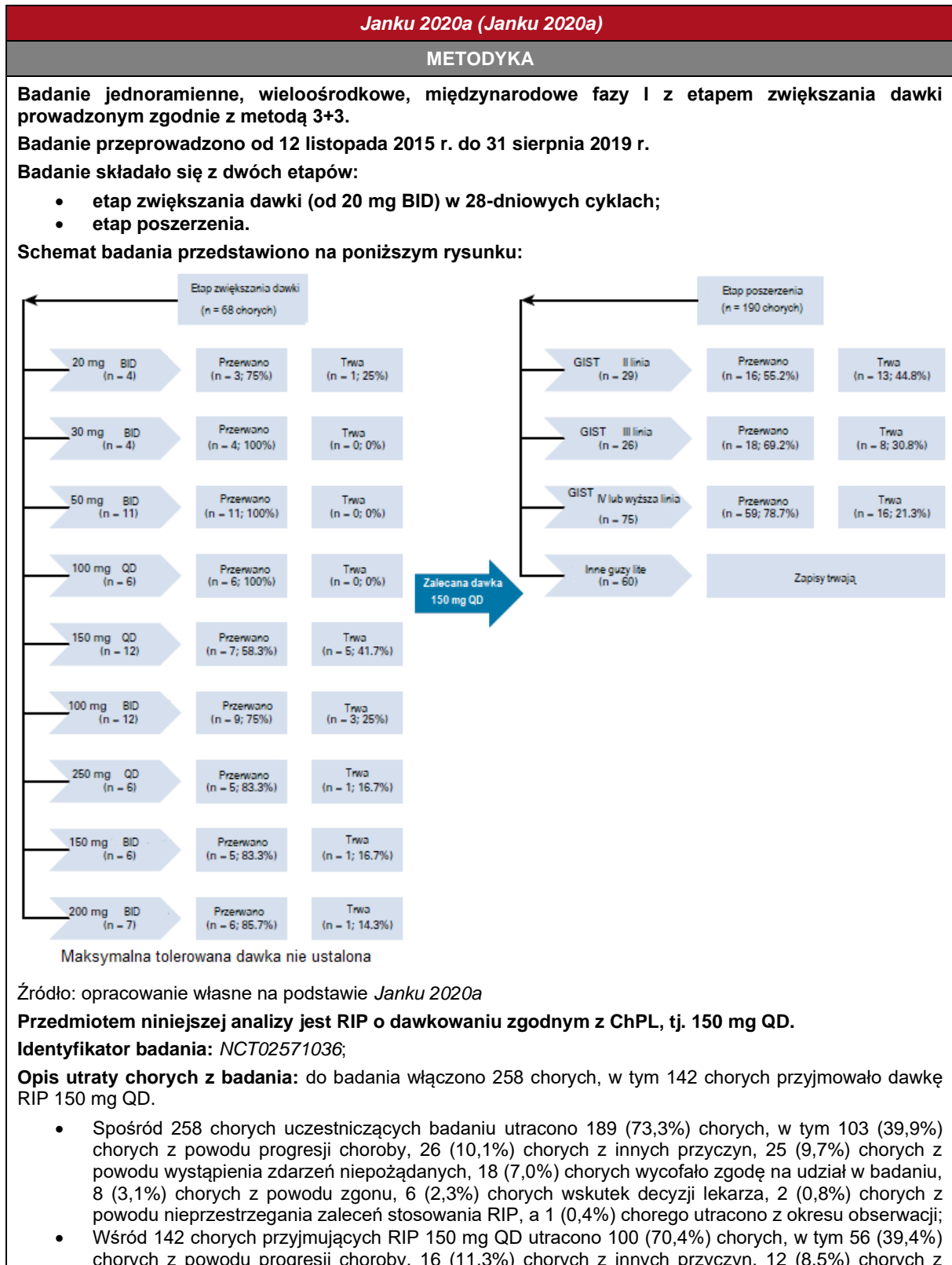
Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:

- nie ekstrahowano danych przedstawionych na wykresie S2 (suplement publikacji) dotyczących założeń proporcjonalnego hazardu dla PFS;
- z dokumentu *EMA EPAR 2021* nie ekstrahowano z Tabeli 19. danych dotyczących chorych ocenianych oraz danych dotyczących przedziałów ćwiartkowych dla PFS;
- pozostałe punkty końcowe wskazane w protokole badania dla których nie odnaleziono wyników w publikacjach włączonych do analizy lub punkty końcowe wskazane w protokole badania niespełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy.

* tkanka guza analizowana pod kątem mutacji wyjściowych, ale analiza nie powiodła się

** biopsja wykonana zgodnie z protokołem, ale nie otrzymano próbki do analizy

13.9.2. Badanie Janku 2020a



Janku 2020a (Janku 2020a)
<p>powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 9 (6,3%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 5 (3,5%) chorych z powodu zgonu oraz 2 (1,4%) chorych wskutek decyzji lekarza. Wśród tych chorych utracono następujące liczby chorych w podgrupach zdefiniowanych wg linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ W II linii leczenia utracono 17 (54,8%) z 31 chorych, w tym 12 (38,7%) chorych z powodu progresji choroby, po 2 (6,5%) chorych z powodu zgonu i innych przyczyn, oraz 1 (3,2%) chorego z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego; ○ W III linii leczenia utracono 19 (67,9%) z 28 chorych, w tym 14 (50,0%) z powodu progresji choroby, 2 (7,1%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz po 1 (3,6%) chorym wskutek decyzji lekarza, wycofania zgody na udział w badaniu lub z innych przyczyn; ○ W ≥IV linii leczenia utracono 64 (77,1%) z 83 chorych, w tym 30 (36,1%) chorych z powodu progresji choroby, 13 (15,7%) chorych z innych przyczyn, 9 (10,8%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 8 (9,6%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (3,6%) chorych z powodu zgonu oraz 1 (1,2%) chorego wskutek decyzji lekarza. <p>Skala NICE: 7/8. Nie zidentyfikowano informacji, że chorzy byli rekrutowani kolejno;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, populacja ITT była zdefiniowana jako chorzy z populacji przeznaczonej do analizy bezpieczeństwa, którzy otrzymali więcej niż jedną dawkę RIP³⁶.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa została wykonana wśród chorych, którzy otrzymali RIP w jakiegokolwiek dawce;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Sponsor: Deciphera Pharmaceuticals, LLC oraz dział ds. przeglądu zasług weteranów (ang. <i>Department of Veterans Affairs Merit Review</i>, dotacja nr I01 BX000338 [M.C.H.]);</p> <p>Liczba ośrodków: ok. 30 (Stany Zjednoczone, Kanada, Niemcy, Włochy, Holandia, Wielka Brytania)³⁷;</p> <p>Okres obserwacji: mediana (zakres) okresu obserwacji wyniosła 6,2 (0,1; 45,6) miesięcy.</p> <p>Obrazowanie guza wykonywano podczas badań przesiewowych, po cyklach 2., 4. i 6., a następnie co trzy cykle oraz podczas ostatniej wizyty w ramach badania;</p> <p>Analiza statystyczna: ORR podsumowano za pomocą dwustronnych dwumianowych 95% CI. PFS i czas trwania odpowiedzi podsumowano za pomocą metody Kaplana-Meiera. Czas odpowiedzi podsumowano opisowo dla chorych, u których wystąpiła odpowiedź;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>
POPULACJA ³⁸
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥18 r.ż.; • histologicznie potwierdzone rozpoznanie GIST z mutacją <i>KIT</i> bądź <i>PDGFRA</i> i progresja choroby lub nietolerancja ≥1 linii przeciwnowotworowej terapii ogólnoustrojowej lub inne nowotwory złośliwe z amplifikacjami i/lub mutacjami w <i>KIT</i> bądź <i>PDGFRA</i> lub innymi mutacjami wrażliwymi na RIP (np. <i>PDGFRB</i>, <i>TIE2</i> lub <i>VEGFR2</i>); • wynik ≤2 w skali ECOG; • odpowiednia czynność narządów; • odpowiednia rezerwa szpiku kostnego; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mutacje <i>KIT</i> lub <i>PDGFRA</i> typu dzikiego.
Dane demograficzne

³⁶ Zgodnie z publikacją *Janku 2020a*. Zgodnie z protokołem analiza miała zostać przeprowadzona w populacji PP (ang. *per protocol*), czyli w populacji włączonej do analizy bezpieczeństwa z przynajmniej jednym pomiarem wykonanym po rozpoczęciu badania

