



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.2

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02-661 Warszawa
Tel. +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 90/111

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 problemu decyzyjnego 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 • Opis wyboru komparatora • Niezaspokojona potrzeba lecznicza • Aktualna praktyka kliniczna • Epidemiologia
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego • Wyszukiwanie i opis wytycznych • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych • Opis niezaspokojonej potrzeby leczniczej • Opis efektów zdrowotnych • Opis sposobu finansowania opcji terapeutycznych w Polsce
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrola jakości • Kontrola merytoryczna • Opis problemu zdrowotnego • Wyszukiwanie i opis wytycznych • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych • Opis niezaspokojonej potrzeby leczniczej • Opis efektów zdrowotnych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrola merytoryczna

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	5
Streszczenie	7
1. Cel analizy.....	10
2. Metodyka.....	11
3. Problem zdrowotny	12
3.1. Populacja docelowa	12
3.2. Definicja i klasyfikacja	12
3.3. Etiologia i patogenezę	15
3.4. Rozpoznanie i monitorowanie postępu choroby	20
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	21
3.6. Epidemiologia	23
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	26
3.7.1. Wytyczne kliniczne.....	26
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce i sposób finansowania zalecanych opcji terapeutycznych	41
3.8. Niezaspokojona potrzeba lecznicza i obciążenie społeczno-ekonomiczne	46
4. Interwencja – ripretynib	50
4.1. Rekomendacje finansowe	53
4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	53
4.1.2. Rekomendacje AOTMiT	59

5. Komparator	60
5.1. Opis komparatorów	62
6. Efekty zdrowotne	65
7. Rodzaj i jakość dowodów	69
7.1. Kierunki analiz – PICOS	70
7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań	73
8. Spis tabel	74
9. Spis rysunków	75
10. Bibliografia	76

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AFIP	Instytut Patologii Sił Zbrojnych
AJCC	ang. <i>American Joint Committee on Cancer</i> – Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ATP	adenozyno-5'-trifosforan
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
BSG	ang. <i>British Sarcoma Group</i> – brytyjska grupa ds. mięsaka
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CT	ang. <i>computed tomography</i> – tomografia komputerowa
DoR	ang. <i>duration of response</i> – czas trwania odpowiedzi
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
EURACAN	ang. <i>European Reference Network for Rare Adult Solid Cancers</i> – europejska sieć referencyjna ds. rzadkich nowotworów litych u dorosłych
EUS	ang. <i>endoscopic ultrasonography</i> – ultrasonografia endoskopowa
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
G-BA	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> – niemiecka komisja federalna
GEIS	hiszp. <i>Grupo Español de Investigación en Sarcomas</i> – hiszpańska grupa badawcza ds. mięsaka
GENUTRIS	ang. <i>European Reference Network for Genetic Tumour Risk Syndromes</i> – europejska sieć referencyjna ds. zespołów ryzyka nowotworu genetycznego
GIST	ang. <i>GastroIntestinal Stromal Tumors</i> – nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HRQoL	ang. <i>Health Related Quality of Life</i> – jakość życia zależna od stanu zdrowia
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
KIT	geny receptora kinazy tyrozynowej
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NHS	ang. <i>National Health Service</i> - brytyjski system ochrony zdrowia

Skrót	Rozwinięcie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – odsetek obiektywnych odpowiedzi
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PDGFRA	ang. <i>platelet-derived growth factor receptor alpha</i> – receptor alfa płytkopochodnego czynnika wzrostu
PET	ang. <i>positron emission tomography</i> – pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby
P-gp	glikoproteiny
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PPES	ang. <i>Palmar-Plantar Erythrodysesthesia Syndrome</i> – zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RDTD	ratunkowy dostęp do technologii lekowej
RIP	ripretynib
SDH	ang. <i>succinate dehydrogenase</i> – dehydrogenaza bursztynianowa
SEOM	ang. <i>Spanish Society of Medical Oncology</i> – hiszpańskie towarzystwo onkologii medycznej
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
TKI	ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i> – inhibitor kinazy tyrozynowej
TNM	ang. <i>tumor, node, metastasis</i> – wielkość guza, regionalne węzły, przerzuty odległe
TTP	ang. <i>time to progression</i> – czas do wystąpienia progresji choroby
USG	ultrasonografia

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych.

POPULACJA

Ripirety nib 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 ripirety nibem chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)*.

Podścieliskowe nowotwory przewodu pokarmowego stanowią rzadkie formy nowotworów tkanek miękkich, stanowiące odrębną grupą najczęstszych nowotworów mezenchymalnych w obrębie przewodu pokarmowego. Zaawansowane GIST zdefiniowane są przez wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) jako te, w przypadku których niemożliwa jest resekcja chirurgiczna lub wystąpiło uogólnienie nowotworu. Mogą one lokalizować się w różnych częściach przewodu pokarmowego, najczęściej w żołądku lub jelicie cienkim, ale także poza nim, na przykład w otrzewnej.

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego wywodzą się prawdopodobnie z komórek prekursorowych "rozsusznikowych" Cajala, które wykazują ekspresję receptorów *KIT* (CD117) i znajdują się w warstwie mięśniowej przewodu pokarmowego. Mutacje w genach *KIT* i *PDGFRA* są kluczowe w rozwoju GIST, prowadząc do niekontrolowanej proliferacji komórek. Analiza mutacji ma wartość predykcyjną dla wrażliwości na terapię celowaną molekularnie.

Obraz kliniczny GIST jest zróżnicowany i może obejmować stabilny, wieloletni przebieg choroby lub gwałtowną progresję z szybkim rozwojem przerzutów odległych. Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego mogą manifestować się różnorodnymi objawami, takimi jak bóle brzucha, krwawienie z przewodu pokarmowego, niedrożność jelit, czy objawy przypominające "ostry brzuch".

Dane epidemiologiczne dotyczące GIST są ograniczone, ale ocenia się, że roczna zachorowalność wynosi około 1,0-1,5 przypadków na 100 000 osób a odsetek chorych z zaawansowanym GIST wynosi 20-40%. Szacuje się, że w Polsce u 150-200 osób rocznie rozpoznaje się zaawansowaną postać GIST. Wiek wystąpienia GIST jest zróżnicowany, ale większość przypadków rozpoznawana jest u osób starszych, często po 50. roku życia.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA

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. U chorych z rozpatrywanej populacji docelowej stosuje się obecnie głównie najlepsze leczenie wspomagające.

Finansowanie produktu leczniczego Qinlock® stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą, oferując nowe możliwości leczenia dla chorych w zaawansowanym stadium choroby. Ripirety nib jest jedynym inhibitorem kinazy kontrolującej zmianę, który szeroko hamuje kinazy typu dzikiego i zmutowane kinazy *KIT* i *PDGFRA*, w tym wiele mutacji pierwotnych i wtórnych oraz zapewnia skuteczne leczenie chorych, u których mogła rozwinąć się oporność na TKI, w tym imatynib.

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 utrzymanej jakości życia.

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. 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 produktem Qinlock® należy kontynuować, dopóki obserwuje się korzyści z jego stosowania lub do czasu wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności.

Najnowsze wytyczne *NCCN*, *GEIS*, *SEOM-GEIS* oraz *ESMO-EURACAN-GENTURIS* jako terapię IV. linii zalecają ripretynib w dawce 150 mg raz dziennie, który stanowi standard leczenia u chorych z progresją lub nietolerancją imatynibu, sunitynibu, regorafenibu.

W rekomendacjach *G-BA 2022* i *CADTH 2022*, eksperci uznali, że ripretynib stanowi postęp terapeutyczny ze względu na korzyści w zakresie skuteczności odnotowane w kluczowym badaniu (*INVICTUS*). Natomiast w rekomendacji *HAS 2022* wskazano iż zdaniem ekspertów ripretynib charakteryzuje się wysokim stosunkiem korzyści do ryzyka.

A amerykańska Agencja ds. Leków przyznała wnioskowi o zatwierdzenie ripretynibu oznaczenie *Priority Review* i *Fast Track*, a także oznaczenie *Breakthrough Therapy*, które przyspiesza rozwój i ocenę leków przeznaczonych do leczenia poważnych schorzeń, gdy wstępne dowody kliniczne wskazują, że lek może wykazać znaczną poprawę w porównaniu z dostępnymi terapiami.

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, obejmujące zastosowanie m.in. leków przeciwbólowych czy przeciwwymiotnych.

Wybór komparatorów został wykonany zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytycznymi 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 chorych);
- 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.

¹ 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.

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).

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Rozporządzeniem 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 objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Qinlock® (ripretynib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu 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 objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien 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;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - proponowana interwencja (I);
 - proponowane komparatory (C);
 - efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
 - rodzaj włączanych badań (S).
-

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

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

Lek 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)*. Refundacja w ramach *Programu lekowego* umożliwi systematyczne monitorowanie leczenia oraz ocenę jego skuteczności.

Kryteria kwalifikacji do wnioskowanego *Programu lekowego* obejmują m.in.:

- wiek ≥ 18 roku życia;
- rozpoznanie mięsaka podścieliskowego przewodu pokarmowego potwierdzone histologicznie;
- leczenie choroby zaawansowanej: brak możliwości wykonania resekcji lub obecność przerzutów udokumentowana na podstawie badania klinicznego lub wyników badań obrazowych;
- udokumentowaną progresję w czasie leczenia trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem lub nietolerancję inhibitorów kinazy pomimo modyfikacji dawkowania (3.-4. stopień toksyczności).

W poniższych podrozdziałach scharakteryzowano rozpatrywaną jednostkę chorobową.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST, kod ICD-10³: C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48) są to rzadkie nowotwory tkanek miękkich przewodu pokarmowego, stanowiące

³ Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

odrębną grupę najczęstszych nowotworów mezenchymalnych przewodu pokarmowego [Babula 2024, PTOK 2022].

GIST mogą być resekcyjne lub nieoperacyjne. Resekcyjne guzy GIST są usuwane chirurgicznie, jednakże prawdopodobny jest ich nawrót (u około 40% chorych ostatecznie dochodzi do nawrotu choroby) [NCCN 2023, Serrano 2014]. Zaawansowane GIST wytyczne PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) określają jako te w przypadku których brak jest możliwości resekcji lub w przypadku których wystąpiło uogólnienie nowotworu [PTOK 2022].

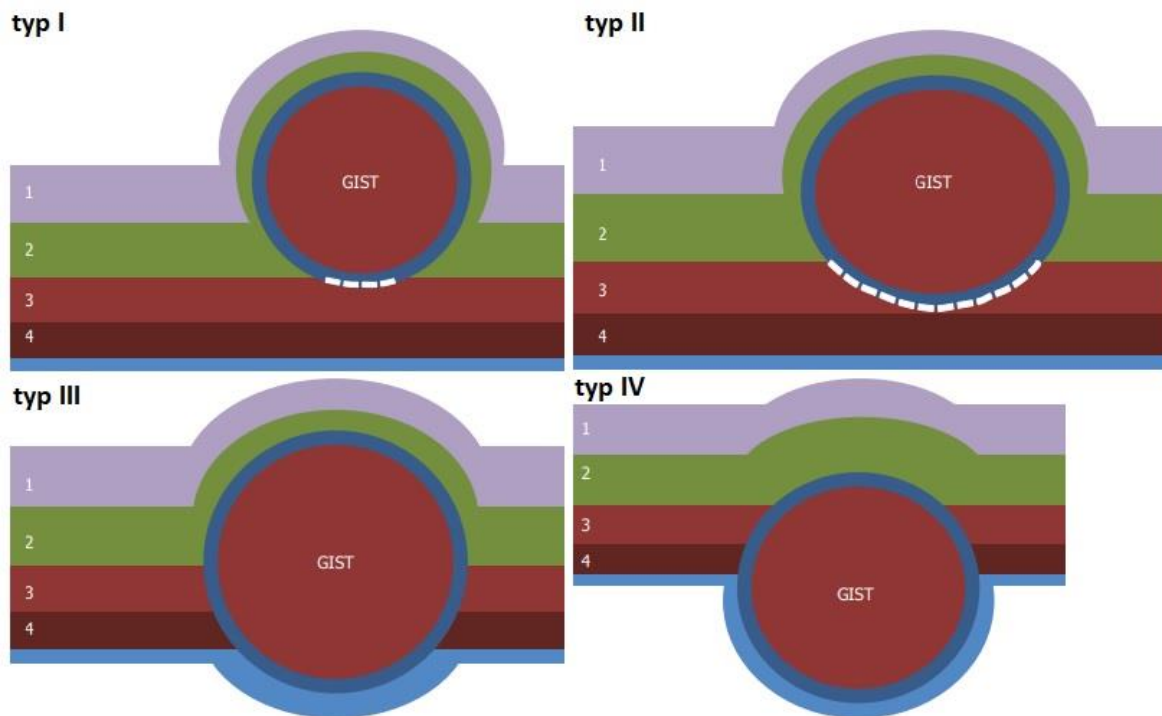
Nowotwory te mogą występować w dowolnym miejscu, najczęściej w żołądku (40-70% przypadków) lub jelicie cienkim (20-40% przypadków) [Bylina 2020]. Niewielka liczba GIST rozpoczyna się poza przewodem pokarmowym w pobliskich obszarach, takich jak sieć (ang. *omentum*, przypominająca fartuch warstwa tkanki tłuszczowej, która zwisa nad narządami w jamie brzusznej) lub otrzewna (cienka wyściółka narządów i ścian wewnątrz jamy brzusznej) [ACR 2024].

Guzy GIST ze względu na lokalizację w ścianie żołądka można podzielić na 4 typy:

- GIST typu I – ma bardzo wąskie połączenie z właściwą warstwą mięśniową i wystaje do światła żołądka, podobnie jak polip;
 - GIST typu II – ma szersze połączenie z warstwą mięśniową i wystaje do światła żołądka pod kątem rozwartym;
 - GIST typu III – znajduje się w środkowej części ściany żołądka;
 - GIST typu IV – wystaje głównie do błony śluzowej ściany żołądka [Lopez 2024, Kim 2015].
-

Klasyfikację GIST według lokalizacji w ścianie żołądka przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 1.
Klasyfikacja GIST na podstawie lokalizacji w ścianie żołądka



Białe przerywane linie wskazują obszar możliwy do wycięcia z właściwej warstwy mięśniowej: 1: Błona śluzowa; 2: Błona podśluzowa; 3: Okrągła warstwa mięśnia właściwego; 4: Podłużna warstwa mięśnia właściwego

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji Kim 2015 [Kim 2015]

Jedną z klasyfikacji GIST, zaproponowaną przez AJCC (Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka) w 2010 roku i stosowaną do dziś jest klasyfikacja systemu TNM (ang. *tumor/node/metastasis*), specjalnie dostosowana do GIST i w dużej mierze oparta na systemie Miettinen i Lasoty. W ramach tej klasyfikacji guzy pierwotne są podzielone na te, które wywodzą się z żołądka oraz z pozostałych lokalizacji [Bylina 2020].

W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację TNM stopni zaawansowania GIST.

Tabela 1.
Klasyfikacja TNM stopni zaawansowania GIST

Stopień zaawansowania	T (wielkość guza, ang. <i>tumor</i>)*	N (regionalne węzły, ang. <i>node</i>)**	M (przerzuty odległe, ang. <i>metastasis</i>)***	Indeks mitotyczny^
Guz żołądka/ sieci				
IA	T1 lub T2	N0	M0	niski
IB	T3	N0	M0	niski

Stopień zaawansowania	T (wielkość guza, ang. tumor)*	N (regionalne węzły, ang. node)**	M (przerzuty odległe, ang. metastasis)***	Indeks mitotyczny [^]
Guz żołądka/ sieci				
II	T1	N0	M0	wysoki
	T2	N0	M0	wysoki
	T4	N0	M0	niski
IIIA	T3	N0	M0	wysoki
IIIB	T4	N0	M0	wysoki
IV	każde T	N1	M0	każdy
		każde N	M1	każdy
GIST jelita (+ krezki, przełyku, śródtrzewnowy)				
I	T1 lub T2	N0	M0	niski
II	T3	N0	M0	niski
IIIA	T1	N0	M0	wysoki
	T4	N0	M0	niski
IIIB	T2	N0	M0	wysoki
	T3	N0	M0	wysoki
	T4	-	-	wysoki
IV	każde T	N1	M0	każdy
		każde N	M1	każdy

*T1 — nowotwór o maksymalnej wielkości ≤2 cm; T2 — nowotwór o maksymalnej wielkości >2 i ≤5 cm; T3 — nowotwór o maksymalnej wielkości >5 i ≤10 cm; T4 — nowotwór o maksymalnej wielkości >10 cm)

**N0 — nieobecność przerzutów; N1 — obecność przerzutów

***M0 — nieobecność przerzutów; M1 — obecność przerzutów

[^]liczba figur podziału na 50 pól widzenia w dużym powiększeniu lub na 5 mm² — HPF: niski ≤5 lub wysoki >5

Źródło: opracowanie własne na podstawie PTOK 2022 [PTOK 2022]

3.3. Etiologia i patogeneza

Nowotwory GIST prawdopodobnie wywodzą się z prekursorów komórek „rozsusznikowych” Cajala, które wykazują ekspresję receptorów *KIT* (CD117) i są zlokalizowane w warstwie mięśniowej przewodu pokarmowego. Komórki te są odpowiedzialne za ruchy perystaltyczne jelit, stąd ich nazwa [PTOK 2022, Babula 2024].

Zarówno białka receptora kinazy tyrozynowej (*KIT*), jak i płytkopochodnego czynnika wzrostu alfa (*PDGFRA*) są receptorami dla czynników wzrostu, które są aktywowane w normalnych tkankach tylko w określonych sytuacjach, na przykład gdy potrzebne są nowe komórki. Mutacje *KIT* i *PDGFRA* prowadzą do niezależnej aktywacji receptora przy braku ligandu. Nazywa się to aktywacją konstytutywną. Oznacza to, że komórka przeprowadza spontaniczną

proliferację bez normalnego ligandu sygnalizacyjnego, który nakazuje komórce wzrost. Rezultatem jest niekontrolowany wzrost guza [GIST SUPPORT 2024].

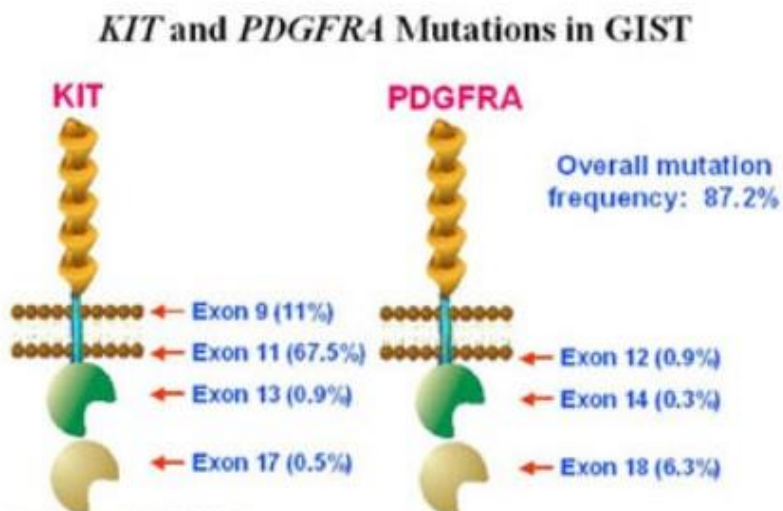
Proces nowotworowy jest najczęściej wynikiem aktywującej mutacji somatycznej w genach *KIT* (około 70-80% przypadków) lub genach *PDGFRA* (około 5-15% przypadków), co prowadzi do zaburzenia procesu zastępowania starych komórek nowymi i powoduje ich nadmierną proliferację oraz powstanie zmiany nowotworowej. Pozostałą część stanowią GIST (około 15% przypadków) w przypadku których nie stwierdza się mutacji w obrębie genu *KIT* lub *PDGFRA*, są to tak zwane nowotwory „typu dzikiego” (ang. *wild type*), wśród których wyróżnić można nowotwory z niedoborem enzymu dehydrogenazy bursztynianowej oraz bez niedoboru tego enzymu [Babula 2024, Bylina 2020].