³⁷ Zgodnie z informacją dostępną w protokole badania

³⁸ Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia są dostępne w protokole badania. Kryteria włączenia są przedstawione dla całej populacji, jednak w publikacji *Janku 2020a* są dostępne wyniki dla wnioskowanej, węższej populacji

Janku 2020a (Janku 2020a)						
Parametr		Chorzy niezależnie od stosowanej dawki RIP*	Chorzy stosujący RIP 150 mg QD**	Podgrupa chorych stosujących RIP 150 mg jako II linię terapii**	Podgrupa chorych stosujących RIP 150 mg jako III linię terapii**	Podgrupa chorych stosujących RIP 150 mg jako ≥IV linię terapii**
Liczba chorych		258	142	31	28	83
Mężczyźni, n (%)		158 (61,2)	83 (58,5)	14 (45,2)	17 (60,7)	52 (62,7)
Wiek	Średnia (SD) [lata]	60,0 (12,7)	60,4 (11,4)	59,8 (11,9)	64,0 (8,3)	59,5 (11,9)
	Mediana (zakres) [lata]	61,0 (19; 92)	60,0 (27; 87)	60,0 (32; 80)	63,5 (48; 82)	59,0 (27; 87)
Grupa wiekowa, n (%)	≥18 do <65 r.ż.	162 (62,8)	90 (63,4)	18 (58,1)	15 (53,6)	57 (68,7)
	≥65 r.ż.	96 (37,2)	52 (36,6)	13 (41,9)	13 (46,4)	26 (31,3)
Rasa, n (%)	Rdzeni Indianie amerykańscy lub mieszkańcy Alaski	3 (1,2)	3 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,6)
	Azjaci	15 (5,8)	9 (6,3)	2 (6,5)	1 (3,6)	6 (7,2)
	Rasa czarna lub Afro-amerykanie	20 (7,8)	13 (9,2)	4 (12,9)	2 (7,1)	7 (8,4)
	Biali	206 (79,8)	113 (79,6)	25 (80,6)	25 (89,3)	63 (75,9)
	Inne rasy	14 (5,4)	4 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (4,8)
Wynik w skali ECOG, n (%)	0.	93 (36,0)	67 (47,2)	16 (51,6)	13 (46,4)	38 (45,8)
	1.	152 (58,9)	72 (50,7)	15 (48,4)	15 (53,6)	42 (50,6)
	2.	13 (5,0)	3 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,6)
Mutacja pierwotna w GIST***, n (%)	KIT ekson 11	n/d	103 (72,5)	26 (83,9)	19 (67,9)	58 (69,9)
	KIT ekson 9		26 (18,3)	3 (9,7)	8 (28,6)	15 (18,1)
	KIT – inne eksony		6 (4,2)	0 (0,0)	1 (3,6)	5 (6,0)
	PDGFRA		7 (4,9)	2 (6,5)	0 (0,0)	5 (6,0)
INTERWENCJA						

Janku 2020a (Janku 2020a)

Interwencja badana: badanie służyło ustaleniu maksymalnej tolerowanej dawki RIP oraz dawki RIP rekomendowanej do badania fazy II

- w etapie zwiększania dawki w celu ustalenia maksymalnej tolerowanej dawki chorzy otrzymywali RIP w dawce między 20 mg a 200 mg BID lub między 100 mg a 250 mg QD w powtarzalnych 28-dniowych cyklach do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu;
- w etapie poszerzenia choroby otrzymywali RIP w dawce 150 mg QD, która została wybrana do fazy II badania. Możliwe były redukcje dawki, jednak jeśli wymagano zredukowania dawki RIP do <50 mg lub jeśli zredukowano dawkę i wystąpiła progresja choroby należało przerwać stosowanie interwencji. Po drugim cyklu leczenia chorzy otrzymujący dawkę 150 mg QD, u których wystąpiła progresja choroby, mogli zwiększyć dawkę do 150 mg BID;

Leczenie wspomagające: możliwe było podanie leków łagodzących objawy (np. środków przeciwbólowych, przeczyszczających, przeciwwymiotnych). Możliwe było stosowanie leków zwiększających pH żołądka (poza inhibitorami pomp protonowych) co najmniej 6 godzin (dla antagonistów receptora H2) lub 2 godziny (dla pozostałych środków zobojętniających) przed i po przyjęciu badanego leku.

Interwencja kontrolna: n/d.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- przeżycie wolne od progresji choroby;
- odpowiedź na leczenie;
- profil bezpieczeństwa;
- wyniki dla najlepszej procentowej zmiany w docelowych zmianach u chorych z GIST

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:

- wyniki dla dawki oraz schematu dawkowania innych niż wskazane w *ChPL Qinlock®*;
- wyniki dla chorych z rozpoznaniem GIST, dla innej linii leczenia niż ≥IV linia leczenia;
- wyniki dla profilu farmakokinetycznego.

*w tym chorzy z GIST, glejakiem złośliwym, mastocytozą układową, czerniakiem, mięsakiem tkanek miękkich, innymi guzami litymi i zaburzeniami czynności nerek

**tylko chorzy na GIST

***oceniające na podstawie raportu patologii molekularnej

13.9.3. Badanie UK RWE

UK RWE (Lim 2024)	
METODYKA	
<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe, badanie RWE</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak,</p> <p>Spośród 45 chorych stosujących RIP w dawce 150 mg QD włączonych do badania utracono 40 chorych, w tym 21 (46,7%) chorych z powodu progresji choroby wg kryteriów mRECIST³⁹, 17 (37,8%) z powodu klinicznej progresji choroby⁴⁰ i 2 (4,4%) chorych z powodu toksyczności;</p> <p>Spośród chorych utraconych z I części badania z powodu progresji choroby u 22 (48,9%) chorych zwiększono dawkę RIP do 150 mg BID.</p> <p>Spośród 22 chorych, u których zwiększono dawkę RIP utracono łącznie 18 (81,8%) chorych, w tym 14 (63,6%) chorych z powodu progresji choroby wg mRECIST i 4 (18,2%) chorych z powodu klinicznej progresji choroby.</p> <p>Skala NICE: 6/8 (badanie prowadzone w 1 ośrodku, brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: n/o (badanie jednoramienne obserwacyjne);</p> <p>Sponsor: szpital Royal Marsden (badanie nie było finansowane z zewnętrznego źródła);</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (szpital Royal Marsden, Londyn, Wielka Brytania);</p> <p>Okres obserwacji: chorzy leczeni RIP od stycznia 2020 r. do października 2021 r., data odcięcia danych: 15.01.2023 r. Mediana okresu obserwacji wyniosła 24,2 mies. (95% CI: 19,7; 29,7);</p> <p>Analiza statystyczna: Medianę czasu obserwacji oszacowano za pomocą odwrotnej metody Kaplana–Meiera. Krzywe przeżycia skonstruowano metodą Kaplana–Meiera, a do oceny wartości prognostycznej wyjściowych współzmiennych wykorzystano jednoczynnikowe i wieloczynnikowe modele regresji proporcjonalnego hazardu Coxa. Do modeli wieloczynnikowych wybrano zmienne o jednoczynnikowej wartości $p < 0,2$. Podano współczynniki ryzyka (HR) wraz z ich 95% przedziałami ufności Nie zidentyfikowano brakujących danych. Wszystkie analizy wykonano za pomocą oprogramowania R (wersja 4.0.3);</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie GIST nieresekcyjnego lub z przerzutami; rozpoczęcie leczenia RIP między styczniem 2020 r., a październikiem 2021 r. w szpitalu Royal Marsden; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> brak histopatologicznego potwierdzenia rozpoznania GIST; rozpoczęcie leczenia RIP w innym miejscu niż w szpitalu Royal Marsden. 	
Dane demograficzne	
Parametr	Grupa badana (RIP)
Liczba chorych	45
Mężczyźni, n (%)	26 (57,8)
Wiek, mediana (IQR) [lata]	62 (57; 72)
Mutacja pierwotna, n (%)	33 (73,3)
	3 (6,7)
	3 (6,7)

³⁹ Spośród 21 chorych z progresją choroby wg mRECIST u 15 (33,3%) zwiększono dawkę leku, a u 6 (13,3%) odstąpiono od leczenia RIP

⁴⁰ Spośród 17 chorych z kliniczną progresją choroby u 7 (15,6%) chorych zwiększono dawkę leku do 150 mg BD, a u 10 (22,2%) chorych odstąpiono od leczenia RIP z powodu zbyt złego stanu ogólnego

UK RWE (Lim 2024)			
	PDGFRA	3 (6,7)	
	Nieznana	6 (13,3)	
Pierwotne miejsce guza, n (%)	Żołądek	13 (28,9)	
	Jelito cienkie	23 (51,1)	
	Inne	9 (20,0)	
Stopień zaawansowania, n (%)	Zaawansowany miejscowo	1 (2,2)	
	Przerzuty	Ogółem	44 (97,8)
		1 lokalizacja	15 (34,1)
		2 lokalizacja	18 (40,9)
	≥3 lokalizacja	11 (25,0)	
Wynik w skali ECOG, n (%)	0.	1 (2,2)	
	1.	42 (93,3)	
	2.	2 (4,4)	
Liczba wcześniejszych terapii, n (%)	2.	19 (42,2)	
	≥3.	26 (57,8)	
Wcześniejsza terapia, n (%)	Imatynib	45 (100,0)	
	Sunitynib	43 (95,6)	
	Regorafenib	24 (53,3)	
	Awaprytynib	13 (28,9)	
INTERWENCJA			
Interwencja badana: RIP w dawce 150 mg QD z możliwością eskalacji dawki do 150 mg BID w przypadku progresji choroby.			
Interwencja kontrolna: n/d.			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględniane w analizie:			
<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby; • odpowiedź na leczenie: • całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (częściowa odpowiedź na leczenie, stabilizacja choroby); • czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi; • czas do przerwania leczenia; • czas do progresji choroby i odsetek chorych leczonych do wystąpienia progresji choroby; • przeżycie całkowite; • profil bezpieczeństwa. 			
Punkty końcowe nieuwzględniane w analizie:			
<ul style="list-style-type: none"> • brak. 			

13.9.4. Badanie Zhang 2023

Zhang 2023 (Zhang 2023)		
METODYKA		
<p>Badanie prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe, badanie RWE Numer NCT: NCT05697107; Opis utraty chorych z badania: spośród 240 chorych włączonych do badania utracono 77 (32,1%) chorych, w tym 47 (19,6%) z powodu zgonu, 17 (7,1%) z powodu progresji choroby, 5 (2,1%) z powodów ekonomicznych lub nieznanymi i 2 (0,8%) z powodu nietolerancji związanej z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych; Skala NICE: 7/8 (brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno); Klasyfikacja AOTMiT: n/o (badanie jednoramienne obserwacyjne); Sponsor: brak (opłaty za otwarty dostęp do baz i szybką obsługę (ang. <i>Rapid Service</i>): chińska fundacja podstawowej opieki zdrowotnej (ang. <i>The China Primary Health Care Foundation</i>)⁴¹; Liczba ośrodków: 11 (Chiny). Dane pochodziły z rejestru PAP; Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji wyniosła 6,5 mies.; Analiza statystyczna: poziom istotności: p<0,05 Analiza statystyczna była prowadzona w sposób opisowy. Szczegółowe informacje dotyczące analizy statystycznej przedstawiono w rozdziale 3.9.1 Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥18 r.ż.; • rozpoznanie raka podścieliskowego przewodu pokarmowego nawracającego lub z przerzutami potwierdzone histologicznie; • ≥3 linie leczenia za pomocą inhibitorów kinazy tyrozynowej; • odpowiednia czynność narządów; • rezerwa szpiku kostnego; • przyjęcie od marca 2021 r. do marca 2022 r. (przyjęcie co najmniej 1 cyklu RIP). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przyjęcie <1 cyklu RIP (28 dni/cykl). 		
Dane demograficzne		
Parametr		Grupa badana (RIP)
Liczba chorych		240
Mężczyźni, n (%)		160 (66,7 [^])
Wiek, mediana (zakres) [lata]	Mediana	58,1 (21,6; 90,7)
Grupa wiekowa, n (%)	<65 lat	168 (70,0)
	≥65 lat	72 (30,0)
Wynik w skali ECOG, n (%)	0.	39 (16,3 [^])
	1.	111 (46,3 [^])
	≥2.	90 (37,5)

⁴¹ zgodnie z informacją dostępną na ClinicalTrials.gov badanie było sponsorowane przez Uniwersytet Pekijski (ang. *Peking University*)

Zhang 2023 (Zhang 2023)		
Liczba wcześniejszych terapii, n (%)	3.	212 (88,3)
	4.	22 (9,2 [^])
	5.	4 (1,7 [^])
	6.	2 (0,8)
Wcześniejsza terapia, n (%)	Imatynib	240 (100,0)
	Sunitynib	240 (100,0)
	Regorafenib	231 (96,3 [^])
	Avaprytynib	13 (5,4)
	Anlotynib	3 (1,3)
	Sorafenib	2 (0,8)
	Famitynib	2 (0,8)
	Apatynib	2 (0,8)
	Pazopanib	1 (0,4)
Maksymalna średnica guza, n (%)	≤2 cm	8 (3,3)
	>2 cm, ≤5 cm	47 (19,6 [^])
	>5 cm, ≤10 cm	105 (43,8 [^])
	>10 cm	80 (33,3)
Pierwotna lokalizacja guza, n (%)	Żołądek	60 (25,0)
	Jelito cienkie	141 (58,8 [^])
	Określona / odbytnica / wyrostek robaczkowy	30 (12,5)
	Otrzewna / trzon macicy / miednica	4 (1,7 [^])
	Jama brzuszna / jama miednicy	4 (1,7 [^])
	Inna	1 (0,4)
Obecność przerzutów, n (%)	Nie	13 (5,4)
	Tak	227 (94,6 [^])
Lokalizacja przerzutów, n/N (%) [*]	Wątroba	175/227 (77,1 [^])
	Jama brzuszna	117/227 (51,5)
	Jama miednicy	16/227 (7,0)
	Otrzewna	4/227 (1,8 [^])
Mutacja pierwotna, n (%) ^{**}	<i>KIT</i> 9	38 (15,8)
	<i>KIT</i> 11	119 (49,6 [^])
	<i>KIT</i> 13/14/17/18	89 (37,1)
	<i>PDGFRA</i> 12/18	3 (1,3 [^])
	Typ dziki	5 (2,1 [^])
	Nieznana	60 (25,0)
INTERWENCJA		

Zhang 2023 (Zhang 2023)

Interwencja badana: RIP. Nie zidentyfikowano informacji dot. dawek stosowanych przez chorych.

Interwencja kontrolna: n/d.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- przeżycie wolne od progresji choroby;
- odpowiedź na leczenie;
- jakość życia;
- przeżycie całkowite;
- profil bezpieczeństwa;

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:

- brak.

^odsetki podane w publikacji były niższe o 0,1%, co wynika prawdopodobnie z błędu zaokrągleń
^odsetek podany w publikacji wynosił 7,0%, co wynika prawdopodobnie z błędu w trakcie przepisywania wyników oraz z błędu zaokrąglenia

*przerzuty mogą występować w różnych lokalizacjach jednocześnie. Chorzy mogą być jednocześnie uwzględnieni w różnych klasyfikacjach lokalizacji przerzutów, więc łączny odsetek każdego typu chorych wynosi >100%

**u jednego chorego mogą występować różne typy mutacji jednocześnie. Chorzy mogą być jednocześnie uwzględnieni w różnych klasyfikacjach typów mutacji, więc łączny odsetek każdego typu chorych wynosi >100%.

13.10. Skale oceny jakości badań

Tabela 51.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 52.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za	TAK	Tak Częściowo tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
	pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?		
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej); przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 53.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 54.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 8.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)*

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie	Badanie	Badanie	Badanie	Badanie	Badanie	Badanie
		1	2	3	4	5	6	7
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)								
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i>) był losowy?							

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?							
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?							
Ocena RoB								
<p>Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i>)</p>								
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?							
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?							
2.3	<p><i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d</i></p> <p>Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?</p>							
2.4	<p><i>Jeśli w 2.3 odpowiedź T lub PT</i></p> <p>Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?</p>							
2.5	<p><i>Jeśli w 2.4 odpowiedź T lub PT lub b/d</i></p> <p>Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?</p>							
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?							