W większości przypadków (85%) mutacja związana z GIST jest znana. Mutacje w genach *KIT* i *PDGFRA*, które kodują receptory błonowe o aktywności kinazy tyrozynowej, wykazują charakter wykluczający się, co oznacza, że nie występują równocześnie w obu genach, oraz charakter aktywujący, co oznacza, że receptory stają się aktywne metabolicznie bez konieczności połączenia się z ligandem. W przypadku mutacji w GIST najczęściej obserwuje się je w protoonkogenie *KIT*, przy czym większość (około 70%) występuje w eksonie 11. Rzadziej mutacje są obecne w eksonie 9. (w zależności od źródła 6–8% lub 7-10%) i sporadycznie dotyczą eksonów 13. i 17. tego genu. W wielu przypadkach GIST, gdzie nie wykryto mutacji w genie *KIT*, obserwuje się mutacje w genie *PDGFRA*, głównie w eksonie 18. i rzadziej w eksonie 11. [Babula 2024, PTOK 2022].

Schematyczne przedstawienie struktury receptorów *KIT* i *PDGFRA*, z odsetkiem nowotworów GIST z mutacjami zidentyfikowanymi w każdym eksonie przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 2.

Schematyczne przedstawienie struktury receptorów *KIT* i *PDGFRA*, wraz z odsetkiem nowotworów GIST z mutacjami zidentyfikowanymi w każdym eksonie



Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *GIST SUPPORT 2024* [GIST SUPPORT 2024]

W przypadku GIST występujących u osób młodych często stwierdza się także zaburzenia w genie kodującym podjednostki dehydrogenazy bursztynianowej (SDH) [PTOK 2022].

Stosunek częstości występowania kluczowych mutacji, wraz z ich typową lokalizacją i charakterystyką, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Stosunek częstości występowania kluczowych mutacji, wraz z ich typową lokalizacją i charakterystyką

Mutacja	Szacowana częstość występowania [%]	Najczęstsza lokalizacja	Charakterystyka ⁴
Mutacja KIT (około 80% przypadków)			
Ekson 9 (lub ekson 8)	5-10	Jelito cienkie, żołądek, okrężnica, odbyt	Niższa wrażliwość na imatynib w dawce 400 mg/dzień. Wrażliwość na sunitynib, regorafenib, awaprytynib, ripretynib.
Ekson 11 (delecje, w tym <i>del 557-558</i> , mutacje <i>missense</i> , insercje, inne)	60-70	Żołądek, jelito cienkie, okrężnica, odbyt	Najlepiej reaguje na imatynib; wrażliwy na sunitynib, regorafenib, awaprytynib, ripretynib. Występowanie w rodzinnych GIST.
Ekson 13 (K542E)	<1		Odpowiedź kliniczna na imatynib tylko u niektórych chorych. Mniejsza wrażliwość na sunitynib. Wrażliwy na regorafenib, awaprytynib, ripretynib. Występowanie w rodzinnych GIST.
Ekson 17 (D820Y, N822K, Y823D)	1		Brak wrażliwości na imatynib. Wrażliwy na awaprytynib i ripretynib, częściowo na sunitynib i regorafenib. Występowanie w rodzinnych GIST.
Mutacja PDGFRA (około 15% przypadków)			
Ekson 12 (np. V561D)	<1	Żołądek	Obserwowana odpowiedź na imatynib z wyjątkiem mutacji D842V (niewrażliwa). Mutacja D842V wysoce wrażliwa na awaprytynib.
Ekson 14 (N659K)	<1		
Ekson 18 (np. D842V)	10-15		
KIT i PDGFRA typu dzikiego, bez niedoboru SDH			

⁴ W głównym badaniu klinicznym dla ripretynibu (*INVICTUS*) chorych nie przydzielono losowo według statusu mutacji genów KIT/PDGFRA, a małe rozmiary próby nie pozwoliły na pełną ocenę skuteczności w przypadku mutacji eksonu 14 KIT, mutacji eksonu 18 KIT, KIT/PDGFRA WT lub mutacji PDGFRA (szczególnie mutacji substytucji D842V eksonu 18). Uzasadnieniem tego projektu badania było zapewnienie chorych skutecznego leczenia zaawansowanego GIST ≥ czwartej linii, ponieważ mediana przeżycia dla chorych z nieleczonym GIST po niepowodzeniu kilku TKI wynosi około 1 miesiąca. Dobór grupy w analizie skuteczności (eksyony KIT 9, 11, 13 i 17) był podyktowany wielkością próby oraz faktem iż są to powszechne mutacje pierwotne i wtórne w GIST, a skuteczność leku przeciwko tym mutacjom potwierdza szeroki mechanizm działania ripretynibu [Bauer 2021a].

Mutacja	Szacowana częstość występowania [%]	Najczęstsza lokalizacja	Charakterystyka ⁴
Mutacja <i>NF1</i>	1-2	Jelito cienkie	Przebieg łagodny, związany z nerwiakowłókniakowatością typu I. Prawdopodobnie niewrażliwy na dostępne inhibitory <i>KIT</i> .
Mutacja <i>BRAF</i>	<1	Jelito cienkie, żołądek	Prawdopodobnie niewrażliwy na dostępne inhibitory <i>KIT</i> . Ripiretytib hamuje <i>BRAF in vitro</i> .
Mutacje <i>HRAS</i> , <i>NRAS</i> lub <i>KRAS</i>	Bardzo rzadka	Nieznana	Niewrażliwy na inhibitory <i>KIT</i> .
Translokacje (fuzje <i>FGFR1</i> , <i>NTRK3</i> <i>RTK</i> lub inne)		Jelito cienkie, okrężnica, odbytnica	Niewrażliwy na inhibitory <i>KIT</i> . Wrażliwy na inhibitory <i>NTRK</i> (w przypadku rearanżacji <i>NTRK</i>).
<i>KIT</i> i <i>PDGFRA</i> typu dzikiego, z niedoborem <i>SDH</i>			
Mutacja <i>SDHA</i> , <i>SDHB</i> , <i>SDHC</i> lub <i>SDHD</i> (w tym zespół Carneya-Stratakisa)	ok.3	Żołądek, jelito cienkie (rzadziej)	Komórki nabłonkowe. Powszechny w GIST u dzieci i młodych dorosłych. Często przerzuty do węzłów chłonnych, łagodny przebieg.
Brak ekspresji <i>SDHB</i> (w tym triada Carneya)	<1	Żołądek	Niewrażliwy na imatynib, lepsza odpowiedź na sunitynib.

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Babula 2024* [Babula 2024]

Mimo iż wiele rodzajów mutacji *KIT* i *PDGFRA* zostało już opisanych, ich znaczenie prognostyczne i predykcyjne jest nadal przedmiotem badań. W badaniu RWE przeprowadzonym w populacji chorych z GIST zarejestrowanych w Polskim Rejestrze Klinicznym GIST przeanalizowano spektrum, częstość i znaczenie prognostyczne mutacji *KIT* i *PDGFRA*. Ogólny wskaźnik mutacji w badaniu wyniósł 82,2% wszystkich przypadków, przy czym mutacje *KIT* w eksonie 11 i 9 stanowiły odpowiednio 61,1% i 7,3% [Woźniak 2012].

Wyniki badania wskazują, iż delecje w eksonie 11 *KIT*, szczególnie te obejmujące kodony 557 i/lub 558, są związane z wysokim ryzykiem przerzutów i są zgłaszane jako niezależny niekorzystny czynnik prognostyczny. Pojedyncze substytucje eksonu 11 *KIT* są związane z dłuższym przeżyciem wolnym od nawrotu i całkowitym przeżyciem. Natomiast duplikacje eksonu 9 *KIT*, występujące prawie wyłącznie w nowotworach jelit, korelują z występowaniem złośliwości. Stwierdzono, że homo- i hemizygotyczne mutacje *KIT* mają związek z przerzutami guza do wątroby i złym rokowaniem klinicznym choroby. GIST z mutacją *PDGFRA* charakteryzują się zazwyczaj niską liczbą mitotyczną i niskim potencjałem złośliwości, a w większości przypadków mogą stanowić klinicznie łagodne guzy [Woźniak 2012].

Obecność zmutowanych genów *KIT* lub *PDGFRA* w GIST ma istotne znaczenie w przewidywaniu reakcji na leczenie. W związku z tym w każdym przypadku rozpoznania GIST i po rozpoczęciu leczenia wytyczne PTOK zalecają przechowywanie materiału do późniejszych analiz molekularnych. Analiza mutacji ma wartość predykcyjną dla wrażliwości na terapię celowaną molekularnie [PTOK 2022].

3.4. Rozpoznanie i monitorowanie postępu choroby

W celu rozpoznania GIST wykonuje się:

- badania przedmiotowe i podmiotowe;
- badania obrazowe;
- ocenę patomorfologiczną [PTOK 2022].

W celu oceny stopnia zaawansowania nowotworu oraz zaplanowania postępowania chirurgicznego wraz z biopsją zaleca się wykonanie tomografii komputerowej jamy brzusznej z wykorzystaniem środka kontrastowego podawanego dożylnie oraz doustnie [PTOK 2022].

W przypadku GIST zlokalizowanych w odbytnicy, w rozpoznaniu można alternatywnie wykorzystać badanie rezonansu magnetycznego. W przypadku podejrzenia GIST w badaniu endoskopowym, pomocna jest ultrasonografia endoskopowa (EUS). Dla niewielkich zmian (o średnicy ≤ 2 cm) zlokalizowanych w górnym odcinku przewodu pokarmowego, jedynym zalecanym postępowaniem może być kontrola endoskopowa, a ewentualne usunięcie zmiany można rozważać jedynie w przypadkach, gdy obserwacje wykazują powiększanie się zmiany w czasie [PTOK 2022].

W przypadku podejrzenia pierwotnego GIST, posiadając odpowiednie warunki techniczne, można zastosować różne metody biopsji. Obejmują one biopsję igłową pod EUS, biopsję gruboigłową przez powłoki, lub biopsję otwartą poprzez laparotomię (wycinającą lub nacinającą, zależnie od sytuacji klinicznej). W celu wykonania przyszłych ewentualnych badań molekularnych należy zachować część pobranego materiału [PTOK 2022].

W większości przypadków GIST występuje ekspresja antygenu CD117 i/lub DOG1, którą można wykryć metodami immunohistochemicznymi. Dodatnia reakcja wskazująca na obecność antygenu CD117 występuje w ok. 95% przypadków, co stanowi najważniejsze kryterium w diagnostyce różnicowej. U chorych, u których nie stwierdza się ekspresji CD117 niezbędne są badania obecności mutacji w genach *KIT* i *PDGFRA* oraz ponowna konsultacja

preparatów w zakładzie patologii mającym doświadczenie w rozpoznawaniu GIST. Materiałem do badań molekularnych może być tkanka guza z bloczka parafinowego [PTOK 2022, Bylina 2020].

W poniższej tabeli przedstawiono dane niezbędne do sporządzenia raportu histopatologicznego z badania GIST.

Tabela 3.
Dane konieczne do raportu histopatologicznego z badania GIST

Badanie makroskopowe	Typ histologiczny	Badania immunohistochemiczne
<ul style="list-style-type: none"> • lokalizacja guza: żołądek, jelito cienkie, jelito grube, inna; • wymiary guza; • opis guza; • marginesy chirurgiczne; • badanie mikroskopowe. 	<ul style="list-style-type: none"> • podtyp w zależności od typu komórki; • indeks mitotyczny na 50 dużych pól widzenia; • stopień zaawansowania patomorfologicznego według 8. wydania klasyfikacji TNM AJCC/ UICC (pTNM) • ocena w skali Miettinen i Lasoty; • marginesy chirurgiczne • zmiany po leczeniu 	<ul style="list-style-type: none"> • CD117 DOG1; • badania molekularne; • mutacja genu <i>KIT</i>; • mutacja genu <i>PDGFRA</i>.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *PTOK 2022* [PTOK 2022]

Chorzy z grupy o wysokim i pośrednim stopniu agresywności, którzy nie kwalifikują się do leczenia uzupełniającego, powinni być regularnie monitorowani poprzez badania tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy z kontrastem co 3–4 miesiące przez pierwsze 2 lata po resekcji pierwotnego guza. Następnie badania kontrolne powinny odbywać się co 6 miesięcy przez kolejne 5 lat od pierwotnej operacji, a po upływie 5 lat zaleca się przeprowadzanie ich raz w roku. Te same okresy kontroli obowiązują również dla chorych po zakończeniu leczenia uzupełniającego. W przypadku resekcji GIST o niskim stopniu agresywności, badania kontrolne mogą być przeprowadzane raz w roku [PTOK 2022].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny GIST jest zróżnicowany i trudny do określenia, obejmując zarówno stabilny, wieloletni przebieg choroby, jak i gwałtowną progresję z szybkim rozwojem przerzutów odległych. Szacuje się, że od 10% do 30% przypadków GIST manifestuje złośliwy przebieg kliniczny [Stefura 2022, Bylina 2020].

Guzy mają wielkość od <1 cm do >40 cm, przy czym średni rozmiar w momencie rozpoznania klinicznego wynosi około 5 cm. Zazwyczaj powstają one w ścianie mięśniowej przewodu pokarmowego. Małe GIST mogą tworzyć lite masy podśluzówkowe, śródścienne lub, rzadziej, polipowate masy śródścienne. Duże guzy natomiast, mają tendencję do tworzenia zewnętrznych mas przytwierdzonych do zewnętrznej ściany jelita, obejmujących warstwy mięśniowe [PDQ 2024].

Klinicznie, GIST manifestują się różnorodnym spektrum zmian, począwszy od małych guzów o łagodnym przebiegu, aż do bardzo agresywnych nowotworów, które prowadzą do rozległych przerzutów [PTOK 2022].

Obraz kliniczny chorych na GIST różni się w zależności od następujących czynników:

- lokalizacji anatomicznej;
- wielkości guza;
- szybkości wzrostu guza [PDQ 2024].

Objawy kliniczne GIST są niespecyficzne i mogą obejmować:

- bóle brzucha;
- krwawienie z przewodu pokarmowego (najczęstszy obraz), które może być ostre (*melena* lub *hematemesis*) lub przewlekłe, powodujące niedokrwistość;
- niedrożność przewodu pokarmowego;
- dysfagia;
- wczesna sytość;
- objawy przypominające „ostry brzuch” [PDQ 2024, PTOK 2022, Stefura 2022].

W początkowych stadiach, niewielkie zmiany często pozostają bezobjawowe i mogą być rozpoznane przypadkowo podczas operacji, badań radiologicznych lub endoskopii [PTOK 2022, PDQ 2024].

Typowe miejsca przerzutów GIST obejmują wątrobę i rozsiew do otrzewnej w obrębie jamy brzusznej. U dorosłych zajęcie węzłów chłonnych i przerzuty do płuc lub innych miejsc poza jamą brzuszną są nietypowe [PDQ 2024].

Do czynników rokowniczych dla GIST bez przerzutów należą:

- indeks mitotyczny;
-

- wielkość guza;
- lokalizacja guza (żołądek, poza żołądkiem, odbytnica);
- pęknięcie guza;
- charakterystyka obrazowania [PDQ 2024, Stefura 2022].

W przypadku GIST pochodzących z żołądka, rokowanie jest korzystniejsze, gdy guz jest umiejscowiony w jelicie cienkim lub grubym [PTOK 2022].

U każdego chorego po operacji pierwotnego GIST i otrzymaniu ostatecznego wyniku badania histologicznego należy ocenić ryzyko nawrotu. Kluczowe czynniki ryzyka nawrotu po usunięciu pierwotnego nowotworu obejmują wartość wskaźnika mitotycznego, rozmiar i lokalizację guza, a także stan marginesów chirurgicznych, zwłaszcza śródoperacyjne pęknięcie guza [PTOK 2022].

Powikłania GIST mogą być przedoperacyjne lub pooperacyjne. Powikłania przedoperacyjne zwykle występują, gdy guzy są większe niż 4 cm i mogą obejmować:

- krwotok;
- niedrożność jelit/ dwunastnicy;
- wgłobienie jelit;
- skręt jelit;
- perforację [Lopez 2024].

Powikłania pooperacyjne po resekcji GIST są podobne do tych, które zwykle towarzyszą dużym operacjom jamy brzusznej i przewodu pokarmowego obejmując m.in.: zakażenie miejsca nacięcia, rozejście się rany z wytrzewieniem lub bez, zakażenie układu moczowego, zapalenie płuc, tworzenie się ropnia w jamie brzusznej perforację czy niedrożność jelita cienkiego. Prawdopodobieństwo wystąpienia perforacji po resekcji endoskopowej zależy od 2 czynników: rodzaju i lokalizacji GIST. Ryzyko to jest istotnie wyższe w przypadku GIST typu III i IV (94,7%) niż w przypadku GIST typu I i II (15,3%). Ponadto, prawdopodobieństwo perforacji jest wyższe w przypadku guzów zlokalizowanych w dnie żołądka niż w przypadku guzów w jakiegokolwiek innej lokalizacji [Lopez 2024].

Zarówno objawy choroby, jak i powikłania terapii negatywnie wpływają na jakość życia związaną ze stanem zdrowia (HRQoL) chorych [CADTH 2022].

3.6. Epidemiologia

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego stanowią stosunkowo rzadką jednostkę chorobową, jednak nadal są najczęstszym nowotworem mezenchymalnym w przewodzie pokarmowym. Ponadto, przebiegają w większości bezobjawowo, w związku z czym nie są one powszechnie rozpoznawane w czasie życia chorych [Jones 2023, Mantese 2019].

Zestawienia epidemiologiczne dotyczące GIST są rzadko publikowane. Z retrospektywnych badań populacyjnych przeprowadzonych w Szwecji wynika, że zachorowania na GIST, obejmujące zarówno postaci o niskim ryzyku, jak i agresywne, wynoszą 15–16 przypadków na rok na milion mieszkańców. W polskich warunkach, byłoby to równoważne ponad 600 nowym przypadkom rocznie. W Stanach Zjednoczonych szacuje się, że liczba uogólnionych/ nieoperacyjnych przypadków GIST wynosi ponad 1 000 nowych zachorowań rocznie (co stanowi 3–4 przypadki na 1 milion mieszkańców) [AOTMiT 2022a_TLI].

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego występują w równym stopniu u obu płci i mogą występować w każdym wieku, przy czym częściej u osób starszych [CADTH 2022, PTOK 2022].

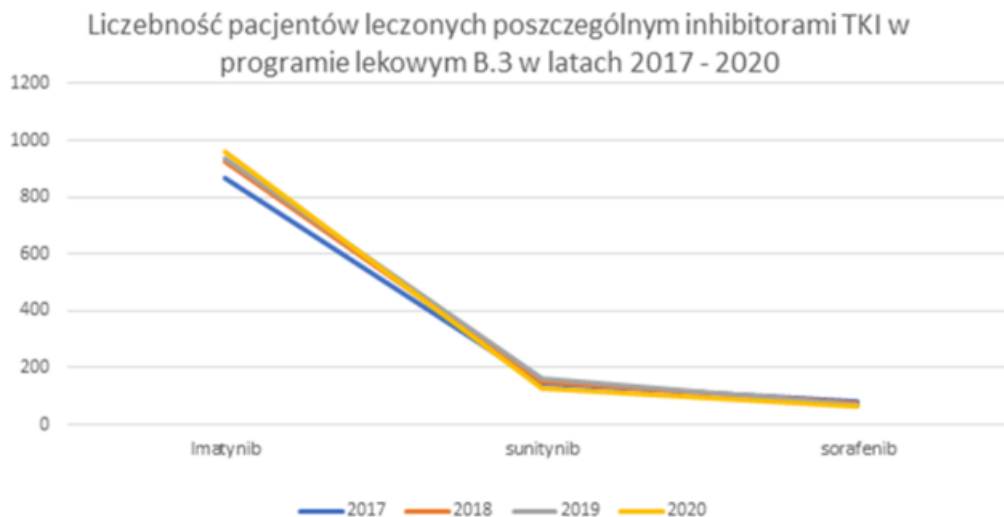
Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, w 2021 roku raportowano 1 189 przypadków zachorowań na nowotwory złośliwe tkanki łącznej i innych tkanek miękkich [KRN 2024]. Analiza Rejestru Klinicznego GIST wskazuje, że są one obecnie najczęściej rozpoznawanymi złośliwymi nowotworami mezenchymalnymi przewodu pokarmowego [PTOK 2022]. Dokładne dane epidemiologiczne dla Polski nie są dostępne, ale przyjmując wskaźniki epidemiologiczne z innych krajów, z zachorowalnością około 1,0-1,5 na 100 000 rocznie i odsetkiem chorych z zaawansowanym GIST wynoszącym 20-40%, możliwe jest, że w Polsce u 150-200 osób rocznie rozpoznaje się zaawansowanego GIST.