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
2.7	Jeśli w 2.6 odpowiedź N lub PN lub b/d Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przestrzegania interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of adhering to intervention, 'per protocol' effect]</i>)								
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?							
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?							
2.3	Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d Czy istotne interwencje poza protokołem były zrównoważone w grupach?							
2.4	Czy wystąpiły błędy we wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na wynik?							
2.5	Czy doszło do nieprzestrzegania przypisanego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki?							
2.6	Jeśli w 2,3 odpowiedź N, PN lub b/d lub jeśli w 2.4 albo 2.5 T, PT lub b/d Czy przeprowadzono odpowiednią analizę w celu oszacowania efektu stosowania się do interwencji?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. <i>risk of bias due to missing outcome data</i>)								

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?							
3.2	<i>Jeśli w 3.1 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?							
3.3	<i>Jeśli w 3.2 odpowiedź N lub PN</i> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?							
3.4	<i>Jeśli w 3.3 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i>)								
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?							
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?							
4.3	<i>Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?							
4.4	<i>Jeśli w 4.3 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?							
4.5	<i>Jeśli w 4.4 odpowiedź T lub PT lub b/d</i>							

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
	Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i>)								
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezaślepionych danych końcowych?							
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?							
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?							
Ocena RoB								
Ogólna ocena RoB								

*przed oceną błędu systematycznego wynikającego z odstępstwa od przypisanej interwencji należy podjąć decyzję, która domena będzie oceniana (domena przypisania do interwencji czy przestrzegania interwencji) w zależności od celów przeglądu. Domena oceniająca efekt przestrzegania interwencji (ang. *adhering*) powinna zostać wybrana do oceny jedynie w przypadku zidentyfikowania co najmniej 1 z następujących błędów:

- zastosowanie interwencji niezgodnej z protokołem;
- niepowodzenie w zastosowaniu przypisanej interwencji mogące mieć wpływ na wyniki;
- nie przestrzeganie stosowania przypisanej interwencji przez chorych).

Tabela 55.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu *pretest/posttest* – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu *posttest* – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

13.12. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 58.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, rozdział 3. (3.6.2)
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.6.1., 13.7, 13.8
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 4 - 7 oraz 13.1.-13.4
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.6.2
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdziały 3.4, 13.5 i 13.6.
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdziały 3.6. i 1.1
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 13.9.
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 13.9.
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 13.9.
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 13.9.
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 13.9.

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 13.9.
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 13.9.
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 13.9.
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 4-7 oraz 13.1, 13.2, 13.3 i 13.4.
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 8 i 9.

14. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	25
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy	37
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy	43
Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania <i>INVICTUS</i> wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> (RoB 2.0)	59
Tabela 5. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	65
Tabela 6. Założenia <i>Planu analizy statystycznej</i> w badaniach włączonych do analizy	67
Tabela 7. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby	74
Tabela 8. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby	76
Tabela 9. Czas do progresji choroby na podstawie niezależnego przeglądu radiologicznego	77
Tabela 10. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie	80
Tabela 11. Czas przeżycia całkowitego	84
Tabela 12. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby	86
Tabela 13. Zmiana wyniku kwestionariusza EORTC-QLQ-C30	90
Tabela 14. Częstość wystąpienia poprawy lub braku zmiany w wyniku kwestionariusza EORTC-QLQ-C30	91
Tabela 15. Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-VAS	93
Tabela 16. Częstość wystąpienia poprawy lub braku zmiany w wyniku kwestionariusza EQ-VAS	93

Tabela 17. Czas do definitywnego pogorszenia na podstawie wyniku raportowanego przez chorego	94
Tabela 18. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby	96
Tabela 19. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie	98
Tabela 20. Czas przeżycia całkowitego	99
Tabela 21. Czas do przerwania leczenia	100
Tabela 22. Czas leczenia po progresji choroby	100
Tabela 23. Częstość stosowania leczenia po progresji choroby	101
Tabela 24. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby	102
Tabela 25. Czas przeżycia całkowitego	103
Tabela 26. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie	103
Tabela 27. Wynik EQ-5D	104
Tabela 28. Wynik w skali VAS	105
Tabela 29. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa	108
Tabela 30. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w trakcie leczenia	112
Tabela 31. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa	119
Tabela 32. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	120
Tabela 33. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa	123
Tabela 34. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki	123
Tabela 35. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	124

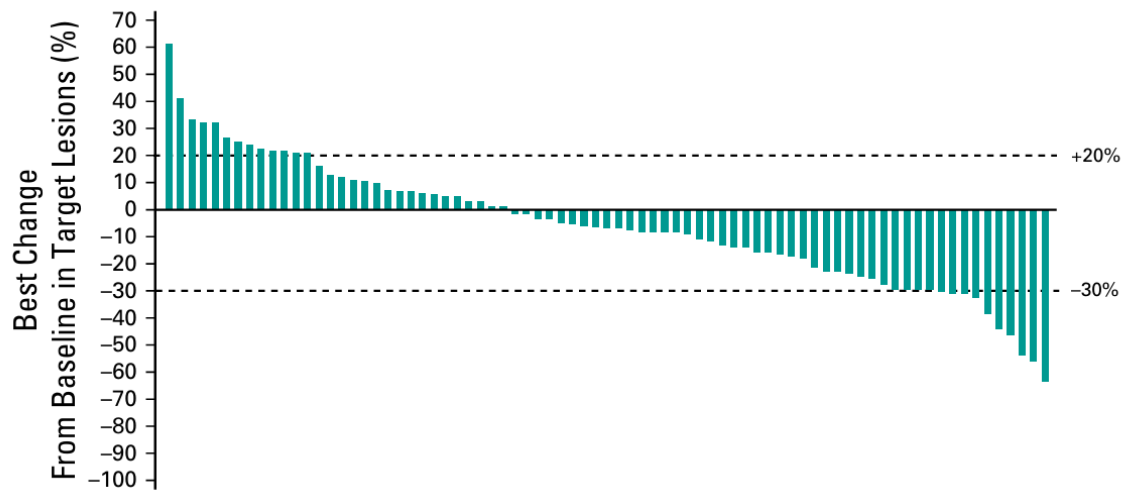
Tabela 36. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych ripretynibem.....	130
Tabela 37. Ocena bezpieczeństwa ripretynibu na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC.....	134
Tabela 38. Zbiorcze podsumowanie oceny skuteczności ripretynibu na podstawie włączonych badań pierwotnych	146
Tabela 39. Charakterystyka głównych podgrup mutacji wykrywanych za pomocą biopsji tkankowej, płynnej oraz łączonej.....	162
Tabela 40. Wyniki u chorych z mutacją <i>KIT/PDGFR</i> A typu dzikiego.....	167
Tabela 41. PFS (na podstawie niezależnego przeglądu radiologicznego) u chorych z grupy PLC→RIP 150 mg QD (populacja ITT)	168
Tabela 42. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby	176
Tabela 43. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby.....	176
Tabela 44. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie	178
Tabela 45. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie i czas trwania odpowiedzi na leczenie	178
Tabela 46. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa	181
Tabela 47. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	184
Tabela 48. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	185
Tabela 49. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy.....	186
Tabela 50. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	190
Tabela 51. Kryteria Cook.....	208
Tabela 52. Skala AMSTAR 2.....	208

Tabela 53. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	210
Tabela 54. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	210
Tabela 55. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	215
Tabela 56. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	216
Tabela 57. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	216
Tabela 58. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	217
Tabela 59. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego	228

15. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji	29
Rysunek 2. Schemat metodyki badania <i>INVICTUS</i>	32
Rysunek 3. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby według BICR – pierwszorzędowy punkt końcowy (data odcięcia danych: 31.05.2019 r.).....	75
Rysunek 4. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby według BICR – pierwszorzędowy punkt końcowy (data odcięcia danych: 10 sierpnia 2020 r.).....	75
Rysunek 5. Czas do uzyskania odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi u chorych z grupy RIP + BSC odpowiadających na leczenie	82
Rysunek 6. Czas przeżycia całkowitego według BICR (data odcięcia danych: 31.05.2019 r.).....	85
Rysunek 7. Czas przeżycia całkowitego według BICR (data odcięcia danych: 10 sierpnia 2020 r.)	85
Rysunek 8. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby – populacja QD	97
Rysunek 9. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby – populacja ITT	97
Rysunek 10. Czas przeżycia całkowitego – populacja ITT.....	99
Rysunek 11. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby	102
Rysunek 12. Przeżycie całkowite	103
Rysunek 13. Przeżycie wolne od progresji choroby – analiza w podgrupach.....	157
Rysunek 14. Przeżycie całkowite – DCO maj 2021 r.	158
Rysunek 15. Całkowite przeżycie dla grupy PLC→RIP vs grupy bez zmiany leczenia	159
Rysunek 16. Zmiany zachodzące w czasie w stosunku do wartości wyjściowych w pomiarach EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L w ramieniu RIP	160

Rysunek 17. Zmiany zachodzące w czasie w stosunku do wartości wyjściowych w pomiarach EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L w ramieniu RIP – analiza w podgrupach chorych z i bez łysienia	161
Rysunek 18. Czas do progresji choroby w podgrupach chorych z mutacją <i>KIT</i> w eksonie 9, 11, 13 i 17.....	164
Rysunek 19. <i>Forest plot</i> dla PFS w zależności od mutacji <i>KIT</i> w eksonie 9, 11, 13 i 17.....	165
Rysunek 20. <i>Forest plot</i> dla PFS w zależności od dowolnej mutacji <i>KIT</i> w eksonie 9 lub 11	166
Rysunek 21. Przeżycie wolne od progresji choroby – populacja QD – analiza w podgrupach	169
Rysunek 22. Jednoczynnikowe i wieloczynnikowe modele regresji Coxa dla PFS – populacja QD	170
Rysunek 23. Jednoczynnikowe i wieloczynnikowe modele regresji Coxa dla PFS – populacja ITT	170
Rysunek 24. Ocena skuteczności RIP w podgrupach chorych w zależności od rodzaju mutacji.....	172
Rysunek 25. Czas do progresji choroby w podgrupach chorych w zależności rodzaju mutacji.....	173
Rysunek 26. Analizy jedno- i wieloczynnikowe w podgrupach chorych.....	174
Rysunek 27. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby	176
Rysunek 28. Najlepsza procentowa zmiana względem wartości początkowych w wielkości docelowych zmian u chorych z GIST stosujących RIP w ramach terapii \geq IV linii	



..... 179

Rysunek 29. Częstość występowania TEAE w grupie chorych stosujących RIP 150 mg w czasie całego badania 182

Rysunek 30. TEAE występujące u >15% wszystkich chorych i odpowiadające im TEAE stopnia 3./4. 183

16. Bibliografia

16.1. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Chen 2024	Chen Y., Chen J., Hsieh F. i in., Major adverse cardiovascular events of vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors among patients with different malignancy: A systemic review and network meta-analysis, J Chin Med Assoc. 2024 Jan 1;87(1):48-57
EMA EPAR 2021	EMA, Assessment report Qinlock, 16 September 2021, 1-134
Hu 2023	Hu K., Zhang H., Shu M., Wang X., Efficacy of post-first-line agents for advanced gastrointestinal stromal tumors following imatinib failure: A network meta-analysis, Cancer Med. 2023 Jun;12(11):12187-12197
INVICTUS (Bauer 2021)	Bauer S.; Heinrich M.; George S.; Zalcberg J.R, Clinical benefit with ripretinib as ≥4th line treatment in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): Update from the phase III INVICTUS study, Oncology Research and Treatment (2021) 44:SUPPL 2 (11)
INVICTUS (Bauer 2021a)	Bauer S., Heinrich M., George S., Zalcberg J., Clinical Activity of Ripretinib in Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor Harboring Heterogeneous KIT/PDGFR Mutations in the Phase III INVICTUS Study, Clin Cancer Res. 2021 Dec 1;27(23):6333-6342
INVICTUS (Becker 2022)	Becker C., Harrow B., Heinrich M.C., Schöffski P., POSB342 Time Until Definitive Deterioration (TUDD) in Patient Reported Outcomes (PROS) in a Phase 3 Trial for Ripretinib in 4L Patients with Gastrointestinal Stromal Tumour (GIST), Value in Health (2022) 25:1 Supplement (S227)
INVICTUS (Blay 2020)	Blay J.Y., Serrano C., Heinrich M.C., i in., Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial, Lancet Oncol 2020; 21: 923–34
INVICTUS (Heinrich 2020)	Heinrich M.C., George S., Zalcberg J.R., Bauer S., Quality of life (QoL) and self-reported function with ripretinib in ≥4th-line therapy for patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST): Analyses from INVICTUS, Journal of Clinical Oncology (2020) 38:15
INVICTUS (Schöffski 2022)	Schöffski P., George S., Heinrich M.C., i in., Patient-reported outcomes in individuals with advanced gastrointestinal stromal tumor treated with ripretinib in the fourth-line setting: analysis from the phase 3 INVICTUS trial, BMC Cancer 0 30
INVICTUS (von Mehren 2021)	von Mehren M., Heinrich M.C., George S., Zalcberg J.R., 1540P Ripretinib as ≥4th-line treatment in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor: Long-term update from the phase III INVICTUS study Annals of Oncology (2021) 32 Supplement 5 (S1120-S1121)
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
Janku 2020a	Janku F., Abdul Razak A., Chi P., Heinrich M., Switch Control Inhibition of KIT and PDGFRA in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor: A Phase I Study of Ripretinib., J Clin Oncol. 2020 Oct 1;38(28):3294-3303
UK RWE (Lim 2024)	Lim S., Ferro-López L., Barquin E., Lindsay D., Efficacy and Safety of Ripretinib in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors within an Expanded Access Program: A Cohort Study, Cancers 2024, 16, 985

Odwołanie	Opis bibliograficzny
van de Wal 2022	van de Wal D., Elie M., Cesne A.L., Fumagalli E., Health-Related Quality of Life and Side Effects in Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) Patients Treated with Tyrosine Kinase Inhibitors: A Systematic Review of the Literature, <i>Cancers</i> (2022) 14:7
Xiao 2022	Xiao X., Yuan W., Wang C., Song H, A systematic review and network meta-analysis of the efficacy and safety of third-line and over third-line therapy after imatinib and TKI resistance in advanced gastrointestinal stromal tumor, <i>Frontiers in Pharmacology</i> (2022), 13
Xiong 2022	Xiong Y., Wang Q., Liu Y., Wei J., Renal adverse reactions of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of tumours: A Bayesian network meta-analysis, <i>Frontiers in Pharmacology</i> (2022), 13
Zhang 2021	Zhang X., Liang Y., Li Y., Yin J., Comparative Efficacy and Safety of Different Regimens of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors After Failure Prior Tyrosine Kinase Inhibitors: A Network Meta-Analysis, <i>Adv Ther.</i> 2021 Jan;38(1):399-412
Zhang 2023	Zhang X, Zhang P, Qiu H i in., Large-Scale, Multicenter, Prospective Registry Study of Ripretinib in Advanced GIST: A Real-World Study from China, <i>Adv Ther.</i> 2023 Sep;40(9):3817-3829
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports	ADRReports, http://www.adrreports.eu/pl/search.html (data dostępu: 28.02.2024 r.)
ChPL Qinlock®	EMA, Charakterystyka Produktu Leczniczego Qinlock®, 1-34
EMA EPAR 2021	EMA, Assessment report Qinlock, 16 September 2021, 1-134
FDA 2023	FDA, HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION QINLOCK® (ripretinib), Revised: 10/2023, 1-19
WHO UMC	WHO, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 28.02.2024 r.)

16.2. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego

Tabela 59.
Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Al-Share 2021	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Al-Share B., Alloghbi A., Al Hallak MN, i in., Gastrointestinal stromal tumor: a review of current and emerging therapies. <i>Cancer Metastasis Rev.</i> 40(2), 2021
Bauer 2022	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania <i>INTRIGUE</i> . Populację w badaniu stanowili chorzy z GIST po niepowodzeniu I linii leczenia [II linia leczenia GIST].	Bauer S, Jones R., Gelderblom H., i in. <i>INTRIGUE</i> : eine randomisierte, offene Phase-3-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ripretinib im Vergleich zu Sunitinib bei Patienten mit fortgeschrittenem gastrointestinalem Stromatumor, die zuvor mit Imatinib behandelt wurden <i>Oncology Research and Treatment</i> , 45 (Supplement 2), 263, 2022
Bauer 2022_pt	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania <i>INTRIGUE</i> . Populację w badaniu stanowili chorzy z GIST po niepowodzeniu I linii leczenia [II linia leczenia GIST].	Bauer S., Jones R., Blay J., i in. Ripretinib Versus Sunitinib in Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor after Treatment with Imatinib (<i>INTRIGUE</i>): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 40 (34), 3918-3928, 2022
Bauer 2023	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>INVICTUS</i> - dodatkowe dane do jakości życia. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych informacji względem włączonej do analizy publikacji <i>Schöffski 2022</i> .	Bauer S., Heinrich M., George S., i in. Quality of life and self-reported function with ripretinib in ≥4th-line therapy for patients with gastrointestinal stromal tumors: Analyses from <i>INVICTUS</i> . <i>Oncology Research and Treatment</i> , 46 (Supplement 5), 153-154, 2023.
Bauer 2023a	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania <i>INTRIGUE</i> . Populację w badaniu stanowili chorzy z GIST po niepowodzeniu I linii leczenia [II linia leczenia GIST].	Bauer S., Jones R., George S. i in. Mutational heterogeneity of imatinib resistance and efficacy of ripretinib vs sunitinib in patients with gastrointestinal stromal tumor: ctDNA analysis from <i>INTRIGUE</i> . <i>Oncology Research and Treatment</i> , 46 (Supplement 5), 154-156, 2023
Blay 2020a	Niewłaściwa metodyka	Odpowiedź autora.	Blay J. i von Mehren M., Ripretinib for advanced gastrointestinal stromal tumours - Authors' reply. <i>Lancet Oncol</i> , 21(9), e415, 2020
Brackert 2023	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny i opis przypadku.	Brackert S. i Polson K., Management of Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor: Emphasis on Fourth-Line Treatment With Ripretinib. <i>J Adv Pract Oncol</i> ;14(4), 317-328, 2023