Do 1 maja 2023 r. leczenie chorych z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego w Polsce odbywało się w ramach programu lekowego B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)”. Chorzy w ramach programu mogli być leczeni za pomocą imatynibu (leczenie adjuwantowe, leczenie choroby zaawansowanej – I linia), sunitynibu (progresja w czasie leczenia imatynibem – II linia) i sorafenibem (progresja w czasie leczenia imatynibem oraz progresja w czasie leczenia sunitynibem – III linia leczenia).

Na Rysunku poniżej przedstawiono liczebność chorych leczonych poszczególnymi lekami w ramach programu lekowego B.3 w latach 2017-2020 na podstawie danych sprawozdawczych NFZ.

Rysunek 3.

Liczebność chorych leczonych poszczególnymi lekami w ramach programu lekowego B.3 w latach 2017- 2020 na podstawie danych sprawozdawczych NFZ



Dane z międzynarodowych badań klinicznych, wskazują że populacja chorych kwalifikujących się do stosowania produktu leczniczego Qinlock® wynosi 2 chorych na milion zdrowych osób [Blay 2020, Demetri 2013].

[Redacted text block]

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* [BIA Qinlock®] będącej integralną częścią niniejszej analizy.

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

3.7.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia GIST, zwracając szczególną uwagę na postać zaawansowaną lub przerzutową.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 7 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej opisujący aktualne standardy postępowania w leczeniu GIST.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ⁵	Rok wydania	Cel
GEIS	2023 [GEIS 2023]	Leczenie nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego
NCCN	2023 [NCCN 2023]	Leczenie nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego
SEOM-GEIS	2022 [SEOM-GEIS 2022]	Diagnostyka i leczenie nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego
ESMO-EURACAN-GENTURIS	2021 [ESMO-EURACAN-GENTURIS 2021]	Diagnostyka i leczenie nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego
ESMO-EURACAN	2018 [ESMO-EURACAN 2018]	Diagnostyka i leczenie nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego
BSG	2017 [BSG 2017]	Leczenie nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego
GEIS	2017 [GEIS 2017]	Leczenie nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego

Wytyczne polskie

Organizacja ⁶	Rok wydania	Cel
PTOK	2022 [PTOK 2022]	Diagnostyka i leczenie nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego

⁵ GEIS – hiszpańska grupa badawcza ds. mięsaka; NCCN – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów; SEOM – hiszpańskie towarzystwo onkologii medycznej; ESMO – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Medycznej; EURACAN – europejska sieć referencyjna ds. rzadkich nowotworów litych u dorosłych; GENTURIS – europejska sieć referencyjna ds. zespołów ryzyka nowotworu genetycznego; BSG – brytyjska grupa ds. mięsaka

⁶ PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

Wszystkie wytyczne jednogłośnie wskazują, iż standardem leczenia chorych na GIST ze zmianami niemożliwymi do wycięcia, nawrotowymi lub przerzutami jest **imatynib** w dawce 400 mg na dobę i stanowi on I linię leczenia. W przypadku progresji choroby wytyczne zalecają zwiększenie dawki imatynibu do maksymalnej tj. 800 mg/ dobę (400 mg dwa razy dziennie), szczególnie u chorych z GIST z mutacją w eksonie 9 *KIT*.

Jako II linię leczenia w przypadku progresji GIST po zastosowaniu maksymalnej dawki imatynibu wytyczne wskazują inhibitory kinaz tyrozynowych II linii np. **sunitynib** w dawce 50 mg dziennie przez 4 tygodnie z 2 tygodniami przerwy lub 37,5 mg w sposób ciągły.

Standardowe leczenie III linii obejmuje **regorafenib** 160 mg dziennie przez 3 tygodnie z 1 tygodniem przerwy. W Polsce regorafenib stanowi zarejestrowaną, ale nierefundowaną opcję terapeutyczną w ramach III linii leczenia.

Najnowsze wytyczne jako terapię IV. linii zalecają ripretynib 150 mg raz dziennie, który stanowi standard leczenia u chorych z progresją lub nietolerancją imatynibu, sunitynibu, regorafenibu [NCCN 2023, GEIS 2023, SEOM-GEIS 2022, ESMO-EURACAN-GENTURIS 2021].

W przypadku chorych z mutacją *PDGFRA* w eksonie 18 D842V większość wytycznych jako standardowe leczenie zaleca **awaprytynib** w dawce 300 mg/ dobę [PTOK 2022, NCCN 2023, GEIS 2023, SEOM-GEIS 2022, ESMO-EURACAN-GENTURIS 2021].

U wybranych chorych jako środek paliatywny można rozważyć leczenie za pomocą **radioterapii** [PTOK 2022, NCCN 2023, ESMO-EURACAN-GENTURIS 2021]. Niektóre wytyczne proponują możliwość rozważenia ponownego wprowadzenia wcześniej tolerowanego i skutecznego imatynibu w celu łagodzenia objawów. Należy jednak rozważyć ryzyko wystąpienia działań toksycznych [ESMO-EURACAN-GENTURIS 2021, ESMO-EURACAN 2018, GEIS 2017, BSG 2017].

W oparciu o ograniczone dane wytyczne jako opcje leczenia u chorych z GIST wskazują także **sorafenib, pazopanib i ponatynib** [NCCN 2023, GEIS 2017].

W poniższej tabeli przedstawiono wytyczne kliniczne, dotyczące leczenia zaawansowanego GIST.

Tabela 4.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia GIST

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zalecenia, poziom dowodów]
Wytyczne polskie	
PTOK 2022	<p>Leczenie w stadium zaawansowanym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obecnie standardem leczenia chorych ze zmianami niemożliwymi do wycięcia, nawrotowymi lub przerzutami jest imatynib [I, 1]⁷; • Uwzględniając pierwotną charakterystykę molekularną GIST, najlepsze odpowiedzi na imatynib obserwuje się w przypadku stwierdzenia najczęściej występującej mutacji w eksonie 11 <i>KIT</i> (kodującym wewnątrzkomórkową okolicę przybłonową przezbłonowego receptora <i>KIT</i>), znacznie zaś gorsze wyniki dotyczą mutacji w eksonie 9. lub braku mutacji w genie <i>KIT</i> (niekiedy wiąże się to z występowaniem mutacji w genie <i>PDGFRA</i>, zwłaszcza <i>D842V</i>) [I, 1]; • W przypadkach progresji po zwiększeniu dawki imatynibu do maksymalnej, czyli 800 mg [II, 2A], należy zastosować inhibitory kinaz tyrozynowych II linii (np. sunitynib); • Sunitynib, jest obecnie jedynym zarejestrowanym lekiem II linii, w przypadku oporności na imatynib lub jego nietolerancji; • Mediana czasu do progresji u chorych na GIST leczonych sunitynibem wynosi 6–8 miesięcy [I, 1]; • Terapię sunitynibem należy rozpoczynać od dobowej dawki 50 mg w 6-tygodniowym schemacie (4 tygodnie aktywnego leczenia i 2 tygodnie przerwy). W przypadku wystąpienia toksyczności możliwe jest zmniejszenie dobowej dawki do 37,5 lub 25 mg, oraz wydłużenie przerwy w schemacie leczenia. Coraz powszechniej akceptowany jest alternatywny schemat dawkowania ciągłego (37,5 mg codziennie bez przerw); • W prospektywnym badaniu klinicznym z losowym doborem chorych i kontrolowanym placebo wykazano wydłużenie PFS przy leczeniu regorafenibem u chorych na GIST opornych na imatynib i sunitynib i obecnie lek ten stanowi zarejestrowaną, ale nierefundowaną w Polsce opcję w ramach III linii postępowania [I, 1]; • W Polsce obecnie możliwe jest leczenie chorych po progresji na imatynibie i sunitynibie za pomocą sorafenibu poza wskazaniami rejestracyjnymi w ramach programu lekowego na podstawie pozytywnych wyników badania II fazy oraz badań kohortowych [II, 2A]; • Awaprytynib — wysoce specyficzny inhibitor kinaz <i>PDGFRA</i> i <i>KIT</i> jest zarejestrowany w Europie do leczenia chorych na zaawansowany (nieresekcyjny lub przerzutowy) GIST z obecnością mutacji <i>PDGFRA D842V</i> na podstawie wyników badania klinicznego fazy I <i>NAVIGATOR</i>, gdzie w tej grupie chorych stwierdzono odsetek odpowiedzi 91%, a mediana PFS wyniosła 34 miesiące, oszacowany odsetek 3-letnich OS wynosił 71% [II, 2A]; • W prospektywnym badaniu klinicznym III fazy <i>INVICTUS</i> pan-inhibitor <i>KIT</i> ripretynib w grupie chorych na zaawansowany GIST po progresji na standardowym leczeniu (imatynib, sunitynib i regorafenib) wykazał istotną korzyść kliniczną z poprawą mediany PFS 6,3

⁷ przyjmuje się powszechnie, że leczenie imatynibem należy kontynuować do chwili wystąpienia progresji nowotworu (nawet przez kilka lat), ponieważ zaprzestanie terapii może powodować szybką progresję choroby

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zalecenia, poziom dowodów]
	<p><u>miesiąca i OS 15,1 miesiąca w porównaniu z placebo, odpowiednio, PFS — 1 miesiąc i OS 6,6 miesiąca (p < 0,0001) — lek ten jest obecnie zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej w czwartej linii terapii, nier refundowany w Polsce [I, 2A];</u></p> <p>Inne terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku dalszej progresji zaleca się możliwość włączenia chorego do badań klinicznych z nowymi lekami (np. krenolanib), które w badaniach I fazy wykazały obiecującą aktywność również w przypadku występowania mutacji <i>PDGFRA D842V</i>; • W przypadku zmian objawowych lub rzadkiej ograniczonej progresji choroby można rozważyć zastosowanie postępowania zabiegowego (termoablacja zmian falami radiowymi, resekcja chirurgiczna, chemoembolizacja gałęzi tętnicy wątrobowej); • W rzadkiej sytuacji przerzutów w kościach należy rozważyć zastosowanie paliatywnej radioterapii; • W wybranych przypadkach można również rozważyć powrót do kontynuacji leczenia imatynibem w dobowej dawce 400 mg, co może znacząco spowolnić postęp choroby (część zmian pozostaje wrażliwa na imatynib); • Leczenie chirurgiczne w trakcie stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych należy planować u chorych z początkowo wyraźną częściową odpowiedzią i następnie stabilizacją zmian w 2 kolejnych badaniach KT (tzn. przez 4–6 miesięcy) oraz pod warunkiem możliwości resekcji zmian [III, 2A]. Jednocześnie konieczna jest kontynuacja leczenia imatynibem i/lub sunitynibem po wycięciu (w tym — doszczętnym) zmian resztkowych; • Nie należy stosować leczenia chirurgicznego w przypadkach wielogniskowej progresji GIST podczas stosowania imatynibu lub sunitynibu.
Wytyczne zagraniczne	
<p>GEIS 2023</p>	<p>Postępowanie w przypadku zlokalizowania zmiany:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Standardowym leczeniem zlokalizowanych GIST jest całkowita resekcja chirurgiczna [III,A]. • Leczenie uzupełniające imatynibem w dawce 400 mg na dobę jest wskazane u chorych z GIST, u których występuje wysokie ryzyko wystąpienia nawrotowych mutacji wrażliwych na imatynib w <i>KIT</i> lub <i>PDGFRA</i> [I,A]. • Imatynib w dawce 400 mg na dobę jest opcją leczenia dla chorych z mutacjami w eksonie 9 <i>KIT</i> [IV, C]. • Przed rozpoczęciem leczenia adiuwantowego imatynibem wymagane jest wykonanie profilu molekularnego <i>KIT</i> i <i>PDGFRA</i> [II,A]. • Leczenie neoadjuwantowym imatynibem można rozważyć w wielodyscyplinarnej komisji nowotworowej u chorych z GIST i chorobą miejscowo zaawansowaną, u których zmniejszenie guza może ułatwić wykonanie zabiegu chirurgicznego [III,A]. <p>Imatynib w leczeniu przerzutów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genotypowanie jest obowiązkowe w leczeniu chorych z zaawansowanym/przerzutowym GIST [II,A]. • Zaleca się w I linii leczenia imatynib w dawce 400 mg na dobę [I,A]. • Imatynib 400 mg co 12 godz. to zalecana dawka w leczeniu GIST z mutacją w eksonie 9 <i>KIT</i> [II,A]. • Nie jest jasne, czy imatynib powinien stanowić leczenie pierwszej linii w GIST <i>KIT</i> / <i>PDGFRA</i> <i>Wilde Type</i> [IV,C]. • U wybranych chorych po początkowej odpowiedzi na imatynib można rozważyć zabieg chirurgiczny R0/R1 [IV, B]. <p>Leczenie chorych opornych na leczenie imatynibem:</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zalecenia, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> Należy potwierdzić przestrzeganie leczenia i wykluczyć interakcje lekowe w momencie progresji w czasie stosowania któregośkolwiek z TKI (ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i>) [III, B]. Po niepowodzeniu imatynibu standardowym leczeniem drugiej linii jest sunitynib w dawce 50 mg dziennie 4/2 [I,A] lub 37,5 mg w sposób ciągły [III,C]. Przed sunitynibem można rozważyć zwiększenie dawki imatynibu do 400 mg dwa razy na dobę, szczególnie u chorych z GIST z mutacją w eksonie 9 <i>KIT</i> [III, B]. Standardowe leczenie trzeciej i czwartej linii to odpowiednio regorafenib 160 mg dziennie 3/1 (I,A) i ripretynib 150 mg raz dziennie [I,A]. Jedynym skutecznym leczeniem dostępnym w leczeniu GIST z mutacją <i>PDGFRA</i> D842V jest awaprytynib w dawce 300 mg na dobę, który powinien być wprowadzony, o ile to możliwe, jako leczenie pierwszej linii [III,A]. Utrzymywanie leczenia TKI poprawia wyniki i jest zalecane, gdy nie jest dostępna alternatywna opcja terapeutyczna [III, B]. W przypadku jednostronnej/ograniczonej progresji można rozważyć operację chirurgiczną po konsultacji komisją ekspercką [IV, C].
<p>NCCN 2023</p>	<p>Wszyscy chorzy powinni być oceniani i leczeni przez wielodyscyplinarny zespół posiadający wiedzę i doświadczenie w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) [2A].</p> <p><u>Progresja choroby (siła zaleceń 2A, chyba że wskazano inaczej):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ograniczona → kontynuacja podawania takiej samej dawki TKI i rozważenie następujących opcji w przypadku zmian postępujących po leczeniu imatynibem lub awaprytynibem: <ul style="list-style-type: none"> resekcja, jeśli to możliwe; procedury ablacji lub embolizacji lub chemoembolizacji; radioterapia paliatywna [2B] w przypadku zmian objawowych lub jeśli wcześniej leczono imatynibem w standardowej dawce: zmiana na sunitynib [1]; zwiększanie dawki imatynibu w miarę tolerancji (jeśli wcześniej leczono imatynibem w standardowej dawce; może być najskuteczniejsze u chorych z mutacją w eksonie 9 <i>KIT</i>). uogólniona (powszechna, ogólnoustrojowa) → W przypadku stanu sprawności 0–2 i progresji w leczeniu imatynibem lub awaprytynibem: <ul style="list-style-type: none"> zmiana na alternatywne TKI → <u>terapia ogólnoustrojowa</u> lub zwiększanie dawki imatynibu w miarę tolerancji (jeśli wcześniej leczono imatynibem w standardowej dawce; może być najskuteczniejsze u chorych z mutacją w eksonie 9 <i>KIT</i>). <p>Jeśli choroba postępuje pomimo wcześniejszych terapii, należy rozważyć następujące możliwości: badanie kliniczne, powtórna biopsja guza, aby potencjalnie zidentyfikować rzadkie mutacje, dla których można zastosować odpowiednią terapię celowaną, najlepsze leczenie wspomagające lub inne opcje leczenia → <u>terapia ogólnoustrojowa</u> [2A].</p> <p><u>Po zabiegu chirurgicznym (siła zaleceń 2A, chyba że wskazano inaczej):</u></p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zalecenia, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • całkowita resekcja (bez leczenia neoadiuwantowego) → obserwacja (choroba niskiego ryzyka lub nowotwory niewrażliwe na imatynib) lub adjuwant imatynib [kategoria 1] preferowany u chorych ze znacznym ryzykiem nawrotu (średnie lub wysokie ryzyko, jeśli u chorego występuje mutacja wrażliwa na imatynib) → wywiad i badania fizykalne oraz badania obrazowe co 3–6 miesięcy przez 5 lat (co 3 miesiące w przypadku wysokiego ryzyka), następnie co roku; • guz całkowicie wycięty po neoadiuwantowym leczeniu imatynibem → rozważeni kontynuacji leczenia uzupełniającego imatynibem (preferowane) u chorych ze znacznym ryzykiem nawrotu (średnie lub wysokie ryzyko) → wywiad i badania fizykalne oraz badania obrazowe co 3–6 miesięcy przez 5 lat (co 3 miesiące w przypadku wysokiego ryzyka), następnie co roku; • całkowita resekcja po neoadjuwantowym awaprytynibie, larotrekty nibie, entrekty nibie, sunitynibie lub dabrafenibie + tramety nibie → obserwacja → wywiad i badania fizykalne oraz badania obrazowe co 3–6 miesięcy przez 5 lat (co 3 miesiące w przypadku wysokiego ryzyka), następnie co roku; • całkowita choroba resztkowa (resekcja R2) → <u>postępowanie w przypadku nawrotu</u>. • pęknięcie guza → należy traktować jako chorobę przerzutową → <u>postępowanie w przypadku nawrotu lub terapia ogólnoustrojowa</u>. <p><u>W przypadku nawrotu [2A]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nieoperacyjna choroba pierwotna → obrazowanie podstawowe (należy rozważyć wyjściowe badanie PET/CT jeśli podczas obserwacji stosowane jest PET/CT. Należy pamiętać, że PET/CT nie zastępuje CT) → TKI (analiza mutacji może być przydatna w przewidywaniu odpowiedzi na terapię TKI) → obrazowanie w celu oceny odpowiedzi na leczenie i oceny przestrzegania zaleceń przez chorego → • odpowiedź na leczenie → kontynuacja leczenia TKI, konsultacja chirurgiczna, rozważenie resekcji (w przypadku przerzutów do wątroby należy rozważyć resekcję lub ablację/leczenie ukierunkowane na wątrobę, resekcja przerzutów, szczególnie jeśli możliwa jest całkowita resekcja, i może być korzystna u chorych przyjmujących imatynib lub sunitynib, u których stwierdza się odpowiedź radiologiczną lub ograniczony postęp choroby) → kontynuacja TKI, jeśli resekcja nie jest możliwa; • stabilna choroba → kontynuacja leczenia TKI; • choroba nawrotowa lub przerzutowa → terapia ogólnoustrojowa (TKI) przez całe życie → progresja choroby → <u>postępowanie w przypadku progresji</u>. <p>Terapia ogólnoustrojowa w przypadkach nieoperacyjnych, postępujących lub przerzutów (siła zaleceń 2A, chyba że wskazano inaczej):</p> <p><u>I linia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>preferowany schemat:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ imatynib [1] w przypadku wrażliwych mutacji (z wyjątkiem mutacji w eksonie 18 <i>PDGFRA</i>, które są niewrażliwe na imatynib, w tym <i>D842V</i>); ○ awaprytynib w leczeniu GIST z mutacjami w eksonie 18 <i>PDGFRA</i>, które są niewrażliwe na imatynib (w tym <i>PDGFRA D842V</i>); • <u>przydatne w pewnych okolicznościach</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ tylko GIST z dodatnim wynikiem fuzji genu NTRK: larotrekty nib, entrekty nib; ○ GIST z niedoborem SDH: sunitynib, regorafenib, pazopanib, imatynib/binimetynib [2B]; ○ mutacje <i>BRAF V600E</i>: dabrafenib + tramety nib. <p><u>II linia</u></p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zalecenia, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>preferowany schemat</u>: sunitynib [kategoria 1]. <u>W przypadku chorych nietolerujących sunitynibu należy rozważyć zmianę na ripretynib w dawce 150 mg na dobę</u>; • dazatynib (inny zalecany schemat leczenia). <p><i>III linia</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>preferowany schemat</u>: regorafenib [kategoria 1]; <p><i>IV linia</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>preferowany schemat</u>: ripretynib 150 mg na dobę [kategoria 1]. <p><u>Dodatkowe zatwierdzone opcje terapeutyczne po progresji</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>przydatne w pewnych okolicznościach</u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ awaprytynib, kabozantynib, ewerolimus + TKI⁸, nilotynib, pazopanib, zwiększenie dawki ripretynibu do 150 mg BID (jeśli wcześniej leczono ripretynibem w dawce 150 mg na dobę), sorafenib, ponatynib; ○ <u>ripretynib 150 mg na dobę, zwiększenie dawki ripretynibu do 150 mg BID (jeśli wcześniej leczono ripretynibem w dawce 150 mg na dobę)</u>.
SEOM-GEIS 2022	<p>Zlokalizowane GIST:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W celu określenia ryzyka nawrotu w przypadku wskazania do adiuwantowego leczenia imatynibem stosuje się zmodyfikowane kryteria ryzyka NIH [I, A]; • Standardowe leczenie uzupełniające u chorych wrażliwych na imatynib z GIST wysokiego ryzyka stanowi imatynib 400 mg/ dobę przez okres 3 lat [I, A]; • Imatynib w dawce 400 mg/ dobę jest dopuszczalny w leczeniu uzupełniającym chorych z GIST z mutacją w eksonie 9 genu <i>KIT</i> [IV, B]; • Można rozważyć zastosowanie adiuwantowe imatynibu u chorych pośredniego ryzyka z mutacjami <i>KIT</i> w eksonie 11 obejmującymi kodony 557 i/lub 558. kodony 557 i/lub 558 [III, B]; • Leczenie adiuwantowe imatynibem jest przeciwwskazane u chorych GIST z podtypami molekularnymi, o których wiadomo, że są odporne na imatynib [II, E]; • Neoadiuwantowe leczenie imatynibem można rozważyć w niektórych przypadkach o dużej objętości, wymagających zabiegu chirurgicznego oszczędzającego funkcje lub obciążonych ryzykiem krwawienia [II, B]. <p>Zaawansowane i przerzutowe GIST:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Operacja w przypadku choroby przerzutowej może być rozważana indywidualnie w ramach wielodyscyplinarnej komisji ds. nowotworów [IV, C]; • Imatynib w dawce 400 mg/ dobę jest standardowym lekiem I linii w leczeniu GIST z przerzutami [I, A];