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Brak autora 2020	Niewłaściwa metodyka	Korekta do badania <i>INVICTUS</i> dotycząca referencji.	Correction to Lancet Oncol 2020; 21: 923–34 (The Lancet Oncology (2020) 21(7) (923–934), (S1470204520301686), (10.1016/S1470-2045(20)30168-6)). Lancet oncology. 21(7), e341, 2020
Chi 2019	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania I fazy. Przedstawiono wyniki dla grupy chorych przyjmujących RIP w dawce ≥ 100 mg/dobę	Chi P., Janku F., Heinrich M, i in. Updated results of phase 1 study of ripretinib (DCC2618), a broad-spectrum KIT and PDGFRA inhibitor, in patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) by line of therapy (NCT02571036). Molecular Cancer Therapeutics, 18 (12), 12019, 2019
De Ruyter 2020	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	De Ruyter J. i Holston P., Review of selected nmes 2020. U.S. Pharmacist 45 (10), 2020
Dekker 2020	Niewłaściwa metodyka	List	Ripretinib for advanced gastrointestinal stromal tumours. Lancet Oncol, 21(9), e414, 2020
Falkenhorst 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Falkenhorst J., Hamacher R., Bauer S., New therapeutic agents in gastrointestinal stromal tumours. Curr Opin Oncol, 31(4), 322-328, 2019
Florou 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Florou V., Trent J., Wilky B., Precision medicine in gastrointestinal stromal tumors. Discov Med, 28(155), 267-276, 2019
Foo 2022	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Foo T., Goldstein D., Segelov E., i in., The Management of Unresectable, Advanced Gastrointestinal Stromal Tumours. Target Oncol.;17(2), 95-110, 2022
Fung 2022	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Fung S. i Shirley M., Ripretinib: A Review in Gastrointestinal Stromal Tumours as Fourth-or Later-Line of Therapy. Drugs, 82(15), 1541-1548, 2022
Gelderblom 2022	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania <i>INTRIGUE</i> . Populację w badaniu stanowili chorzy z GIST po niepowodzeniu I linii leczenia [II linia leczenia GIST].	Gelderblom H., Jones R., Blay J., Patient reported outcomes and tolerability in patients receiving ripretinib versus sunitinib after imatinib treatment in INTRIGUE: A phase 3 open-label study Journal of Clinical Oncology (2022) 40:16 Supplement 1
Gelderblom 2023	Niewłaściwa populacja	Pełen tekst do badania <i>INTRIGUE</i> . Populację w badaniu stanowili chorzy z GIST po niepowodzeniu I linii leczenia [II linia leczenia GIST].	Gelderblom H., Jones R., Blay J., i in. Patient-reported outcomes and tolerability in patients receiving ripretinib versus sunitinib after treatment with imatinib in INTRIGUE, a phase 3, open-label study. Eur J Cancer, 192, 113245, 2023
George 2018	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania I fazy. Brak danych dla podgrupy chorych stosujących RIP w 4 linii leczenia.	George S., Heinrich M., Chi P., i in., Initial results of phase I study of DCC-2618, a broad-spectrum KIT and PDGFRA inhibitor, in patients (pts) with

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			gastrointestinal stromal tumor (GIST) by number of prior regimens., Annals of Oncology 29 (Supplement 8), viii576-viii577, 2018
George 2020	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>INVICTUS</i> dotyczący wyników dla PPES i łysienia. Brak dodatkowych danych względem publikacji <i>Blay 2020</i> , spełniających kryteria włączenia do analizy.	George S., Heinrich M., Zalberg J., i in., Safety profile of ripretinib, including impact of alopecia, and Palmar-Plantar Erythrodysesthesia Syndrome (PPES) on patient-reported outcomes (PROs), in ≥ fourth-line advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): Analyses from INVICTUS. Journal of Clinical Oncology, 38, 15, 2020
George 2021	Niewłaściwa interwencja	Dodatkowa publikacja do badania I fazy. Analiza dotyczy zastosowania u chorych po progresji dawki RIP która jest niezgodna z ChPL.	George S., Chi P., Heinrich M., von Mehren M. Ripretinib inpatient dose escalation after disease progression provides clinically meaningful outcomes in advanced gastrointestinal stromal tumour., Eur J Cancer. 2021 Sep; 155:236-244
Goggin 2022	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Goggin C., Stansfeld A., Mahalingam P. i in. Ripretinib in advanced gastrointestinal stromal tumors: an overview of current evidence and drug approval. Future Oncol, 18(26), 2967-2978, 2022
Heinrich 2024	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>INTRIGUE</i> . Populację w badaniu stanowili chorzy z GIST po niepowodzeniu I linii leczenia [II linia leczenia GIST].	Heinrich M., Jones, R., George S., i in. Ripretinib versus sunitinib in gastrointestinal stromal tumor: ctDNA biomarker analysis of the phase 3 INTRIGUE trial. Nat Med 30, 498–506, 2024
Italiano 2021	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Italiano A., New insights into the clinical management of advanced gastrointestinal stromal tumors. Expert Opin Pharmacother, 22(4), 439-447, 2021
Italiano 2022	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Italiano A., Next questions for the medical treatment of gastrointestinal stromal tumor., Curr Opin Oncol. 2022 Jul 1;34(4):348-353
Janku 2016	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący wstępnych wyników z badania fazy I.	Janku F., George S., Razak A., i in. DCC-2618, a pan KIT and PDGFR switch control inhibitor, achieves proof-of-concept in a first-in-human study. European Journal of Cancer, 69, S4
Janku 2017	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania I fazy. Brak danych dla chorych w IV linii leczenia RIP.	Janku F., Razak A., Gordon M., i in.. Encouraging activity of novel pan-KIT and PDGFRa inhibitor DCC- 2618 in patients (pts) with Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST), Annals of Oncology, 28 (Supplement 5), v521, 2017
Janku 2018	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania I fazy. Brak danych dla chorych w IV linii leczenia RIP.	Janku F., Heinrich M., Razak A., Gordon M., Pharmacokinetic (PK), safety, and tolerability profile of DCC-2618 in a phase I trial supports 150mg QD

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			selected for a pivotal phase III trial in gastrointestinal stromal tumor (GIST). Cancer Research, 78, 13 (Supplement 1), 2018
Janku 2020	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania I fazy. Analiza dotyczy zastosowania u chorych po progresji dawki RIP która jest niezgodna z ChPL.	Janku F., Chi P., Heinrich M., i in., Ripretinib intra-patient dose escalation (IPDE) following disease progression provides clinically meaningful progression-free survival (PFS) in gastrointestinal stromal tumor (GIST) in phase I study. Annals of Oncology, 31 (Supplement 4), S974-S975, 2020
Jones 2022	Niewłaściwa metodyka	Publikacja dotyczy porównania wartości użyteczności stanu zdrowia z badania INVICTUS i z badania RWE prowadzonego w Chinach.	Jones R., Blay J., Chi P., i in. Health State Utility Values and Quality of Life in Patients Receiving Ripretinib in the Phase 3 Invictus Trial and a Real-World Evidence Study in China. Value in Health, 25 (12 Supplement), S14-S15, 2022
Kozinova 2021	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Kozinova M., Abalakov G., Sharipova D., Shimanovsky N., Molecular-Genetic Basis of Gastrointestinal Stromal Tumor Personalized Therapy by Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors (A Review). Pharmaceutical Chemistry Journal, 55 (4), 315-322, 2021
Kumar 2021	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Kumar S., Philip A., Pavithran K.. Ripretinib: A narrative drug review Cancer Research, Statistics, and Treatment, 4, 1, 93-98, 2021
Li 2022	Niewłaściwa metodyka	Do analizy w przypadku badań obserwacyjnych dla populacji azjatyckiej włączano badania przeprowadzone na dużej grupie chorych (>100 chorych).	Li J., Cai S., Zhou Y., i in. Efficacy and Safety of Ripretinib in Chinese Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors as a Fourth- or Later-Line Therapy: A Multicenter, Single-Arm, Open-Label Phase II Study. Clin Cancer Res, 15, 28(16), 3425-3432. 2022
Li 2023	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania w którym populację stanowili chorzy z GIST po niepowodzeniu I linii leczenia [II linia leczenia GIST].	Li J., Zhang J., Zhang Y., i in. Efficacy and safety of ripretinib vs. sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor previously treated with imatinib: A phase 2, multicenter, randomized, open-label study in China. Eur J Cancer, 196, 113439, 2024
Lin 2022	Niewłaściwa metodyka	Do analizy w przypadku badań dla populacji chorych innej rasy np. azjatyckiej włączano badania przeprowadzone na dużej grupie chorych (>100 chorych).	Lin L., Huang W., Yen C., i in. Compassionate Use of Ripretinib for Patients With Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors: Taiwan and Hong Kong Experience. Front Oncol, 29, 12, 883399, 2022., Erratum in: Front Oncol, 13, 12, 1028118, 2022
Lin 2022_korekta	Niewłaściwa metodyka	Korekta do badania Lin 2022	Lin L., Huang W., Yen C., Corrigendum: Compassionate use of ripretinib for patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors: Taiwan and Hong Kong experience (Front. Oncol., (2022), 12, 883399,

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			10.3389/fonc.2022.883399). <i>Frontiers in Oncology</i> , 12 Article Number: 1028118, 2022
Lostes-Bardaji 2021	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Lostes-Bardaji M., García-Illescas D., Valverde C., Serrano C., Ripretinib in gastrointestinal stromal tumor: the long-awaited step forward. <i>Ther Adv Med Oncol</i> , 7, 13, 1758835920986498, 2021
Martin-Broto 2020	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Martin-Broto J., Moura D., New drugs in gastrointestinal stromal tumors. <i>Curr Opin Oncol</i> , 32(4), 314-320, 2020
Napolitano 2023	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawiera dane dla krótszego okresu obserwacji względem publikacji pełnotekstowej <i>Lim 2024</i>	Napolitano A., Lim S., Ferro Lopez L., i in. F80P Expanded access program use of ripretinib in advance. d GIST patients in the United Kingdom ESMO Open, 1 Supplement 3, Article Number: 101117, 2023
Nemunaitis 2020	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania <i>INTRIGUE</i> . Populację w badaniu stanowili chorzy z GIST po niepowodzeniu I linii leczenia [II linia leczenia GIST].	Nemunaitis J., Bauer S., Blay J., i in. Intrigue: Phase III study of ripretinib versus sunitinib in advanced gastrointestinal stromal tumor after imatinib. <i>Future Oncol</i> , 16(1), 4251-4264, 2020
Patel 2021	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Patel S., Reichardt P., An updated review of the treatment landscape for advanced gastrointestinal stromal tumors. <i>Cancer</i> , 127(13), 2187-2195, 2021
Pilco-Janeta 2021	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Pilco-Janeta D., García-Valverde A., Gomez-Peregrina D., Serrano C., Emerging drugs for the treatment of gastrointestinal stromal tumors. <i>Expert Opin Emerg Drugs</i> , 26(1), 53-62, 2021
Ray 2020	Niewłaściwa metodyka	Publikacja poglądowa	Ray K., Ripretinib for advanced gastrointestinal stromal tumours. <i>Nature reviews. Gastroenterology & hepatology</i> , 17(8), 452, 2020
Reichardt 2021	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>INVICTUS</i> dotyczący wyników dla PPES i łysienia. Brak dodatkowych danych względem włączonej publikacji <i>Blay 2020</i>	Reichardt P., Heinrich M., George S., Zalcborg J. Safety profile of ripretinib, including impact of alopecia, and palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (ppes) on patient-reported outcomes (PROS), in ≥ fourth-line advanced gastrointestinal stromal tumors (Gist): Analyses from Invictus. <i>Oncology Research and Treatment</i> , 44, SUPPL 2, 186-187, 2021
Sargsyan 2023	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Sargsyan A, Kucharczyk MA, Jones RL, Constantinidou A. Ripretinib for the treatment of adult patients with advanced gastrointestinal stromal tumors. <i>Expert Rev Gastroenterol Hepatol</i> , 17(2), 119-127, 2023

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Sun 2022	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Sun Y., Yue L., Xu P., Hu W., An overview of agents and treatments for PDGFRA-mutated gastrointestinal stromal tumors. <i>Front Oncol</i> , 12, 927587, 2022
Symcox 2021	Niewłaściwa metodyka	Ogólne podsumowanie badania <i>INVICTUS</i> dla chorych, ich rodzin i opiekunów	Symcox M., Somaiah N., Ripretinib for advanced gastrointestinal stromal tumor: Plain language summary of the <i>INVICTUS</i> study. <i>Future Oncol</i> , 17(36), 5007-5012, 2021
Thirasastr 2022	Niewłaściwa metodyka	W publikacji przedstawiono wyniki dla porównania kolejności leczenia. Ponadto do badania włączono jedynie 20 chorych.	Thirasastr P., Sutton T., Joseph C., i in. Outcomes of Late-Line Systemic Treatment in GIST: Does Sequence Matter? <i>Cancers</i> , 16(5), 904, 2024.
Thirasastr 2023	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Thirasastr P., Somaiah N., Emerging Data on the Safety and Efficacy of Ripretinib for the Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors. <i>Clin Exp Gastroenterol</i> , 16, 11-19, 2023
Vallilas 2021	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Vallilas C., Sarantis P., Kyriazoglou A., i in. Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs): Novel Therapeutic Strategies with Immunotherapy and Small Molecules. <i>Int J Mol Sci</i> , 22(2), 493, 2021
von Mehren 2019	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>INVICTUS</i> - dane dla tej samej daty odcięcia jak w publikacji pełnotekstowej <i>Blay 2020</i> włączonej do analizy.	von Mehren M., Serrano C., Bauer S., Gelderblom H., <i>INVICTUS</i> : A phase III, interventional, double-blind, placebo-controlled study to assess the safety and efficacy of ripretinib as \geq 4th-line therapy in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) who have received treatment with prior anticancer therapies (NCT03353753). <i>Annals of Oncology</i> , 30 Supplement 5, v925-v926, 2019
Yang 2023	Niewłaściwa metodyka	Do analizy w przypadku badań obserwacyjnych dla populacji azjatyckiej włączano badania przeprowadzone na dużej grupie chorych (>100 chorych).	Yang W., Qian H., Yang L., i in. Efficacy and safety of ripretinib in Chinese patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: a real-world, multicenter, observational study. <i>Front Oncol</i> , 13, 1180795, 2023
Yang 2023_ab.konf	Niewłaściwa metodyka	Brak dodatkowych informacji względem publikacji <i>Yang 2023</i> . W przypadku badań obserwacyjnych włączano jedynie publikacje pełnotekstowe.	Yang W., Qian H., Yang L., i in. The efficacy and safety of ripretinib in Chinese patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: A multicenter, retrospective study <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 41, 4 Supplement, 800, 2023
Zalcborg 2020	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>INVICTUS</i> . Brak informacji dodatkowych względem publikacji włączonej <i>Bauer 2021</i> .	Zalcborg J., Heinrich M., George S., i in. Clinical benefit with ripretinib as \geq 4th line treatment in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			(GIST): Update from the phase III INVICTUS study. <i>Annals of Oncology</i> , 31 Supplement 4, S973-S974, 2020
Zalcborg 2021	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Zalcborg J., Ripretinib for the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor. <i>Therap Adv Gastroenterol</i> , 14, 17562848211008177, 2021
Zalcborg 2021_INVICTUS	Niewłaściwa interwencja	Analiza dla chorych z badania <i>INVICTUS</i> dla podgrupy chorych która miała zwiększoną dawkę RIP (do 150 mg dwa razy dziennie). Dawkowanie niezgodne z ChPL.	Zalcborg J., Heinrich M., George S, Bauer S., Clinical Benefit of Ripretinib Dose Escalation After Disease Progression in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor: An Analysis of the INVICTUS Study" <i>Oncologist</i> . 2021 Nov;26(11):e2053-e2060
Zalcborg 2021a	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>INVICTUS</i> . Brak informacji dodatkowych względem publikacji <i>Zalcborg 2021_INVICTUS</i> .	Zalcborg J., Heinrich M., George S., i in. Intra-patient dose escalation (IPDE) of ripretinib after disease progression in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST): Analyses from the phase 3 INVICTUS study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 39, 15 SUPPL, 2021
Zalcborg 2024	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania <i>INTRIGUE</i> . Populację w badaniu stanowili chorzy z GIST po niepowodzeniu I linii leczenia [II linii leczenia GIST].	Zalcborg J., Jones R., Blay J., i in. Overall survival and long-term safety with ripretinib vs sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor previously treated with imatinib: Final analyses from INTRIGUE. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 42, 3 Supplement, 2024
Zalcborg 2024a	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący opisu metodyki zaplanowanego badania <i>INSIGHT</i> .	Zalcborg J., Blay J., Chi P., i in. INSIGHT: A phase 3, randomized, open-label study of ripretinib vs sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor previously treated with imatinib with KIT exon 11 + 17/18 mutations. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 42, 3 Supplement, 2024
Zhou 2023	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do retrospektywnego badania w populacji azjatyckiej (N=12). Zgodnie z kryteriami włączenia nie włączano do analizy abstraktów konferencyjnych do badań retrospektywnych.	Zhou Y., Zhang X., Sun X., Zhang Y, Ripretinib dose escalation after disease progression for Chinese patients with advanced gastrointestinal stromal tumor: A multi-center retrospective analysis <i>ESMO Open</i> (2023) 8:1 Supplement 3 Article Number: 101122