⁸ TKI, które należy rozważyć do stosowania w połączeniu z ewerolimusem, obejmują imatynib, sunitynib lub regorafenib

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zalecenia, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • Imatynib w dawce 800 mg (400 mg/12 h) jest preferowany u chorych z GIST z mutacją <i>KIT</i> w eksonie 9 [II, B]; • Leczenie imatynibem powinno być kontynuowane bezterminowo do czasu progresji choroby lub nietolerancji leku [I, A]; • W przypadku postępu choroby przy dawce imatynibu 400 mg/dzień, możliwe jest zwiększenie dawki do 800 mg/ dobę (400 mg/12 godz.) [II, B]; • Sunitynib w dawce 50 mg/ dobę przez 4 tygodnie, z 2 tygodniami przerwy jest standardowym leczeniem II linii [I, A]; • Można rozważyć stosowanie sunitynibu w dawce ciągłej 37,5 mg/ dobę, biorąc pod uwagę jego lepszą tolerancję [III, B]; • Standardowym leczeniem III linii jest regorafenib w dawce 160 mg/dobę przez 3 tygodnie z 1 tygodniem przerwy [I, A]; • Standardowym leczeniem IV linii jest ripretynib w dawce 150 mg/ dobę [I, A]; • Awaprytynib w dawce 300 mg/ dobę jest zalecany w leczeniu chorych z GIST z <i>PDGFRA D842V</i>, niezależnie od linii leczenia [III, A].
<p>ESMO-EURACAN-GENTURIS 2021</p>	<p>Zlokalizowane/ lokoregionalne GIST:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Standardowym leczeniem zlokalizowanych GIST jest całkowite chirurgiczne wycięcie zmiany, bez wycinania klinicznie ujemnych węzłów chłonnych [III, A]. Celem jest wycięcie R0 (tj. wycięcie, którego marginesy są wolne od komórek nowotworowych przynajmniej w miejscu pochodzenia w przewodzie pokarmowym); • W przypadku planowania wycięcia laparoskopowego technika musi być zgodna z zasadami chirurgii onkologicznej [III, A]; • W przypadku GIST niskiego ryzyka zlokalizowanych w niekorzystnych miejscach można podjąć wspólnie z chorym decyzję o zaakceptowaniu ewentualnie R1 (mikroskopowo dodatnie) marginesy [IV, B]; • Leczenie adiuwantowe imatynibem w dawce 400 mg/dobę przez 3 lata jest standardowym leczeniem chorych z istotnym ryzykiem nawrotu [I, A; wynik w skali ESMO-MCBS v1.1: A]; • W przypadku mutacji <i>KIT</i> w eksonie 9, można rozważyć adiuwantowe leczenie imatynibem w wyższej dawce 800 mg/ dobę przez 3 lata [II, B; punktacja ESCAT: I-A]; • Nowotwory GIST z mutacją <i>PDGFRA</i> w eksonie 18 <i>D842V</i> nie powinny być leczone adiuwantowo [IV, D]; • Należy unikać leczenia uzupełniającego w GIST związanych z NF1 i GIST z ujemną ekspresją SDH [IV, D], jak również w przypadkach z mutacją <i>BRAF</i> lub <i>NTRK</i>; • U chorych z bardzo wysokim ryzykiem nawrotu z powodu pęknięcia guza w czasie operacji należy rozważyć zastosowanie adiuwantowej terapii imatynibem [IV, A]; • W przypadku, gdy operacja R0 nie jest możliwa lub wiąże się z poważnymi następstwami, a guz zawiera wrażliwą mutację, standardem jest przedoperacyjne leczenie imatynibem [III, A]. W przypadku mutacji <i>PDGFRA-D842V</i> można rozważyć neoadiuwantowe leczenie awaprytynibem [III, A; punktacja ESMO-MCBS v1.1: 3; punktacja ESCAT: I-B]. <p>Zaawansowane/ przerzutowe GIST:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Imatynib jest standardowym lekiem pierwszej linii w leczeniu miejscowo zaawansowanych, nieoperacyjnych i przerzutowych GIST, z wyjątkiem GIST bez mutacji <i>KIT/ PDGFRA</i> lub z mutacją <i>PDGFRA</i> w eksonie 18 <i>D842V</i> [I, A]. Standardowa dawka imatynibu wynosi 400 mg/ dobę [I, A]; • Imatynib jest standardowym leczeniem u chorych z przerzutami, u których wszystkie zmiany zostały usunięte chirurgicznie, a guz ma wrażliwy genotyp, chociaż zabieg chirurgiczny nie jest zalecany jako pierwotne leczenie w przypadku przerzutów [I, A];

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zalecenia, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • Standardowym leczeniem pierwszej linii u chorych z mutacją <i>KIT</i> w eksonie 9 jest imatynib w dawce 800 mg/ dobę [III, B; punktacja ESCAT: I-A]; • Standardowym leczeniem pierwszej linii u chorych z mutacją <i>PDGFRA</i> w eksonie 18 <i>D842V</i> jest awaprytynib w dawce 300 mg/ dobę [III, A; punktacja ESMO-MCBS v1.1: 3; punktacja ESCAT: I-B]; • W przypadku przerzutów leczenie powinno być kontynuowane przez czas nieokreślony, chyba że wystąpi nietolerancja lub chory zażąda przerwania leczenia [I, A]. Chirurgia resztkowej choroby przerzutowej powinna być zindywidualizowana [III, C]; • Chirurgiczne wycięcie postępującej choroby należy rozważyć indywidualnie u chorego z ograniczoną progresją, kontynuując leczenie imatynibem [IV, C]; • W przypadku progresji nowotworu przy dawce 400 mg imatynibu, dawkę można zwiększyć do 800 mg/ dobę (z wyjątkiem mutacji niewrażliwych) [III, B]; • W przypadku potwierdzonej progresji lub rzadkiej nietolerancji imatynibu, standardowym leczeniem drugiej linii jest sunitynib w dawce 50 mg/ dobę przez 4 tygodnie z przerwą 2 tygodnie lub, jako alternatywny schemat, 37,5 mg/ dobę [I, A; punktacja ESMO-MCBS v1.1: 3]; • Regorafenib, w dawce 160 mg/ dobę przez 3 z 4 tygodnie, jest standardową terapią III linii u chorych z progresją lub brakiem odpowiedzi na imatynib i sunitynib [I, A; punktacja ESMO-MCBS v1.1: 3]; • Ripretynib w dawce 150 mg/ dobę jest standardowym leczeniem czwartej linii u chorych z progresją lub nietolerancją imatynibu, sunitynibu, regorafenibu [I, A; punktacja ESMO-MCBS v1.1: 3]; • GIST z niedoborem SDH są niewrażliwe na imatynib i mogą wykazywać pewną wrażliwość na sunitynib i regorafenib [III, B]; • GIST z rearanżacją NTRK są wrażliwe na leczenie inhibitorami NTRK (np. larotrektytib, entrektytib) [III, A; punktacja ESMO-MCBS v1.1: 3; punktacja ESCAT: I-C]; • GIST z mutacją <i>BRAF</i> odnoszą korzyści z inhibitorów <i>BRAF</i> (w tym kombinacji inhibitorów <i>BRAF</i>-<i>MEK</i>) [V, B; wynik ESCAT: III-A]; • Ponowne podanie imatynibu (na który chory był już narażony z dowodami odpowiedzi) lub kontynuacja leczenia po progresji stanowi opcję leczenia [II, B]; • Radioterapia może być rozważana jako środek paliatywny u wybranych chorych [V, B].
ESMO-EURACAN 2018	<p>Zlokalizowane/ lokoregionalne GIST:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Standardowym leczeniem zlokalizowanych GIST jest całkowite wycięcie chirurgiczne zmiany, bez wycinania klinicznie ujemnych węzłów chłonnych [III, A]; • Jeśli planowane jest wycięcie laparoskopowe, technika musi być zgodna z zasadami chirurgii onkologicznej [III, A]; • Gdy chirurgia R0 wiąże się z poważnymi następstwami czynnościowymi, a przedoperacyjne leczenie farmakologiczne nie jest skuteczne, można wspólnie z chorym podjąć decyzję o zaakceptowaniu ewentualnych marginesów R1 (mikroskopowo dodatnich) [IV, B]; • Terapia adiuwantowa imatynibem przez 3 lata jest standardowym leczeniem chorych z istotnym ryzykiem nawrotu [I, A]; • Istnieje konsensus, że GIST z mutacją <i>PDGFRA D842V</i> nie powinny być leczone żadną terapią adiuwantową, biorąc pod uwagę brak wrażliwości tego genotypu zarówno <i>in vitro</i>, jak i <i>in vivo</i> [IV, D];

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zalecenia, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • Biorąc pod uwagę dane wspierające stosowanie wyższej dawki imatynibu (800 mg/ dobę) w przypadku mutacji eksonu 9 <i>KIT</i> w zaawansowanym GIST, niektórzy eksperci klinicyści preferują stosowanie tej dawki nawet w leczeniu adiuwantowym dla tego genotypu [II, B]; • W odniesieniu do tak zwanych GIST <i>KIT/ PDGFRA/ BRAF WT</i> istnieje konsensus dotyczący unikania leczenia adiuwantowego w GIST związanych z NF1 i GIST ujemnych pod względem ekspresji SDH [IV, D]; • W przypadku pęknięcia guza w czasie operacji dochodzi do wycieku komórek nowotworowych do jamy otrzewnej, dlatego można założyć, że istnieje utajona choroba otrzewnej. To naraża chorego na bardzo wysokie ryzyko nawrotu choroby otrzewnej. Dlatego u tych chorych należy rozważyć leczenie imatynibem [IV, A]; • W przypadku, gdy operacja R0 jest niewykonalna lub można ją osiągnąć za pomocą mniej okaleczającego/ oszczędzającego funkcję zabiegu chirurgicznego w przypadku zmniejszenia objętości (obejmuje to całkowitą resekcję żołądka i wszystkie inne duże zabiegi), leczenie wstępne imatynibem jest standardem [III, A]; • Istnieją ograniczone dane na temat tego, kiedy należy przerwać leczenie imatynibem przed zabiegiem chirurgicznym; jednak można je bezpiecznie przerwać na kilka dni lub nawet jeden dzień przed zabiegiem chirurgicznym i można je wznowić niezwłocznie po powrocie chorego do zdrowia po zabiegu chirurgicznym. <p>Zaawansowane/ przerzutowe GIST:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Imatynib jest standardowym leczeniem miejscowo zaawansowanej nieoperacyjnej i przerzutowej choroby [I, A], a także u chorych wcześniej leczonych adiuwantowo imatynibem, u których nie wystąpił nawrót choroby podczas jego stosowania; • Imatynib jest standardowym lekiem u chorych z przerzutami, u których wszystkie zmiany zostały usunięte chirurgicznie, chociaż zabieg chirurgiczny nie jest zalecany jako podstawowa metoda leczenia w przypadku przerzutów. Standardowa dawka imatynibu wynosi 400 mg/ dobę [I, A]; • Dane wykazały, że chorzy z nowotworami zawierającymi mutację <i>KIT</i> w eksonie 9 mają znacznie lepsze przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) przy wyższej dawce, tj. 800 mg/ dobę, co w związku z tym jest uznawane za standardowe leczenie w tej podgrupie chorych [III, B]; • Chorzy z mutacją <i>PDGFRA D842V</i> są ogólnie niewrażliwi na imatynib i inne TKI, a zatem są kandydatami do badań klinicznych nad nowymi lekami ukierunkowanymi na tę mutację. Wątpliwe jest, czy chorzy z tak zwanym GIST z niedoborem <i>wilde type</i> SDH odnoszą korzyści z dostępnych TKI; • W przypadku przerzutów leczenie imatynibem powinno być kontynuowane przez czas nieokreślony, ponieważ po przerwaniu leczenia zwykle następuje stosunkowo szybka progresja nowotworu, nawet jeśli zmiany zostały wcześniej wycięte chirurgicznie [I, A]; • Wybór opcji chirurgicznej powinien być zindywidualizowany po podjęciu decyzji z udziałem chorego w przypadku niepewności [III, C]; • Chirurgiczne wycięcie postępującej choroby może stanowić opcję paliatywną dla indywidualnych chorych z ograniczoną progresją, przy jednoczesnym kontynuowaniu leczenia imatynibem [IV, C]; • W przypadku progresji nowotworu przy dawce 400 mg, opcją może być zwiększenie dawki imatynibu do 800 mg/ dobę [III, B], z wyjątkiem mutacji niewrażliwych (w przypadku leczenia niższą dawką); • W przypadku potwierdzonej progresji lub rzadkiej nietolerancji imatynibu (po próbach opanowania skutków ubocznych za pomocą porad ekspertów, wykorzystania redukcji dawki i ewentualnie oceny stężenia w osoczu) standardowym leczeniem drugiej linii jest inny TKI, sunitynib [I, A];

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zalecenia, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • Dane wykazały, że codzienny schemat doustnego dawkowania w sposób ciągły z mniejszą dawką dobową sunitynibu (37,5 mg) jest skuteczny i dobrze tolerowany, chociaż nie przeprowadzono formalnego porównania w ramach randomizowanego badania klinicznego. Schemat ten można zatem uznać za opcję ustalaną indywidualnie [III, C]; • Regorafenib, w związku z jego rutynową dostępnością, stanowi standardową terapię trzeciej linii u chorych z progresją lub brakiem odpowiedzi na imatynib i sunitynib [I, A]; • Istnieją dowody na to, że kontynuowanie leczenia za pomocą TKI, nawet w przypadku choroby postępującej, może spowolnić progresję zamiast ją zatrzymać (jeśli w danym momencie nie jest dostępna żadna inna opcja), przynajmniej u części chorych z chorobą postępującą. Dlatego też opcją jest ponowne podjęcie leczenia lub kontynuacja leczenia po progresji imatynibem, na który chory był już narażony [II, B]; • Chorzy z GIST z przerzutami powinni być brani pod uwagę w badaniach klinicznych nowych terapii lub ich kombinacji.
BSG 2017	<p>Choroba zlokalizowana:</p> <p><u>Leczenie chirurgiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Standardowym leczeniem zlokalizowanych GIST jest całkowite chirurgiczne wycięcie zmiany, bez rozwarstwiania klinicznie ujemnych węzłów chłonnych [III, A]; • W przypadku zajęcia sąsiadujących narządów zaleca się, o ile to możliwe, resekcję <i>en bloc</i>. Jeżeli planowane jest wycięcie laparoskopowe, technika musi być zgodna z zasadami chirurgii onkologicznej [III, A]; • U chorych z dużymi guzami zdecydowanie odradza się dostęp laparoskopowy ze względu na ryzyko pęknięcia guza, co wiąże się z bardzo dużym ryzykiem nawrotu choroby. Celem jest wycięcie R0 (tj. wycięcie, którego brzegi są wolne od komórek nowotworowych). Kiedy operacja R0 może skutkować poważnymi następstwami funkcjonalnymi, np. całkowitą resekcją żołądka lub brzuszno-kroczową resekcją odbytnicy, terapię neoadjuwantową imatynibem należy traktować jako terapię standardową [IV, A]; • Przedoperacyjne podanie imatynibu należy rozważyć w przypadku dużych pierwotnych nowotworów żołądka lub odbytnicy, w przypadku których natychmiastowa resekcja może być ryzykowna, np. całkowita resekcja żołądka lub resekcja brzuszno-kroczowa. W takiej sytuacji analiza mutacji jest obowiązkowa przed rozpoczęciem leczenia imatynibem; • W przypadku braku skuteczności leczenia przedoperacyjnego lub gdy nie można zastosować leczenia, należy przeprowadzić z chorym dyskusję na temat akceptacji ewentualnej resekcji R1 z mikroskopowo dodatnimi marginesami (tj. marginesami wycięcia zawierającymi komórki nowotworowe) [IV, B]; <p><u>Terapia adiuwantowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie adiuwantowe imatynibem przez 3 lata stanowi standardowe leczenie u chorych ze znacznym ryzykiem nawrotu choroby [I, A]; • Istnieje zgoda co do tego, że GIST z mutacją <i>D842V</i> w genie <i>PDGFRA</i> nie powinny być leczone żadną terapią uzupełniającą, ze względu na brak wrażliwości tego genotypu na imatynib zarówno <i>in vitro</i>, jak i <i>in vivo</i> [IV, A]; • Jeśli doszło do pęknięcia guza przed operacją lub w jej trakcie, komórki nowotworowe zostaną rozlane do jamy otrzewnej, a zatem można założyć istnienie utajonej choroby otrzewnej. To naraża chorego na bardzo wysokie ryzyko nawrotu choroby otrzewnej. Dlatego u tych chorych należy rozważyć zastosowanie adiuwantowej terapii imatynibem;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zalecenia, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • Optymalny czas trwania leczenia w tych przypadkach nie jest znany, biorąc pod uwagę niepewność co do tego, czy należy je postrzegać jako zasadniczo z chorobą przerzutową, ale powinien wynosić co najmniej 3 lata, tak jak w przypadku resektowanego GIST wysokiego ryzyka. <p>Choroba przerzutowa: <u>Leczenie ogólnoustrojowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych z chorobą nieoperacyjną i przerzutową standardowym leczeniem jest imatynib [III, A], w tym także u chorych, którzy otrzymali wcześniej lek jako leczenie uzupełniające bez nawrotu choroby w trakcie tego leczenia; • Standardowa dawka imatynibu wynosi 400 mg/ dobę [I, A]; • Dane wykazały, że chorzy z mutacjami w eksonie 9 <i>KIT</i> uzyskują lepsze wyniki pod względem PFS przy wyższej dawce imatynibu 800 mg/ dobę, co stanowi zatem standardowe leczenie w tej podgrupie chorych [III, A]; • Leczenie za pomocą imatynibu należy kontynuować bezterminowo, gdyż po przerwaniu leczenia na ogół następuje stosunkowo szybka progresja nowotworu, nawet jeśli zmiany zostały wcześniej wycięte chirurgicznie [II, B]; • Wykazano, że całkowite wycięcie resztkowej choroby przerzutowej wiąże się z dobrym rokowaniem, pod warunkiem, że chory reaguje na imatynib, ale nigdy nie wykazano prospektywnie, czy jest to spowodowane zabiegiem chirurgicznym, czy selekcją chorego. Przeprowadzenie randomizowanego badania okazało się niewykonalne; dlatego też obecnie można omówić operację z chorym, ale nie jest ona zalecana na podstawie ostatecznego dowodu korzyści [III, C]; • Chirurgiczne wycięcie postępującej choroby nie jest zalecane ze względu na słabe wyniki opublikowanych serii, ale operacja ograniczonego postępu, takiego jak 'guzek w obrębie masy', została skojarzona z okresem wolnym od postępowania w tym samym zakresie, co leczenie drugiego rzutu sunitynibem. Dlatego może to być opcja paliatywna u chorego z ograniczonym postępowaniem, jednocześnie kontynuującego leczenie imatynibem [V, C]; • Można również zastosować procedury niechirurgiczne, takie jak ablacja przerzutów do wątroby prądem o częstotliwości radiowej; • W przypadku potwierdzenia postępu choroby lub wystąpienia rzadkiej nietolerancji na imatynib po wszystkich próbach zarządzania skutkami ubocznymi, standardowym leczeniem drugiej linii jest sunitynib [I, B]; • Opublikowano dane wskazujące, że ciągłe leczenie sunitynibem mniejszą dawką dobową wynoszącą 37,5 mg jest również skuteczne i dobrze tolerowane, chociaż nie przeprowadzono formalnego porównania w ramach randomizowanego badania klinicznego. Schemat ten można zatem uznać za alternatywny w zastosowaniu zindywidualizowanym [III, B]; • Regorafenib uznawany jest za standardową terapię trzeciej linii u chorych z progresją lub brakiem odpowiedzi na imatynib i sunitynib [I, B]; • Ponowne podjęcie lub kontynuacja leczenia za pomocą TKI, na które chory był już narażony, jest opcją, którą można rozważyć w celu kontroli objawów u chorych z progresją choroby [V, B].
GEIS 2017	<p>Zlokalizowane GIST: <u>Leczenie chirurgiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Standardowym leczeniem zlokalizowanych GIST jest całkowita resekcja chirurgiczna [III, A];

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zalecenia, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się stosowanie klasyfikacji grup ryzyka zaproponowanej przez Miettinenę, ponieważ najlepiej pozwala ona na identyfikację populacji niskiego, średniego i wysokiego ryzyka. Samoistne lub śródoperacyjne pęknięcie torebki należy uznać za bardzo negatywny czynnik prognostyczny; • Typ delecji mutacji wpływających na kodony 557 i 558 stwarza ryzyko nawrotu niezależnie od poprzedniej klasyfikacji, według różnych serii. Ryzyko jest największe w czasie pierwszych 30 miesięcy po operacji, a następnie drastycznie spada [IV, A]. <p><u>Leczenie adiuwantowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku chorych z grupy wysokiego ryzyka zaleca się 3-letnie leczenie adiuwantowe za pomocą imatynibu [I, A]; • W przypadku chorych niskiego ryzyka nie jest wskazane leczenie adiuwantowe [I, A]; • W przypadku chorych z grupy średniego ryzyka brak jest wystarczających dowodów naukowych na poparcie leczenia adiuwantowego imatynibem [III, B]. W przypadkach niepewnych istotne jest dokonanie oceny ryzyka nawrotu choroby i właściwa ich klasyfikacja przy wykorzystaniu zmodyfikowanej klasyfikacji narzędzi (zmodyfikowana klasyfikacja Miettinenę H. Joensuu) i wziąć pod uwagę genotyp; • GIST z mutacją <i>D842V PDGFRA</i> nie powinny być leczone terapią adiuwantową niezależnie od klasyfikacji ryzyka [IV, A]; <p>Przerzutowe GIST:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku chorych z przerzutowym lub nieoperacyjnym GIST podawanie imatynibu należy kontynuować aż do progresji choroby, nawet jeśli zmiany przerzutowe zostały wcześniej wycięte chirurgicznie lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. [I, A]; • U chorych z nietolerancją na imatynib należy omówić leczenie lekami II linii, takimi jak sunitynib. U niektórych chorych można również rozważyć zastosowanie nilotynibu [II, B]; • Oznaczenia imatynibu w osoczu mogą być szczególnie przydatne w przypadku podejrzenia nieprawidłowego przestrzegania zaleceń jako przyczyny progresji nowotworu, u chorych narażonych na ryzyko potencjalnie istotnych interakcji z innymi jednocześnie stosowanymi lekami lub nieoczekiwanych działań toksycznych [IV, B]; • W przypadku chorych, u których wystąpił nawrót w trakcie leczenia uzupełniającego, należy omówić leczenie II linii, w tym imatynib w dawce 800 mg/ dobę i sunitynib. W przypadku chorych, u których doszło do nawrotu choroby z przerzutami lub nieoperacyjnej choroby po przerwaniu leczenia imatynibem, chociaż nie są dostępne żadne bezpośrednie dowody prospektywne w oparciu o dane z badania <i>BRF14</i> i pośrednio obserwowany 84% odsetek odpowiedzi na ponowne leczenie imatynibem u chorych, u których wystąpił nawrót po zakończeniu leczenia jako uzupełnienie leczenia imatynibem w badaniu <i>SSGXVIII/AIO</i>, ogólne zalecenie jest takie, że należy ponownie włączyć imatynib w tej samej dawce, jaką zaleca się w leczeniu I linii [IV, B]; • Określenie genotypu jest obowiązkowe w leczeniu chorych z zaawansowanym/ przerzutowym GIST [II, A]; • Imatynib w dawce 400 mg/ dobę jest zalecany w pierwszej linii w zaawansowanym/ przerzutowym GIST [I, A]; • W przypadku mutacji w eksonie 9. zalecaną dawką imatynibu jest 800 mg/ dobę [II, A]; • W <i>PDGFRA/ KIT WT</i> GIST nie jest wystarczająco jasne, że imatynib powinien być standardem. W przypadku tych chorych należy zachęcać do udziału w określonych badaniach klinicznych (tj. regorafenib w leczeniu <i>WT</i> GIST; NCT02638766); • W przypadku mutacji <i>D842V</i> odpornej na imatynib można rozważyć alternatywne metody leczenia inne niż imatynib (tj. dazatynib). [IV, B]. Jednakże, jeśli to możliwe, badanie kliniczne powinno być pierwszą opcją w tej podgrupie chorych (tj. nadchodzące badania z inhibitorami <i>PDGFRA D842V</i>, crenolanibem lub <i>BLU-285</i> (NCT02508532));

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zalecenia, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • U wybranych chorych z dobrą odpowiedzią na początkowe leczenie imatynibem, u których choroba przerzutowa jest uznawana za resekcyjną można rozważyć leczenie chirurgiczne. Należy jednak pamiętać, że imatynib należy kontynuować po operacji [V, C]; <p>Chorzy z progresją choroby po niepowodzeniu leczenia imatynibem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pierwszą zalecaną czynnością, którą należy wykonać w przypadku progresji u chorych z przerzutowym GIST podczas leczenia imatynibem, jest sprawdzenie przestrzegania leczenia i wykluczenie interakcji lekowych [III, B]; • W przypadku niepowodzenia leczenia imatynibem zalecaną terapią jest sunitynib w dawce 50 mg/ dobę doustnie przez 4 tygodnie, po których następuje 2-tygodniowa przerwa [I, A]; • Przed podaniem sunitynibu można rozważyć skalowanie dawki imatynibu do 800 mg/ dobę, szczególnie u chorych z GIST z mutacjami w eksonie 9 <i>KIT</i> [III, B]; <p>Chorzy z opornością na leczenie imatynibem i sunitynibem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regorafenib stanowi aktualny standard dla chorych z progresją lub nietolerancją imatynibu i sunitynibu [II, A]; • Zachęca się lekarzy do włączania chorych z GIST do badań klinicznych po progresji w ramach wszystkich obecnych standardowych metod leczenia choroby zaawansowanej/ z przerzutami (imatynib, sunitynib i regorafenib); • Można rozważyć ponowne wprowadzenie wcześniej tolerowanego i skutecznego imatynibu w celu łagodzenia objawów, ale należy rozważyć ryzyko wystąpienia działań toksycznych [II, C]; • W oparciu o ograniczone dane wytyczne uwzględniają także sorafenib, pazopanib i ponatynib [III, C].

PTOK 2022

Poziom dowodów:

I – dowody z co najmniej jednego dużego kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją (RCT) o wysokiej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań RCT bez istotnej heterogeniczności;

II – małe badania RCT lub duże badania RCT z ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań RCT z istotną heterogenicznością;

III – prospektywne badania kohortowe;

IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne

V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.

Siła zaleceń:

1 – zalecenie oparte na materiale dowodowym wysokiej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego;

2A – zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego;

2B – zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto umiarkowany poziom konsensusu zespołu eksperckiego;

3 – zalecenie oparte na materiale dowodowym na jakimkolwiek poziomie jakości, w przypadku którego nie osiągnięto konsensusu zespołu eksperckiego

NCCN 2023

Poziom dowodów i konsensusu:

Kategoria 1 – w oparciu o dowody wysokiego poziomu, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia;

Kategoria 2A – w oparciu o dowody niższego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia;

Kategoria 2B – w oparciu o dowody niższego poziomu, NCCN zgadza się, że interwencja jest odpowiednia;

Kategoria 3 – w oparciu o jakikolwiek poziom dowodów, NCCN nie zgadza się, że interwencja jest odpowiednia.

Siła zalecenia:

Preferowana interwencja – interwencje oparte na najwyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach; oraz, w stosownych przypadkach, przystępności cenowej;

Inna zalecana interwencja – inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na mniej dojrzałych danych; lub znacznie tańsze przy podobnych wynikach;

Użyteczne w pewnych okolicznościach – inne interwencje, które mogą być stosowane w wybranych populacjach chorych (określone w zaleceniach).

SEOM-GEIS 2022

System klasyfikacji zaleceń w wytycznych klinicznych Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych (ang. *Infectious Diseases Society of America-US Public Health Service Grading System for Ranking Recommendations in Clinical Guidelines*) został wykorzystany do przypisania poziomów dowodów (I-V) i stopni zaleceń (A-C)

ESMO-EURACAN-GENUTRIS 2021/ ESMO-EURACAN 2018/ BSG 2017

Poziomy dowodów:

I – dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności;

II – małe badania RCT lub duże badania RCT z ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań RCT z istotną heterogenicznością;

III – prospektywne badania kohortowe;

IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne;

V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.

Siła zaleceń:

A – silne dowody na skuteczność i znaczące korzyści kliniczne, zdecydowanie zalecane;

B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane;

C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem lub wadami (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), opcjonalnie zalecane;

D – umiarkowane dowody na nieskuteczność lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane;

E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne wyniki, nigdy nie zalecane.

GEIS 2017

Nie odnaleziono informacji na temat sposobu klasyfikacji poziomu dowodów i siły zaleceń

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce i sposób finansowania zalecanych opcji terapeutycznych

Do 1 maja 2023 roku w Polsce leczenie GIST było finansowane w ramach programu lekowego B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)”, w ramach którego refundowane były:

- imatynib – stosowany w leczeniu adiuwantowym chorych z wysokim ryzykiem nawrotu $\geq 50\%$ wg klasyfikacji AJCC-NCCN-AFIP po zabiegu radykalnego usunięcia guza GIST żołądka, dwunastnicy, jelita cienkiego i odbytnicy z KIT – CD117 dodatnim wynikiem oraz leczeniu paliatywnym u chorych z rozsianym lub nieoperacyjnym nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego, które ma na celu zahamowanie rozwoju choroby;
- sunitynib – stosowany w leczeniu chorych z GIST, przy braku możliwości resekcji zmian lub obecności przerzutów, z udokumentowaną progresją w czasie leczenia imatynibem (oporność) lub nietolerancją imatynibu (3-4 stopień toksyczności);
- sorafenib – stosowany w przypadku braku możliwości resekcji zmian pierwotnych lub obecności przerzutów udokumentowanych na podstawie oceny stanu klinicznego i wyników badań obrazowych z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia z zastosowaniem imatynibu (progresja w czasie leczenia imatynibem) oraz udokumentowaną progresją w czasie leczenia sunitynibem (oporność) lub nietolerancją sunitynibu [Obwieszczenie MZ].

Obecnie zgodnie z aktualnym z Obwieszczeniem, Program B.3 został usunięty z listy obowiązujących Programów lekowych. Leki te są obecnie finansowane w ramach katalogu chemioterapii [Obwieszczenie MZ].

Wytyczne kliniczne w terapii zaawansowanego GIST zalecają zastosowanie leków tj.:

- imatynib;
- sunitynib;
- regorafenib;
- sorafenib;
- awaprytynib;
- pazopanib;

- ponatynib;
- **ripretynib.**

Imatynib jest lekiem zarejestrowanym u chorych z histologicznie potwierdzonym GIST i potwierdzoną immunohistochemicznie ekspresją CD 117. **Sunitynib** jest lekiem zarejestrowanym w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) nieoperacyjnych i (lub) z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu leczenia imatynibem ze względu na oporność lub nietolerancję. **Sorafenib** jest lekiem zarejestrowanym u dorosłych chorych z histologicznie potwierdzonym zaawansowanym/ przerzutowym GIST.

Regorafenib jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST), u których doszło do progresji lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem (III linia leczenia). W 2020 roku Prezes Agencji i Rada Przejrzystości uznała za zasadne refundowanie regorafenibu w ramach RDTL w IV linii leczenia GIST jelita krętego, GIST dwunastnicy i GIST jelita cienkiego.

Do opcji terapeutycznych, które nie są finansowane w Polsce w ramach analizowanego wskazania należą: pazopanib oraz ponatynib. Do niefinansowanych obecnie w Polsce opcji terapeutycznych należą także: **ripretynib** oraz zalecany wyłącznie u chorych z mutacją D842V w genie *PDGFRA* awaprytynib.

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

W tabeli poniżej przeanalizowano sposób finansowania **terapii zalecanych przez polskie i zagraniczne wytyczne** w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego.

Tabela 5.
Sposób finansowania w Polsce opcji terapeutycznych zalecanych w wytycznych klinicznych w analizowanym wskazaniu

Terapia	Finansowanie ⁹	Zarejestrowane wskazania wg ChPL
<p>imatynib (np. Imatinib Accord®, Meaxin®)</p>	<p>W ramach katalogu chemioterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> wskazanie: załącznik C.70.d., m.in. mięsak podścieliska przewodu pokarmowego (GIST); <ul style="list-style-type: none"> poziom odpłatności: bezpłatny 	<p>m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie dorosłych chorych ze złośliwymi, nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami, <i>KIT</i> (CD117) dodatnimi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego GIST; leczenie adjuwantowe dorosłych chorych z istotnym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia <i>KIT</i> (CD 117)-dodatnich GIST. Chorzy z małym lub bardzo małym ryzykiem nawrotu nie powinni otrzymywać leczenia adjuwantowego.
<p>sunitynib (np. Sunitinib Accord®)</p>	<p>W ramach katalogu chemioterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> wskazanie: załącznik C.88.a., mięsak podścieliska przewodu pokarmowego (GIST); <ul style="list-style-type: none"> poziom odpłatności: bezpłatny 	<p>m.in. leczenie nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) nieoperacyjnych i (lub) z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu leczenia imatynibem ze względu na oporność lub nietolerancję.</p>
<p>sorafenib (np. Sorafenib Accord®)</p>	<p>W ramach katalogu chemioterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> wskazanie: załącznik C.89.a., zaawansowany/przerzutowy GIST; <ul style="list-style-type: none"> poziom odpłatności: bezpłatny 	<p>m.in. leczenie raka wątrobowokomórkowego</p>
<p>regorafenib (np. Stivarga®)</p>	<p>Brak finansowania we wnioskowanym wskazaniu. W 2020 roku Prezes Agencji i Rada Przejrzystości uznał za zasadne refundowanie regorafenibu w ramach RDTL w IV linii leczenia GIST jelita krętego, GIST dwunastnicy i GIST jelita cienkiego.</p>	<p>m.in. leczenie dorosłych chorych z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST), u których doszło do progresji lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem [III linia leczenia].</p>

⁹ Poziom odpłatności dotyczy wskazań obejmujących analizowane wskazanie.

Terapia	Finansowanie ⁹	Zarejestrowane wskazania wg ChPL
awaprytynib (np. Ayvakyt®)	Brak finansowania we wnioskowanym wskazaniu. Awaprytynib nie został umieszczony na liście leków, które należy traktować priorytetowo ale lek ten został włączony do opublikowanego przez Prezesa AOTMiT Wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 26 lutego 2021 r.	m.in. leczenie dorosłych chorych z nieresekcyjnymi albo przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST) z mutacją D842V w genie PDGFRA
pazopanib (Votrient®)	Brak finansowania we wnioskowanym wskazaniu.	m.in. leczenie dorosłych chorych z selektywnymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię z powodu choroby przerzutowej lub u których nastąpiła progresja choroby w czasie 12 miesięcy po (neo) terapii adiuwantowej.
ponatynib (Iclusig®)	Brak finansowania we wnioskowanym wskazaniu.	m.in. leczenie dorosłych chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u chorych z mutacją T315I.
ripretynib (Qinlock®)	Brak finansowania w Polsce.	leczenie dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ* oraz odpowiednich ChPL produktów leczniczych

3.8. Niezaspokojona potrzeba lecznicza i obciążenie społeczno-ekonomiczne

U chorych z nieoperacyjnym GIST występuje złe rokowanie, gdyż nie odpowiadają oni wystarczająco dobrze na chemioterapię (tylko 0-5% chorych uzyskuje odpowiedź na leczenie), ponadto chorzy otrzymujący chemioterapię cytotoksyczną mają niską medianę przeżycia (14-18 miesięcy). Podstawowym podejściem w przypadku nieresekcyjnych, przerzutowych lub nawrotowych GIST jest podawanie inhibitorów kinazy tyrozynowej, takich jak imatynib. Pomimo leczenia adjuwantowego imatynibem u około połowy chorych z GIST wysokiego ryzyka, którzy przeszli resekcję guza, wystąpi nawrót nowotworu [DeMatteo 2013].