16.3. Pozostałe referencje bibliograficzne

Odwolanie	Opis bibliograficzny
Anagnostou 2017	Anagnostou V, Yarchoan M, Hansen AR, i in. Immuno-oncology Trial Endpoints: Capturing Clinically Meaningful Activity. Clin Cancer Res. 2017, 23(17), 4959-4969
AOTMiT 2022a_TLI	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Qinlock (ripretynib) we wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem, 2022
APD Qinlock®	Analiza Problemu Decyzyjnego, Qinlock® (ripretynib) w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), MAHTA, 2024
Babula 2024	Babula E., Sikora A., Sobczuk P., Rutkowski P. Ripretinib in the treatment of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST). Oncol Clin Pract 2024; 20, 1:40–51
ChPL Glivec®	Charakterystyka produktu leczniczego Glivec® https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/glivec-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 26.03.2024 r.)
ChPL Qinlock®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Qinlock®, 1-34
ChPL Strivarga®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Stivarga® https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/stivarga-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 25.03.2024 r.)
ChPL Sutent®	Charakterystyka produktu leczniczego Sutent® https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/sutent-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 26.03.2024 r.)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Delgado 2021	Delgado A., Guddati A.K., Clinical endpoints in oncology - a primer, Am J Cancer Res;11(4):1121-1131, 2021
Demetri 2013	Demetri G.D., Reichardt P., Kang Y.K., i in. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2013, 381(9863), 295-302
Doebele 2020	Doebele R.C., Drilon A., Paz-Ares L., i in. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. Lancet Oncol. 2020 Feb;21(2):271-282
Eisenhauer 2009	Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009
EMA 2019	EMA, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf (data dostępu: 01.03.2024 r.)
EMA OMAR 2021	European Medicines Agency, Orphan Maintenance Assessment Report, 2021
EMA Orphan	EMA, https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/orphan-designation-overview (data dostępu: 28.03.2024 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
ESMO-EURACAN 2018	Casali P.G., Abecassis N., Bauer S., i in. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 29 (Supplement 4): iv68–iv78, 2018
FDA 2018	Food and Drug Administration, Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry, 2018, https://www.fda.gov/media/71195/download , (data dostępu: 20.03 2024 r.)
FDA 2020	U.S. Food and Drug Administration. FDA Approves First Drug for Fourth-Line Treatment of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors. 15 maj 2020 https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-fourth-line-treatment-advanced-gastrointestinal-stromal-tumors (data dostępu: 04.03.2024 r.)
Higgins 2019	Higgins J., Savović J., Page M., Sterne J., Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) SHORT VERSION (CRIBSHEET), Version of 22 August 2019, 1-24
Higgins 2023	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023 (data dostępu: 29.03.2024 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12
Jones 2023	Jones R.L., Golcic M. Recent advances in the systemic treatment of gastrointestinal stromal tumors. <i>Cancer Biol Med</i> Vol 20, No 10 October 2023
Kaczor 2019	Kaczor M, Wójcik R, Połowinczak-Przybyłek J, Potemski P. Critical appraisal of clinical trials in oncology — part I. <i>Oncol Clin Pract</i> 2019; 15
Kumar 2016	Kumar H., Fojo T., Mailankody S., An Appraisal of Clinically Meaningful Outcomes Guidelines for Oncology Clinical Trials, <i>JAMA Oncol.</i> 2016; 2(9):1238–1240
Lasala 2023	Lasala R, Zovi A, Isgrò V i in., Time to treatment discontinuation in first-line non-small cell lung carcinoma: an overview, <i>Curr Med Res Opin.</i> 2023, 39(12):1603-1612
McClure 2017	McClure N.S., Sayah F.A., Xie F. i in., Instrument-Defined Estimates of the Minimally Important Difference for EQ-5D-5L Index Scores, <i>VALUE IN HEALTH</i> 2017; 20:644-650
Mushti 2018	Mushti S.L., Mulkey F., Sridhara R., Evaluation of Overall Response Rate and Progression-Free Survival as Potential Surrogate Endpoints for Overall Survival in Immunotherapy Trials, <i>Clin Cancer Res</i> 2018; 24(10)
Nardini 2014	Nardini C. The ethics of clinical trials. <i>Ecancermedicalsecience.</i> 2014;8:387
NCCN 2023	von Mehren M., Kane J.M., Armstrong S.A., i in. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Gastrointestinal Stromal Tumors. Version 1.2023 — March 13, 2023
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r.
Opinia AOTMiT 2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia nr 126/2020 z dnia 9 października 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Stivarga (regorafenib), tabletki powlekane á 40 mg, we wskazaniu: GIST jelita cienkiego (jelito czcze) (ICD-10 C17), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, 2020, 1-6
Parab 2019	Parab TM, DeRogatis MJ, Boaz AM, i in.. Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review. <i>J Gastrointest Oncol.</i> 2019, 10(1), 144–154.

Odwołanie	Opis bibliograficzny
PDQ 2024	National Cancer Institute. Gastrointestinal Stromal Tumors Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. https://www.cancer.gov/types/soft-tissue-sarcoma/hp/gist-treatment-pdq#_1 (data dostępu: 28.02.2024 r.)
Płużański 2014	Płużański A., Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1, Nowotwory Journal of Oncology 2014; 64, 4: 331; 335
PRISMA 2020	PRISMA Statement, PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources, http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram , (data dostępu: 25.03.2024 r.)
PTOK 2022	Rutkowski P., Kosela-Paterczyk H., Kozak K., i in., Postępowanie diagnostyczno- -terapeutyczne u chorych na mięsaki tkanek miękkich u dorosłych — zalecenia ekspertów, ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA, 2022
RECIST	RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools, http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html (data dostępu: 15.03.2024 r.)
REK 19/2015	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 19/2015 z dnia 23 marca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Stivarga, regorafenib, tabl. powł, 40 mg, 84 tabl, w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48), 2015
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęciu refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższeniu ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Schoffski 2022	Schoffski P, George S, Heinrich MC, i in. Patient-reported outcomes in individuals with advanced gastrointestinal stromal tumor treated with ripretinib in the fourth-line setting: analysis from the phase 3 <i>INVICTUS</i> trial. BMC Cancer. 2022, 22, 1302.
Serrano 2014	Serrano C., George S. Recent advances in the treatment of gastrointestinal stromal tumors. Ther Adv Med Oncol 2014, Vol. 6(3) 115–127
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C. Wells G.A. i in. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, BMJ 2017;358:j4008
Skala NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: 20.03.2024 r.)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Weber 2022	Webera H.J., Corsonb W., Li J., i in., Duration of and time to response in oncology clinical trials from the perspective of the estimand framework, 2022 https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2212/2212.10911.pdf (data dostępu: 01.03.2024 r.)
Wytuczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Żołnerek 2022	Żołnerek J., Wysocki P., Jakość życia w onkologii w trakcie leczenia ukierunkowanego molekularnie chorych z rozpoznaniem rozsialego raka nerki, OncoReview 2011; 1(4):293-303