Mediana PFS zmniejsza się wraz z zastosowaniem każdego kolejnego TKI (od 60% ORR i mediany PFS 18-24 miesięcy podczas leczenia imatynibem (I linia) do 5-7% ORR i mediany PFS 5-6 miesięcy podczas leczenia regorafenibem (III linia)) [EMA EPAR 2021, Demetri 2010].

We wczesnych etapach choroby obciążenie kliniczne może być niewielkie, jednak 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]. Terapia imatynibem niesie za sobą ryzyko wystąpienia działań niepożądanych tj. zatrzymanie płynów, nudności, biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zmęczenie, wysypka i ból głowy [Demetri 2002].

Śmiertelność w analizowanej populacji jest wysoka, jeśli choroba jest nieleczona. W retrospektywnym, kohortowym badaniu, odnotowano trzykrotnie wyższą śmiertelność wśród chorych z GIST niż w grupie kontrolnej, co podkreśla znaczne obciążenie związane z tymi nowotworem. Dodatkowo, 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].

Poważne zmęczenie i strach przed nawrotem lub progresją mają negatywny wpływ na ogólną jakość życia, a także samopoczucie psychiczne i fizyczne. Znaczący odsetek chorych z GIST odczuwa wysoki poziom strachu przed progresją nowotworu, co wpływa na pracę, aktywność codzienną i społeczną, możliwość planowania przyszłości lub wyznaczenia celów życiowych. Chorzy z GIST leczeni paliatywnie są bardziej podatni na objawy psychiczne, które mogą

znacząco pogorszyć ich jakość życia (większość chorych leczonych sunitynibem zgłaszała zmniejszenie HRQoL) [van de Wal 2024, van de Wal 2022, Tielen 2013].

Obciążenie społeczno-ekonomiczne u chorych z GIST obejmuje różne aspekty, w tym koszty opieki zdrowotnej, wskaźniki hospitalizacji i wskaźniki śmiertelności. Badania wykazały, że obciążenie ekonomiczne związane z GIST może być znaczne [Guerin 2015, Datar 2012].

Pomimo postępu, jaki dokonał się w czasie ostatnich 20 lat w opracowywaniu metod leczenia GIST, w tym terapii celowanych obejmujących podanie imatynibu, sunitynibu, regorafenibu i awaprytynibu, niektórzy chorzy nie odpowiadają na leczenie, a choroba wykazuje progresję. Postęp choroby podczas leczenia inhibitorami kinaz jest najczęściej spowodowany nowymi mutacjami wtórnymi w *KIT* lub *PDGFRA*, które są zlokalizowane głównie w domenie wiążącej ATP *KIT* (eksony 13 i 14) lub pętli aktywacyjnej (eksony 17 i 18), a w przypadku *PDGFRA* w domenie wiążącej ATP (eksony 13, 14, 15) [Heinrich 2006].

Niezaspokojona potrzeba w zakresie leczenia chorych z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego dotyczy przede wszystkim leczenia GIST opornych na inhibitory kinazy tyrozynowej. 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. [REDACTED]

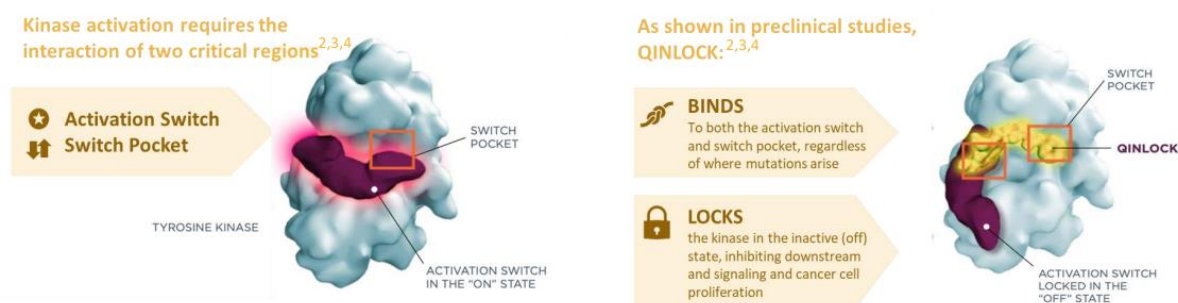
W przypadku chorych, u których doszło do progresji podczas leczenia zatwierdzonymi opcjami terapeutycznymi, progresja nowotworów wywołanych przez mutację protoonkogenu *KIT* opiera się przede wszystkim na rozwoju dalszych mutacji opornych na *KIT*. Obecnie nie ma zatwierdzonych terapii celowanych, które w szerokim zakresie hamują wtórne lekooporne mutacje w GIST. **W związku z tym, istnieje wyraźna niezaspokojona potrzeba odnośnie dostępu do terapii, które są skuteczne przeciwko zmutowanym formom kinaz *KIT* i *PDGFRA*** [AOTMiT 2022a_TLI, Obwieszczenie MZ, Serrano 2014, Jones 2023].

Odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę stanowi produkt leczniczy Qinlock®. Skuteczność RIP w leczeniu GIST wykazano w podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu fazy III (*INVICTUS*) z udziałem chorych, których wcześniej leczono ≥ 3 TKI lub którzy nie tolerowali tych leków. W badaniu wykazano korzystny wpływ ripretynibu na czas przeżycia

chorych bez progresji choroby. Ponadto, wykazano, iż lek Qinlock® charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa z możliwymi do kontrolowania działaniami niepożądanymi [EMA EPAR 2021].

Ripiretynib jest jedynym inhibitorem kinazy kontrolującej zmianę, który szeroko hamuje kinazy typu dzikiego i zmutowane kinazy KIT i PDGFRA, w tym wiele mutacji pierwotnych i wtórnych i zapewnia skuteczne leczenie chorych, u których mogła rozwinąć się oporność na TKI, w tym imatynib, w wyniku wtórnych mutacji. Wykazano skuteczność RIP w przypadku kilku mutacji KIT (eksony 9, 11, 13, 14, 17, 18), które są najczęstszymi mutacjami w GIST (około 70–80% chorych). Ripiretynib wiąże się z regionami w domenie kinazowej białek *KIT* i *PDGFRA* zaangażowanych we "włączanie" kinazy. Związany ripiretynib zatrzymuje aktywność *KIT* i *PDGFRA* utrzymując je w stanie "wyłączenia" lub nieaktywnej konformacji, co blokuje transdukcję sygnału onkogenego w komórkach nowotworowych [Huse 2002, Bai 2015, Smith 2019].

Rysunek 4. Mechanizm działania ripiretynibu



Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Casali 2018, Antonescu 2015, Ordog 2015*

FDA przyznała wnioskowi o zatwierdzenie ripiretynibu oznaczenie *Priority Review* i *Fast Track*, a także oznaczenie *Breakthrough Therapy*, które przyspiesza rozwój i ocenę leków przeznaczonych do leczenia poważnych schorzeń, gdy wstępne dowody kliniczne wskazują, że lek może wykazać znaczną poprawę w porównaniu z dostępnymi terapiami. Lek Qinlock® otrzymał również oznaczenie leku sierocego, które stanowi motywację i zachętę do opracowywania leków na choroby rzadkie [FDA 2020]. W rekomendacji FDA podkreślono iż zatwierdzenie produktu leczniczego Qinlock® jako pierwszego nowego leku w leczeniu IV linii

zaawansowanego GIST, zapewnia nową opcję leczenia dla chorych, którzy wyczerpali wszystkie zatwierdzone przez FDA terapie GIST [FDA 2020, Babuła 2024].

Wieloletni proces oceny HTA oraz weryfikacji danych z praktyki klinicznej dowodzi celności ocen FDA. W związku z tym warto rozważyć wzięcie pod uwagę wskazań FDA przy określaniu priorytetów refundacyjnych także w Polsce. Nowe terapie onkologiczne, które FDA uznaje za przełomowe, są w zdecydowanej większości obejmowane refundacją w Polsce (choć dzieje się to z istotnym opóźnieniem) [MHI].

Ripretynib wykazuje statystycznie istotną poprawę PFS w porównaniu z placebo, przy mPFS wynoszącym 6,3 miesiąca w porównaniu z 1,0 miesiącem. Chorzy leczeni RIP uzyskują również klinicznie znaczącą korzyść w zakresie przeżycia w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. W analizie 19-miesięcznej obserwacji mOS wyniósł 18,2 miesiąca w przypadku RIP w porównaniu z 6,3 miesiąca w przypadku placebo [Blay 2020].

Podsumowując, ripretynib jest przełomową terapią o unikatowym mechanizmie działania dla chorych z zaawansowanym, wieloopornym GIST i stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczenia chorych z populacji docelowej. 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 zachowanej jakości życia.

4. Interwencja – ripretynib

Produkt leczniczy Qinlock® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 18.11.2021 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V. Produkt leczniczy Qinlock® dostępny jest w postaci białej lub prawie białej, owalnej tabletki o wymiarach 9 x 17 mm, z wytłoczonym napisem „DC1” po jednej stronie. Każda tabletki zawiera 50 mg ripretynibu oraz 179 mg laktozy jednowodnej.

Należy podkreślić, że produkt leczniczy Qinlock® otrzymał status **leku sierocznego**. EMA definiuje lek jako "sierocy", jeśli jest przeznaczony do rozpoznawania, zapobiegania lub leczenia zagrażającego życiu lub przewlekłego i poważnie wyniszczającego stanu dotykającego nie więcej niż 5 na 10 000 osób w populacji Unii Europejskiej [EMA Orphan, EMA OMAR 2021].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 6.
Charakterystyka produktu leczniczego Qinlock®

Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC¹⁰	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01EX19.
Działanie leku	Ripretynib jest nowym inhibitorem kinazy tyrozynowej, który hamuje ekspresję protoonkogenu <i>KIT</i> dla receptora o aktywności kinazy tyrozynowej i kinazy <i>PDGFRA</i> , w tym typu dzikiego oraz mutacji pierwotnych i wtórnych. Ripretynib hamuje również <i>in vitro</i> inne kinazy, takie jak <i>PDGFRB</i> , <i>TIE2</i> , <i>VEGFR2</i> i <i>BRAF</i> .
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Qinlock® jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	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. Jeśli chory pominie dawkę produktu Qinlock® w czasie 8 godzin od zwykłej pory jego przyjmowania, należy go poinstruować, aby przyjął tę dawkę możliwie najszybciej, a następnie przyjął kolejną dawkę o zwykle wyznaczonej porze. Jeśli chory pominie dawkę produktu Qinlock® po upływie ponad 8 godzin od zwykłej pory jego przyjmowania, należy go poinstruować, aby zrezygnował z pominiętej dawki i po prostu wznowił zwykły schemat dawkowania następnego dnia. Jeśli po podaniu produktu Qinlock® wystąpią wymioty, chory nie powinien przyjmować dawki zastępczej, tylko wznowić schemat dawkowania następnego dnia o zwykłej porze.

¹⁰ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>Leczenie produktem Qinlock® należy kontynuować, dopóki obserwuje się korzyści z jego stosowania lub do czasu wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności.</p> <p><u>Modyfikacja dawkowania</u></p> <p>U poszczególnych chorych mogą być wymagane przerwy w podawaniu leku lub zmniejszenie dawki w zależności od bezpieczeństwa i tolerancji leczenia. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych zaleca się zmniejszenie dawki doustnej do 100 mg raz na dobę. U chorych, którzy nie tolerują dawki doustnej 100 mg raz na dobę, należy na definitywnie przerwać podawanie produktu Qinlock®.</p> <p>Nie zaleca się modyfikacji dawki u chorych z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dostępne są jedynie ograniczone dane kliniczne dotyczące chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min). Nie ustalono zalecanej dawki produktu leczniczego Qinlock® u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.</p> <p>Nie zaleca się modyfikacji dawki u chorych z łagodnymi (stopień A w klasyfikacji Child-Pugh), umiarkowanymi (stopień B w klasyfikacji Child-Pugh) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w klasyfikacji Child-Pugh). Dane dotyczące chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone, dlatego u tych chorych zaleca się ścisłe monitorowanie ogólnego bezpieczeństwa.</p> <p>W badaniach klinicznych nie zaobserwowano znaczących klinicznie różnic między osobami w podeszłym wieku (>65 lat) a młodszymi chorymi (w wieku od ≤65 do ≥18 lat). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Qinlock® u dzieci w wieku <18 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt leczniczy Qinlock® jest przeznaczony do stosowania doustnego. Tabletki należy przyjmować codziennie o tej samej porze w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p><i>Program lekowy Leczenie ripretynibem chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)</i></p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Produkt leczniczy Qinlock® powinien być przepisywany przez lekarza mającego doświadczenie w podawaniu leków przeciwnowotworowych.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Lekarze przepisujący lek powinni pouczyć chorych, aby połykali tabletki w całości, a nie żuli je, dzielili lub rozkruszaali. Chorzy nie powinni przyjmować tabletek, jeśli są połamane, pęknięte lub uszkodzone w inny sposób, ponieważ nie oceniono potencjalnych skutków takich zmian.</p> <p><u>Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (PPES)</u></p> <p>U chorych leczonych ripretynibem występował PPES. W zależności od jego nasilenia należy wstrzymać leczenie ripretynibem, a następnie wznowić je tą samą lub zmniejszoną dawką.</p> <p><u>Nadciśnienie tętnicze</u></p> <p>W przypadku stosowania ripretynibu obserwowano występowanie nadciśnienia tętniczego. Nie wolno rozpoczynać leczenia ripretynibem, dopóki ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane. Ciśnienie krwi należy monitorować zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W zależności od nasilenia, należy wstrzymać leczenie ripretynibem, a następnie wznowić je tą samą lub zmniejszoną dawką albo definitywnie przerwać.</p> <p><u>Niewydolność serca</u></p> <p>W przypadku stosowania ripretynibu obserwowano występowanie niewydolności serca (w tym niewydolności serca, ostrej niewydolności serca, ostrej niewydolności lewokomorowej i zaburzeń czynności rozkurczowej serca). Należy ocenić frakcję wyrzutową na podstawie echokardiogramu lub angiografii izotopowej wielobramkowej przed rozpoczęciem leczenia</p>

ripretynibem i w trakcie leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W przypadku wystąpienia zaburzeń czynności skurczowej lewej komory serca stopnia 3 lub 4 należy definitywnie przerwać leczenie ripretynibem. Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania ripretynibu u chorych z wyjściową frakcją wyrzutową lewej komory serca poniżej 50%.

Nowotwory złośliwe skóry

U chorych otrzymujących ripretynib zgłaszano występowanie raka płaskonabłonkowego skóry (ang. *cutaneous squamous cell carcinoma*) i czerniaka. Należy przeprowadzić ocenę dermatologiczną rozpoczynając leczenie ripretynibem i rutynowo w trakcie leczenia. W przypadku stwierdzenia podejrzanych zmian skórnych należy je usunąć chirurgicznie i przeprowadzić ocenę dermatopatologiczną. Należy kontynuować leczenie ripretynibem w tej samej dawce.

Powikłania gojenia się ran

Leczenie ripretynibem należy wstrzymać na co najmniej 3 dni przed drobnym zabiegiem chirurgicznym i po nim oraz na co najmniej 5 dni przed poważnym zabiegiem chirurgicznym i po nim.

Szkodliwy wpływ na zarodek i płód

Kobietom zaleca się uniknięcia zajścia w ciążę podczas przyjmowania ripretynibu. Należy sprawdzić, czy kobieta w wieku rozrodczym nie jest w ciąży przed rozpoczęciem stosowania ripretynibu i w trakcie leczenia.

Fototoksyczność

Ripretynib może wywoływać reakcje fototoksyczne. Chorzy powinni unikać lub minimalizować ekspozycje na bezpośrednie światło słoneczne, lampy kwarcowe i inne źródła promieniowania ultrafioletowego. Powinni również stosować środki, takie jak odzież ochronna (długie rękawy i kapelusz) oraz filtry przeciwsłoneczne z wysokim współczynnikiem ochrony przeciwsłonecznej.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Jednoczesne podawanie ripretynibu z itrakonazolem, silnym inhibitorem CYP3A i glikoproteiny P (P-gp), powodowało zwiększenie ekspozycji na ripretynib w osoczu. Należy zachować ostrożność w przypadku podawania ripretynibu ze środkami, które są silnymi inhibitorami CYP3A i P-gp. Jednoczesne podawanie ripretynibu z silnym induktorem CYP3A, ryfampicyną, powodowało zmniejszenie ekspozycji na ripretynib w osoczu. W związku z tym należy unikać długotrwałego podawania z ripretynibem środków, które są silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A.

Informacje dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Tego produktu leczniczego nie powinni przyjmować chorzy rzadkimi, dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy.

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym i mężczyzn, których partnerki są w wieku rozrodczym, należy poinformować, że produkt Qinlock® może mieć szkodliwy wpływ na płód i że muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia oraz przez co najmniej 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki produktu Qinlock®. Należy sprawdzić, czy kobieta w wieku rozrodczym nie jest w ciąży przed rozpoczęciem stosowania produktu Qinlock® i w trakcie leczenia. Nie badano wpływu produktu Qinlock® na steroidowe środki antykoncepcyjne. W przypadku stosowania steroidowych środków antykoncepcyjnych o działaniu ogólnoustrojowym należy dodać metodę barierową.

Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania ripretynibu u kobiet w ciąży. W oparciu o dane dotyczące mechanizmu działania ripretynibu istnieje podejrzenie, że może on mieć szkodliwy wpływ na płód, gdy jest stosowany w okresie ciąży, a badania na zwierzętach wykazały jego szkodliwy wpływ na

	<p>reprodukcję. Produktu Qinlock® nie stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania ripretynibu.</p> <p><u>Karmienie piersią</u></p> <p>Nie wiadomo, czy ripretynib/jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia produktem Qinlock® i w okresie co najmniej 1 tygodnia po przyjęciu ostatniej dawki.</p> <p><u>Płodność</u></p> <p>Brak jest danych dotyczących wpływu ripretynibu na płodność u ludzi. Wyniki badań na zwierzętach wskazują na to, że leczenie produktem Qinlock® może zmniejszać płodność u osobników płci męskiej i żeńskiej.</p> <p><u>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</u></p> <p>Produkt leczniczy Qinlock® nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych chorych zgłaszano występowanie zmęczenia po podaniu produktu Qinlock®. Jeśli u chorego wystąpi zmęczenie, może to mieć wpływ na jego zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Produkt leczniczy Qinlock® oznaczony jest symbolem odwróconego czarnego trójkąta, co oznacza, że będzie on dodatkowo monitorowany.</p> <p>W trakcie stosowania z silnym lub umiarkowanym inhibitorem CYP3A /P-gp zaleca się ściśle monitorowanie ogólnej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia oraz należy monitorować stan chorego.</p> <p>Do bardzo często raportowanych działań niepożądanych zaliczono: rogowacenie łojotokowe (ICD-10: L82), hipofosfatemia (ICD-10: E83.3), ból głowy (ICD-10: R51), nadciśnienie tętnicze (ICD-10: I95.2), duszności (ICD-10: R06.0), kaszel (ICD-10: R05), nudności (ICD-10: R11), zaparcia (ICD-10: K59.0), biegunkę (ICD-10: K59.1), wymioty (ICD-10: R11), łysienie (ICD-10: L64.0), PPES (ICD-10: b/d), suchość skóry (ICD-10: L85.3), świąd (ICD-10: L29), ból mięśni (ICD-10: M79.1), skurcze mięśni (ICD-10: b/d), ból stawów (ICD-10: M25.5), ból kręgosłupa (ICD-10: M54) oraz ból kończyn (ICD-10: M79.6).</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Ripretynib nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Qinlock®* oraz Obwieszczenia MZ

4.1. Rekomendacje finansowe

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych, wydanych przez zagraniczne organizacje, dotyczących stosowania produktu leczniczego Qinlock® (ripretynib), wskazanego w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni ≥ 3 inhibitorami kinazy, w tym imatynibem, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;

- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>.
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;

W 2023 roku NICE wydało negatywną rekomendację dotyczącą zastosowania ripretynibu w leczeniu zaawansowanego GIST u dorosłych chorych, którzy byli wcześniej leczeni ≥ 3 inhibitorami kinazy, w tym imatynibem. NICE uzasadnia swą decyzję faktem, iż, pomimo, że ripretynib spełnia kryteria NICE, aby zostać uznanym za leczenie przedłużające życie pod koniec życia chorych, model ekonomiczny nie odzwierciedla praktyki klinicznej dotyczącej tego, kiedy należy zmienić/przerwać leczenie¹¹, w przypadku progresji zaawansowanego GIST. W związku z brakiem możliwości ustalenia opłacalności ripretynibu, ze względu na brak dostępnych analiz, nie jest on rekomendowany [NICE 2023]. Dodatkowo odnaleziono informację według której, ze względu na brak pozytywnej rekomendacji NICE dla ripretynibu w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym GIST, którzy byli wcześniej leczeni ≥ 3 inhibitorami kinazy, w tym imatynibem, AWMSG odstąpił od wydania rekomendacji dla ripretynibu [AWMSG 2024].

W 2022 roku G-BA wydała pozytywną rekomendację dla finansowania ripretynibu we wskazaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (tj. leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym GIST, którzy byli wcześniej leczeni ≥ 3 inhibitorami kinazy, w tym imatynibem). W rekomendacji zaznaczono, że dostępne dowody kliniczne wskazują na znaczną korzyść związaną z zastosowaniem ripretynibu, o czym świadczą wyniki randomizowanego badania *INVICTUS* [G-BA 2022]. Pozytywną warunkowo rekomendację w 2022 roku wydał CADTH. Warunkiem było obniżenie ceny produktu leczniczego oraz ograniczenie stosowania ripretynibu wyłącznie w leczeniu dorosłych chorych z GIST, który

¹¹ W polskim wniosku refundacyjnym wykorzystany jest inny model ekonomiczny (przygotowany *de novo* w 2024 roku), tym samym nie należy rozpatrywać rekomendacji NICE jako adekwatnej do polskiego raportu HTA

rozprzestrzenił się poza pierwotną lokalizację guza (choroba zaawansowana) i u których nastąpiła progresja nowotworu podczas leczenia imatynibem, sunitynibem i regorafenibem, lub którzy nie mogli przyjmować tych leków z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Eksperti doszli do wniosku, że ripretynib zaspokaja zapotrzebowanie chorych na skuteczne leczenie IV linii zaawansowanego GIST. Leczenie za pomocą ripretynibu opóźnia progresję choroby i potencjalnie wydłuża przeżycie chorych, ponadto lek ten ma charakterystyczny akceptowalny profil bezpieczeństwa i jest wygodnym w stosowaniu ze względu na doustny sposób podania [CADTH 2022].

Pozytywną rekomendację w sprawie refundacji produktu leczniczego Qinlock® wydał również HAS w 2022 roku. W dokumencie wskazano ripretynib charakteryzuje się wysokim stosunkiem korzyści do ryzyka [HAS 2022].

W 2021 roku PBAC wydało negatywną rekomendację dotyczącą finansowania ripretynibu w populacji chorych z zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym GIST po niepowodzeniu lub nietolerancji ≥ 3 linii leczenia w tym imatynibu i sunitynibu. W dokumencie potwierdzono akceptowalny profil bezpieczeństwa oraz wykazaną skuteczność ripretynibu w porównaniu z PLC, zwracając jednocześnie uwagę na niepewności związane z wielkością wzrostu OS¹² oraz na bardzo wysoki i niepewny inkrementalny wskaźnik efektywności kosztowej przy proponowanej cenie leku. Ponadto stwierdzono, że proponowana liczba chorych leczonych ripretynibem jest prawdopodobnie zawyżona [PBAC 2021].

Szczegółowy opis przedstawiono w tabeli poniżej.

¹² W polskim wniosku refundacyjnym przedstawiono nowsze dane dotyczące OS z badania *INVICTUS* (data odciążenia danych: styczeń 2021 r.) tym samym nie należy rozpatrywać rekomendacji PBAC jako adekwatnej do polskiego raportu HTA

Tabela 7.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ripiretynibu wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Qinlock® (ripiretynib)	NICE 2023	Negatywna	Dorośli chorzy z zaawansowanym GIST, którzy byli wcześniej leczeni ≥3 inhibitorami kinazy, w tym imatynibem	<p>Rekomendacja: NICE nie rekomenduje ripiretynibu w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, do leczenia zaawansowanego GIST u dorosłych chorych, którzy byli wcześniej leczeni ≥3 inhibitorami kinazy, w tym imatynibem</p> <p>Uzasadnienie: obecne leczenie zaawansowanego GIST obejmujące inhibitory kinazy: imatynib, sunitynib oraz regorafenib stanowi najlepsze leczenie wspomagające.</p> <p>Wyniki badań klinicznych wskazują, że ripiretynib wydłuża czas do progresji nowotworu i wydłuża czas przeżycia chorych w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym.</p> <p>Pomimo, iż ripiretynib spełnia kryteria NICE, aby zostać uznanym za leczenie przedłużające życie pod koniec życia chorych, model ekonomiczny nie odzwierciedla praktyki klinicznej dotyczącej tego, kiedy należy zmienić leczenie, w przypadku progresji zaawansowanego GIST. Oznacza to, że nie jest on zgodny z tym, jak ripiretynib byłby stosowany w brytyjskiej ochronie zdrowia. W związku z brakiem możliwości ustalenia opłacalności ripiretynibu, ze względu na brak dostępnych analiz, nie jest on rekomendowany.</p>
	CADTH 2022	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy z zaawansowanym GIST, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami kinazy, w tym imatynibem, sunitynibem lub regorafenibem.	<p>Rekomendacja: rekomenduje się refundację ripiretynibu wyłącznie w leczeniu dorosłych chorych z GIST, który rozprzestrzenił się poza pierwotną lokalizację guza (choroba zaawansowana) i u których nastąpiła progresja nowotworu podczas leczenia imatynibem, sunitynibem i regorafenibem, lub którzy nie mogli przyjmować tych leków z powodu wystąpienia działań niepożądanych.</p> <p>Qinlock® powinien być refundowany tylko wtedy, gdy lek jest przepisywany w monoterapii przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu GIST i jeśli jego koszt zostanie obniżony.</p> <p>Uzasadnienie: wyniki badania klinicznego wykazały, że ripiretynib opóźnił progresję choroby w porównaniu do PLC u chorych z zaawansowanym GIST, którzy byli wcześniej leczeni innymi lekami przeciwnowotworowymi. Wyniki tego badania sugerują, że leczenie ripiretynibem poprawiło przeżywalność chorych i utrzymało jakość życia.</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Produkt leczniczy Qinlock® zaspokaja zapotrzebowanie chorych na skuteczne leczenie IV linii zaawansowanego GIST. Leczenie za pomocą ripretynibu opóźnia progresję choroby i potencjalnie wydłuża przeżycie, ponadto lek ten ma charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa i jest wygodnym w stosowaniu ze względu na doustny sposób podania.</p> <p>W oparciu o publiczne ceny katalogowe, Qinlock® nie jest uważany za opłacalny przy progu gotowości do zapłaty wynoszącym 50 000 USD za rok życia skorygowany o jakość dla wskazanej populacji. w stosunku do najlepszego leczenia wspomagającego. Obniżka ceny o co najmniej 83% jest wymagana, aby zapewnić, że lek Qinlock® jest opłacalny.</p>
	G-BA 2022	Pozytywna	Dorośli chorzy z zaawansowanym GIST, którzy byli wcześniej leczeni ≥3 inhibitorami kinazy, w tym imatynibem	<p>Rekomendacja: rekomenduje się refundację ripretynibu w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym GIST, którzy byli wcześniej leczeni ≥3 inhibitorami kinazy, w tym imatynibem.</p> <p>Uzasadnienie: ocena opiera się na wynikach randomizowanego, wieloośrodkowego badania fazy III <i>INVICTUS</i>, w którym oceniano ripretynib w połączeniu z najlepszą opieką wspomagającą (BSC) vs PLC + BSC. Badanie było podwójnie zaślepienie do czasu progresji choroby, a następnie otwarte. W odniesieniu do punktu końcowego, jakim było całkowite przeżycie, odnotowano statystycznie istotną różnicę na korzyść ripretynibu. Wielkość efektu oceniono jako bardzo istotną poprawę.</p> <p>Ripretynib uzyskał wyraźną przewagę w stosunku do PLC w ocenie punktu końcowego dotyczącego stanu zdrowia. W przypadku jakości życia istnieją wyraźne korzyści w punktach końcowych dotyczących funkcjonowania fizycznego i funkcjonowania związanego z pełnionymi rolami. Biorąc pod uwagę zaawansowany etap choroby i leczenia oraz wielkość tych efektów, korzyści w zakresie zachorowalności i jakości życia związanej ze stanem zdrowia są uważane za znaczące, pomimo niepewności.</p> <p>Biorąc pod uwagę, fakt iż badanie <i>INVICTUS</i> stanowi porównanie aktywnej, ukierunkowanej terapii przeciwnowotworowej z PLC oraz w związku z mniejszą liczbą chorych, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, zakłada się, że ogólny profil działań niepożądanych ripretynibu jest korzystny.</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	HAS 2022	Pozytywna	Dorośli chorzy z zaawansowanym GIST, którzy byli wcześniej leczeni ≥ 3 inhibitorami kinazy, w tym imatynibem	<p>Rekomendacja: eksperci HAS rekomendują refundację ripretynibu u chorych z zaawansowanym GIST, którzy byli wcześniej leczeni ≥ 3 inhibitorami kinazy, w tym imatynibem.</p> <p>Uzasadnienie: zdaniem ekspertów ripretynib charakteryzuje się wysokim stosunkiem korzyści do ryzyka. Ponadto, nieresekcyjne lub przerzutowe guzy podścieliskowe przewodu pokarmowego są rzadkimi i poważnymi nowotworami mezenchymalnymi, które zagrażają życiu. Na tym etapie choroby nie ma alternatywnych metod leczenia poza leczeniem wspomagającym.</p>
	PBAC 2021	Negatywna	Dorośli chorzy z zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym GIST po niepowodzeniu lub nietolerancji ≥ 3 linii leczenia w tym imatynibu i sunitynibu.	<p>Rekomendacja: PBAC nie rekomenduje stosowania ripretynibu w leczeniu zaawansowanego GIST.</p> <p>Uzasadnienie: uznano wyższą skuteczność ripretynibu w porównaniu z BSC w oparciu o wyniki PFS, przy czym zwrócono uwagę na niepewności związane z wielkością wzrostu OS, który jednak ma znaczenie kliniczne w kontekście przerzutowego lub nieoperacyjnego GIST, który jest rzadkim nowotworem o niezaspokojonej potrzebie skutecznego leczenia 3 linii. PBAC uznał, że przedstawione dowody wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa ripretynibu. Jednakże PBAC uznał, że inkrementalny wskaźnik efektywności kosztowej jest bardzo wysoki i niepewny przy proponowanej cenie. Ponadto stwierdzono, że proponowana liczba chorych leczonych ripretynibem jest prawdopodobnie zawyżona.</p>

Źródło: opracowanie własne

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania produktu leczniczego Qinlock® stosowanego w analizowanym wskazaniu.

Rada Przejrzystości AOTMiT wydała 21.02.2022 roku rekomendację w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności. Rada Przejrzystości nie rekomenduje uwzględnienia w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności produktu leczniczego Qinlock® (ripretynib) we wskazaniu: zaawansowany nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego (GIST), u dorosłych pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem. Dokonując wyboru technologii kierowano się:

- istotnością schorzenia (lub wskazania szczegółowego), na które składają się: ciężkość skutków i występowanie w Polsce;
- zaspokojeniem potrzeby zdrowotnej – dostępność w Polsce i skuteczność dostępnych technologii lekowych w tym schorzeniu;
- siłą wnioskowanej interwencji, uwzględniając jej skuteczność i bezpieczeństwo (działania niepożądane) w rozpatrywanym wskazaniu;
- istotności najważniejszego punktu końcowego;
- jakością dostępnych dowodów naukowych.

Rada przyznawała wagi poszczególnym kryteriom, w zależności od rodzaju wskazań oraz charakterystyki danych klinicznych. Technologie rekomendowane podzielono na 3 kategorie: A (rekomendowane w pierwszej kolejności), A/ B (rekomendowane w drugiej kolejności) i B (rekomendowane w trzeciej kolejności). Technologie, które uzyskały najniższą ocenę w opinii Rady uznano za nierekomendowane [AOTMiT 2022].

5. Komparator

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] 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.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w np. 25 pkt 14 lit. C tiret pierwszy *Ustawy 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.) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

W odnalezionych wytycznych klinicznych brak jest (poza ripretynibem) opcji terapeutycznych silnie rekomendowanych w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni ≥ 3 inhibitorami kinazy, w tym imatynibem. **Najnowsze wytyczne jako terapię IV. linii zalecają ripretynib 150 mg raz dziennie, który stanowi standard leczenia u chorych z progresją lub nietolerancją imatynibu, sunitynibu, regorafenibu** [NCCN 2023, GEIS 2023, SEOM-GEIS 2022, ESMO-EURACAN-GENTURIS 2021]. Według odnalezionych wytycznych poza zastosowaniem wnioskowanej interwencji chorzy mogą wziąć udział w np. badaniu klinicznym z nowymi lekami.

Do 1 maja 2023 roku w Polsce leczenie GIST było finansowane w ramach programu lekowego B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)”, w ramach którego refundowane były:

- imatynib – stosowany w leczeniu adiuwantowym chorych z wysokim ryzykiem nawrotu $\geq 50\%$ wg klasyfikacji AJCC-NCCN-AFIP po zabiegu radykalnego usunięcia guza GIST żołądka, dwunastnicy, jelita cienkiego i odbytnicy z KIT – CD117 dodatnim wynikiem oraz leczeniu paliatywnym u chorych z rozsiałym lub nieoperacyjnym nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego, które ma na celu zahamowanie rozwoju choroby;

- sunitynib – stosowany w leczeniu chorych z GIST, przy braku możliwości resekcji zmian lub obecności przerzutów, z udokumentowaną progresją w czasie leczenia imatynibem (oporność) lub nietolerancją imatynibu (3-4 stopień toksyczności);
- sorafenib – stosowany w przypadku braku możliwości resekcji zmian pierwotnych lub obecności przerzutów udokumentowanych na podstawie oceny stanu klinicznego i wyników badań obrazowych z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia z zastosowaniem imatynibu (progresja w czasie leczenia imatynibem) oraz udokumentowaną progresją w czasie leczenia sunitynibem (oporność) lub nietolerancją sunitynibu [Obwieszczenie MZ].

Obecnie zgodnie aktualnym z Obwieszczeniem, Program B.3 został usunięty z listy obowiązujących Programów lekowych. Leki te są aktualnie finansowane w ramach katalogu chemioterapii. Nie stanowią one komparatora dla ripretynibu gdyż są one stosowane na wcześniejszych liniach leczenia (populacja docelowa obejmuje chorych w IV i kolejnej linii leczenia GIST). Obecnie brak jest refundowanych opcji refundowanych terapeutycznych w leczeniu IV i kolejnej linii GIST (po leczeniu trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem) [Obwieszczenie MZ].

W 2020 roku Prezes Agencji i Rada Przejrzystości uznała za zasadne refundowanie regorafenibu w ramach RDTL w IV linii leczenia GIST jelita krętego, GIST dwunastnicy i GIST jelita cienkiego. Regorafenib mógłby stanowić opcję terapeutyczną dla wybranych chorych w Polsce w ocenianym wskazaniu. Należy jednak zaznaczyć, że regorafenib jest zalecany w leczeniu III linii GIST zgodnie z treścią wytycznych aktualnych *ESMO 2021* i *NCCN 2023* (a ripretynib jest zalecany w IV linii leczenia). Obecnie w praktyce klinicznej w Polsce chorzy mogą otrzymać regorafenib jedynie w ramach RDTL (brak oficjalnych danych w domenie publicznej), [REDACTED]

[REDACTED] Regorafenib nie powinien zatem stanowić komparatora dla RIP w rozpatrywanych wskazaniu.

Dodatkowo w ramach wykazu TLI z 2021 roku oceniany był awaprytynib w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z nieresekcyjnym albo przerzutowym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego z mutacją D842V w genie kodującym receptor alfa płytkopochodnego czynnika wzrostu. Awaprytynib nie został umieszczony na liście leków, które należy traktować priorytetowo ale lek ten został (w ramach ww. wskazania) włączony do opublikowanego przez Prezesa AOTMiT Wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 26 lutego 2021 r.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie analizy wytycznych, aktualnej praktyki klinicznej oraz Obwieszczenia MZ należy uznać BSC za właściwy komparator dla ripretynibu w analizowanej populacji docelowej.

5.1. Opis komparatorów

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Leczenie przeciwbólowe¹³

Obejmuje leczenie za pomocą pochodnych opioidów, w tym m.in. oksykodonu chlorowodoru (np. OxyContin®).

Oksykodon chlorowodorek (OxyContin®)

Produkt leczniczy OxyContin® został dopuszczony do obrotu 26 marca 2008 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Mundipharma A/S. OxyContin® dostępny jest w postaci tabletki w dawkach: 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg oraz 80 mg [ChPL OxyContin®].

Oksykodon wykazuje powinowactwo do receptorów opioidowych kappa, mi i delta w mózgu, rdzeniu kręgowym i narządach obwodowych. Oksykodon jest agonistą receptorów

opiodowych nie posiadającym działania przeciwstawnego. W lecznictwie wykorzystuje się przede wszystkim jego właściwości przeciwbólowe i uspokajające. W porównaniu do konwencjonalnego oksykodonu podawanego w monoterapii lub leczeniu skojarzonym, tabletki o przedłużonym uwalnianiu OxyContin® zapewniają dużo dłuższy okres łagodzenia bólu bez nasilania działań niepożądanych [ChPL OxyContin®].

Produkt leczniczy OxyContin® jest wskazany do stosowania w przypadku występowania bólu o dużym nasileniu, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opiodowych leków przeciwbólowych [ChPL OxyContin®].

Ze względu na swoje właściwości farmakologiczne, oksykodon może powodować depresję oddechową, zwężenie źrenic, skurcz oskrzeli i skurcz mięśni gładkich oraz może znosić odruch kaszlowy. Najczęstsze działania niepożądane to nudności (szczególnie na początku leczenia) oraz zaparcia. Depresja oddechowa jest głównym zagrożeniem przy przedawkowaniu opiodów i pojawia się najczęściej u osób w podeszłym wieku lub chorych osłabionych. Opioidy mogą powodować ciężkie niedociśnienie u osób podatnych [ChPL OxyContin®].

OxyContin® jest finansowany w Polsce ze środków publicznych m.in. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz w nowotworach złośliwych. Poziom odpłatności: ryczałt (wykaz A) oraz bezpłatnie (wykaz D)[Obwieszczenie MZ].

Leczenie przeciwbakteryjne

Np. Cyprofloksacyna (Cipronex®)

Produkt leczniczy Cipronex® został dopuszczony do obrotu 11 kwietnia 1994 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA. Cipronex® dostępny jest w powlekanej tabletki (250 mg lub 500 mg) [ChPL Cipronex®].

Działanie bakteriobójcze cyprofloksacyny, jako fluorochinolonowego leku przeciwbakteryjnego, wynika z hamowania zarówno topoizomerazy typu II (gyrazy DNA), jak i topoizomerazy IV, koniecznych do replikacji, transkrypcji, naprawy i rekombinacji DNA bakterii [ChPL Cipronex®].

Produkt leczniczy Cipronex® jest wskazany do stosowania m.in. w leczeniu zakażeń układu pokarmowego (np. biegunka podróżnych) lub zakażeń w obrębie jamy brzusznej. Dawka

zależy od wskazania, ciężkości i miejsca zakażenia, wrażliwości na cyprofloksacynę, drobnoustrojów wywołujących zakażenia, czynności nerek chorego [ChPL Cipronex®].

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są nudności i biegunka [ChPL Cipronex®].

Cipronex® jest finansowany w Polsce ze środków publicznych m.in. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Poziom odpłatności: 50% [Obwieszczenie MZ].

Leczenie przeciwwymiotne

Tietyloperazyna (Torecan®)

Produkt leczniczy Torecan® został dopuszczony do obrotu 21.09.2004 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma KRKA. Torecan® dostępny jest w postaci tabletek powlekanych zawierających 6,5 mg tietyloperazyny w postaci dwumaleinianu [ChPL Torecan®].

Produkt leczniczy Torecan® należy do grupy pochodnych fenotiazyny, które są blokerami receptorów dopaminergicznych. Te receptory są obecne w strukturach ośrodkowego układu nerwowego i regulują procesy fizjologiczne powiązane z wymiotami i zawrotami głowy. Przeciwwymiotne działanie preparatu Torecan® jest rezultatem działania na ośrodek wymiotny w tworze siatkowatym rdzenia przedłużonego i na chemoreceptorową strefę wywierającą odruch wymiotny w IV komorze mózgowej [ChPL Torecan®].

Torecan® jest wskazany w leczeniu nudności i wymiotów po chemioterapii cytotoksycznej, po radioterapii, po zastosowaniu leków toksycznych i po zabiegach chirurgicznych. Zalecana dawka dobową dla osób dorosłych wynosi od 1 do 3 tabletek powlekanych na dobę przyjmowanych pojedynczo [ChPL Torecan®].

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są senność, zawroty głowy, bóle głowy, niepokój [ChPL Torecan®].

Torecan® jest finansowany w Polsce ze środków publicznych m.in. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz w nowotworach złośliwych. Poziom odpłatności: ryczałt lub 30% (wykaz A) lub bezpłatnie (wykaz D) [Obwieszczenie MZ].

6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

W chorobach onkologicznych efektywność kliniczną nowych interwencji ocenia się najczęściej, opierając się na takich punktach końcowych, jak czas przeżycia całkowitego (OS) oraz czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) [Władysiuk 2014].

Czas przeżycia całkowitego definiuje się jako czas, który upłynął od randomizacji do wystąpienia zgonu. OS ocenia się zazwyczaj za pomocą krzywych przeżycia. Metody analizy przeżycia całkowitego umożliwiają oszacowanie prawdopodobieństwa przeżycia lub zgonu w poszczególnych punktach czasowych, przy uwzględnieniu danych dotyczących chorych, którzy z różnych przyczyn przedwcześnie zakończyli udział w badaniu. Przeżycie całkowite jest punktem końcowym o wysokiej istotności klinicznej [Władysiuk 2014].

PFS jest drugim najczęściej wykorzystywanym punktem końcowym w ocenie efektów zdrowotnych terapii onkologicznych i zdefiniowany jest zazwyczaj jako czas pomiędzy randomizacją oraz wystąpieniem złożonego punktu końcowego, obejmującego progresję choroby lub zgon. Definicja PFS obejmuje progresję nowotworu, która nie zawsze w sposób bezpośredni wpływa na stan zdrowia i samopoczucia chorego, przez co stanowi czasami jedynie zastępczy punkt końcowy [Władysiuk 2014].

Dodatkowo w badaniach onkologicznych czasami przedstawia się czas do wystąpienia progresji choroby (TTP), oceniany na podstawie prawdopodobieństwa wystąpienia progresji choroby w poszczególnych momentach okresu obserwacji. Pozostałe oceniane zastępcze

punkty końcowe obejmują m.in. czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia i częstość występowania odpowiedzi na leczenie [Władysiuk 2014].

OS jest obiektywnym i łatwo mierzalnym punktem końcowym, jednak jego wiarygodna ocena wymaga dużej populacji chorych, długiego okresu obserwacji oraz jest zaburzana przez procedurę *cross-over* i kolejne linie leczenia. Związek pomiędzy OS a punktami mierzącymi progresję choroby (PFS/ TTP) zależy od typu nowotworu, stanu jego zaawansowania oraz linii leczenia [Władysiuk 2014].

Według *Wytycznych dotyczących prowadzenia badań klinicznych dla leków stosowanych w leczeniu chorób nowotworowych* opublikowanych przez EMA w 2023 roku w przypadku badań onkologicznych akceptowalnym pierwszorzędowym punktem końcowym jest OS, PFS oraz czas przeżycia wolnego od choroby [EMA 2023]. Najnowsze dowody sugerują, że stosowanie OS jako pierwszorzędowego 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 pierwszorzędowego punktu końcowego umożliwia badaczom wykazanie skuteczności w krótszym czasie, zwłaszcza w sytuacji, w której występuje znaczna niezaspokojona potrzeba lecznicza [Saad 2016].

Punkty końcowe zgłaszane przez chorych/ dotyczące jakości życia mogą stanowić ważną informację na temat objawów choroby i otrzymanego przez chorych leczenia. Zachęca się, aby badania kliniczne obejmowały odpowiednie punkty końcowe zgłaszane przez chorych, jako wyniki drugorzędowe lub eksploracyjne lub jako wyniki pierwszorzędowe, jeśli jest to uzasadnione, oceniane przy użyciu starannie zwalidowanych narzędzi [EMA 2023].

W zaawansowanej/ przerzutowej chorobie, niezależnie od wyboru pierwszorzędowego punktu końcowego, należy zgłaszać wyniki dla ORR, DoR i, w stosownych przypadkach, wskaźnik stabilizacji guza przez np. 3 lub 6 miesięcy. Oczekuje się ogólnej spójności wyników we wszystkich punktach końcowych, chyba że jest to uzasadnione, np. pod względem mechanizmu działania i biologii nowotworu [EMA 2023].

W ramach analizy klinicznej dla ripretynibu w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

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

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie z zaleceniami określonymi w *Wytycznych AOTMiT* ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według *Wytycznych AOTMiT* walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

W *Wytycznych AOTMiT* nie zaleca się włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych

subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dychotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016] i *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia 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* [Rozporządzenie MZ 2023].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

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

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwiała uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

7.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Qinlock® (ripretynib), wnioskowanego programu lekowego, wytycznych klinicznych i aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określający ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 8.
Schemat PICOS

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 ChPL Qinlock® 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	<p>Ripretynib stosowany zgodnie z ChPL Qinlock®:</p> <p>Zalecana dawka to 150 mg ripretynibu (trzy tabletki po 50 mg), przyjmowana raz na dobę codziennie o tej samej porze podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.</p>	Inna niż wymieniona.
Komparatory	<p><u>Najlepsze leczenie wspomagające (BSC).</u></p> <p>Szczegółowy opis przedstawiono w Rozdziale 5.</p>	Niezgodne z założonymi.
	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.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
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	<p>Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.</p> <p>Komentarz: uwzględnione będą jedynie dodatkowe dane do badań włączonych do analizy dla istotnych punktów końcowych lub dane dla dłuższego okresu obserwacji niż w publikacji pełnotekstowej.</p>	Niezgodny z założonymi.
	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.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
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.

7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 9.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu 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.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 5.

8. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja TNM stopni zaawansowania GIST	14
Tabela 2. Stosunek częstości występowania kluczowych mutacji, wraz z ich typową lokalizacją i charakterystyką.....	17
Tabela 3. Dane konieczne do raportu histopatologicznego z badania GIST	21
Tabela 4. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia GIST	28
Tabela 5. Sposób finansowania w Polsce opcji terapeutycznych zalecanych w wytycznych klinicznych w analizowanym wskazaniu	44
Tabela 6. Charakterystyka produktu leczniczego Qinlock®	50
Tabela 7. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ripretynibu wydanych przez zagraniczne organizacje	56
Tabela 8. Schemat PICOS	70
Tabela 9. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	73

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Klasyfikacja GIST na podstawie lokalizacji w ścianie żołądka	14
Rysunek 2. Schematyczne przedstawienie struktury receptorów <i>KIT</i> i <i>PDGFRA</i> , wraz z odsetkiem nowotworów GIST z mutacjami zidentyfikowanymi w każdym eksonie	17
Rysunek 3. Liczebność chorych leczonych poszczególnymi lekami w ramach programu lekowego B.3 w latach 2017- 2020 na podstawie danych sprawozdawczych NFZ.....	25
Rysunek 4. Mechanizm działania ripiretynibu.....	48

10. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
ACR 2024	American Cancer Society. About Gastrointestinal Stromal Tumor. cancer.org 1.800.227.2345 https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8639.00.pdf (data dostępu: 28.02.2024 r.)
Antonescu 2015	Antonescu CR, DeMatteo RP. A Genetic Mechanism of Imatinib Resistance in Gastrointestinal Stromal Tumor—Where Are We a Decade Later. Clin Cancer Res. 2015;21(15):3363–3365
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
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
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
Bai 2015	Bai Y., Zheng J., Wang N., i in. Effects of Dendritic Cell-activated and Cytokine-induced Killer Cell Therapy on 22 Children with Acute Myeloid Leukemia after Chemotherapy. J Huazhong Univ Sci Technol 35(5):689-693, 2015
Bauer 2021a	Bauer S., Heinrich M., George S., Zalberg J., Clinical Activity of Ripretinib in Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor Harboring Heterogeneous KIT/PDGFRA Mutations in the Phase III INVICTUS Study, Clin Cancer Res. 2021 Dec 1;27(23):6333-6342
BIA Qinlock®	MAHTA, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia Qinlock®, Warszawa, 2024
Blay 2020	Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, i in. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (<i>INVICTUS</i>): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020, 21(7), 923-934
Brzozowska 2019	Brzozowska M., Wierzba W., Szafraniec-Buryło S., i in. Real-World Evidence of Patient Outcome Following Treatment of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) with Imatinib, Sunitinib, and Sorafenib in Publicly Funded Health Care in Poland. Med Sci Monit, 2019; 25: 3846-3853
Bylina 2020	Bylina E., Osuch C., Rutkowski P. Analiza oceny wiarygodności różnych systemów klasyfikacji ryzyka związanych z nawrotami nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) — wpływ genotypowania guza pierwotnego. ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA 2020, tom 6, nr 5
CADTH 2022	Canadian Journal of Health Technologies. Reimbursement Review Ripretinib (Qinlock). Sierpień 2022: 2 (8)
Casali 2018	Casali PG, Abecassis N, Aro H.T., i in. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv68–iv78
ChPL Ayvakyt®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ayvakyt® https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 25.03.2024 r.)
ChPL Cipronex®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cipronex®, 1-22
ChPL Iclusig®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Iclusig® https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/iclusig-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 25.03.2024 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
ChPL OxyContin®	Charakterystyka Produktu Leczniczego OxyContin® 1-15
ChPL Qinlock®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Qinlock®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qinlock-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 27.02.2024 r.)
ChPL Sorafenib Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sorafenib Accord® https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/sorafenib-accord-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 25.03.2024 r.)
ChPL Stivarga®	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 Sunitinib Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sunitinib Accord® https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/sunitinib-accord-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 25.03.2024 r.)
ChPL Torecan®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Torecan® 1-7
ChPL Votrient®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Votrient® https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/votrient-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 25.03.2024 r.)
Datar 2012	Datar M., Khanna R. Inpatient burden of gastrointestinal stromal tumors in the United States. <i>J Gastrointest Oncol</i> 2012;3(4):335-341
DeMatteo 2013	DeMatteo RP, et al. <i>Ann Surg.</i> 2013;258(3):422-429
Demetri 2002	DEMETRI G.D., MEHREN M.V., BLANKE C.D. i in., EFFICACY AND SAFETY OF IMATINIB MESYLATE IN ADVANCED GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS, <i>N Engl J Med.</i> 2002; 347(7):472-480
Demetri 2010	Demetri G.D., von Mehren M., Antonescu C.R., i in. NCCN Task Force Report: Update on the Management of Patients with Gastrointestinal Stromal Tumor. <i>J Natl Compr Canc Netw.</i> 2010 April ; 8(0 2): S1–S44
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. <i>Lancet.</i> 2013, 381(9863), 295-302
EMA 2023	European Medicines Agency. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. 18 listopad 2023 EMA/CHMP/205/95 Rev.6
EMA EPAR 2021	European Medicines Agency. Qinlock International non-proprietary name: ripretinib. Procedure No. EMEA/H/C/005614/0000. 16 September 2021
EMA OMAR 2021	European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report. Qinlock (ripretinib) Treatment of gastrointestinal stromal tumours EU/3/17/1936. 18 November 2021
EMA Orphan	European Medicines Agency. Orphan designation: Overview https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/orphan-designation-overview (data dostępu: 27.03.2024 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.)
GIST SUPPORT 2024	GIST Support International https://www.gistsupport.org/about-gist/mutation-analysis-kit-and-pdgfra/ (data dostępu: 06.03.2024 r.)
Guerin 2015	Guerin A., Sasane M., Gauthier G., i in. The economic burden of gastrointestinal stromal tumor (GIST) recurrence in patients who have received adjuvant imatinib therapy. <i>Journal of Medical Economics</i> 2015, 18:3, 241-248

Referencja	Opis bibliograficzny
Heinrich 2006	Heinrich M. i in., Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors, J Clin Oncol. 2006; 24(29):4764-74
Higgins 2020	Higgins J.P.T., Thomas J., Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 6.1, 2020, https://training.cochrane.org/handbook/current (data dostępu 26.23.2022 r.)
Huse 2002	Huse M., Kuriyan J. The Conformational Plasticity of Protein Kinases. Cell, Vol. 109, 275–282, May 3, 2002
Jones 2023	Jones R.L., Golcic M. Recent advances in the systemic treatment of gastrointestinal stromal tumors. Cancer Biol Med Vol 20, No 10 October 2023
Kim 2015	Kim H.H. Endoscopic treatment for gastrointestinal stromal tumor: Advantages and hurdles. World J Gastrointest Endosc 2015 March 16; 7(3): 192-205
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 18.03.2024 r.)
KRN 2024	Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty https://onkologia.org.pl/pl/raporty (data dostępu: 05.03.2024 r.)
Lopez 2024	Lopez M.A. Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). Complications. https://www.rarediseaseadvisor.com/disease-info-pages/gastrointestinal-stromal-tumor-complications/ (data dostępu: 29.02.2024 r.)
Mantese 2019	Mantese G. Gastrointestinal stromal tumor: epidemiology, diagnosis, and treatment. Curr Opin Gastroenterol 2019, 35:555–559
MHI 2022	Nowe terapie w leczeniu chorych na nowotwory, MODERN HEALTHCARE INSTITUTE, 2022, https://www.mzdrowie.pl/wp-content/uploads/2022/02/01-raport-onkologia-2022-2.pdf (data dostępu:30.04.2024 r.)
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.
Ordog 2015	Ordog T, Zörnig M, Hayashi Y. Targeting Disease Persistence in Gastrointestinal Stromal Tumors. Stem Cells Transl Med. 2015;4(7):702–707
Parab 2019	Parab TM, DeRogatis MJ, Boaz AM, i in.. Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review. J Gastrointest Oncol. 2019, 10 (1), 144–154.
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.)
Rozporządzenie MZ 2023	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 objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Saad 2016	Saad E., Buyse M. Saad, E. D.; Buyse, M., Statistical Controversies in Clinical Research: Endpoints Other than Overall Survival Are Vital for Regulatory Approval of Anticancer Agents. Annals of Oncology, 2016
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
Smith 2019	Smith B.D., Kaufman M.D., Lu W., i in. Ripretinib (DCC-2618) Is a Switch Control Kinase Inhibitor of a Broad Spectrum of Oncogenic and Drug-Resistant KIT and PDGFRA Variants. Cancer Cell 35, 738–751 May 13, 2019

Referencja	Opis bibliograficzny
Stefura 2022	Stefura T. Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego – podsumowanie wytycznych dotyczących diagnostyki, leczenia oraz prowadzenia wizyt kontrolnych. Artykuł redakcyjny na podstawie: Gastrointestinal stromal tumours: ESMO/EURACAN/GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up https://www.mp.pl/onkologia/wytyczne/299374,nowotwory-podscieliskowe-przewodu-pokarmowego (data dostępu: 26.02.2024 r.)
Tielen 2013	Tielen R., Custers J., Prins J., Fear of Disease Progression in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST). <i>Psycho-Oncology</i> . 22. 42-43. 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.10549, 2013
Ustawa 2011	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.)
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
van de Wal 2024	van de Wal D., den Hollander D., M.E. Desar I., Fear, anxiety and depression in gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients in the Netherlands: Data from a cross-sectional multicenter study, <i>International Journal of Clinical and Health Psychology</i> Volume 24, Issue 1, January–March 2024, 100434
Władysiuk 2014	Władysiuk M., Szmurło D., Wojciechowski P. Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii — analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce. <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej</i> 2014, tom 10, nr 3, 138–145
Woźniak 2012	Woźniak A., Piskorz A.M., Rutkowski P., Osuch C. Prognostic value of KIT/PDGFR mutations in gastrointestinal stromal tumours (GIST): Polish Clinical GIST Registry experience. <i>Annals of Oncology</i> 23: 353–360, 2012
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
AOTMiT 2022	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności.
AWMSG 2024	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. Ripretinib (Qinlock®). 7 styczeń 2022 https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ripretinib-qinlock/ (data dostępu: 06.03.2024 r.)
BSG 2017	Judson I., Bulusu R., Seddon B., i in. UK clinical practice guidelines for the management of gastrointestinal stromal tumours (GIST). <i>Clin Sarcoma Res</i> (2017) 7:6
CADTH 2022	Canadian Journal of Health Technologies. Reimbursement Recommendation Ripretinib (Qinlock). Maj 2022: 2 (5)
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
ESMO-EURACAN-GENTURIS 2021	Casali P.G., Blay J.Y., Abecassis N., i in. Gastrointestinal stromal tumours: ESMOeEURACANeGENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 2022: 33 (1): 20-33
G-BA 2022	Gemeinsamer Bundesausschuss. Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V: Ripretinib (gastrointestinal stromal tumours (GIST), ≥ 3 prior therapies). 16 czerwiec 2022
GEIS 2017	Poveda A., del Muro X.G., Lopez-Guerrero J.A., i in. GEIS guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). <i>Cancer Treatment Reviews</i> 55 (2017) 107–119
GEIS 2023	Serrano C., Martin-Broto J., Asencio-Pascual J.M., i in. 2023 GEIS Guidelines for gastrointestinal stromal tumors. <i>Ther Adv Med Oncol</i> 2023, Vol. 15: 1–18

Referencja	Opis bibliograficzny
HAS 2022	Haute Autorite de Sante. Transparency Committee Summary. Ripretinib QINLOCK 50 mg tablets. 9 marzec 2022
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
NICE 2023	National Institute for Health and Care Excellence. Ripretinib for treating advanced gastrointestinal stromal tumour after 3 or more treatments. Technology appraisal guidance. 3 maj 2023
PBAC 2021	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – March 2021 PBAC Meeting. RIPRETINIB, Tablet 50 mg, Qinlock.
PTOK 2022	Rutkowski P., Kosęła-Paterczyk H., Kozak K., i in. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na mięsaki tkanek miękkich u dorosłych — zalecenia ekspertów.
SEOM-GEIS 2022	Serrano C., Alvarez R., Carrasco J.A., i in. SEOM-GEIS clinical guideline for gastrointestinal stromal tumors (2022). Clinical and Translational Oncology (2023) 25:2707–2717