



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku
Qinlock (ripretynib)
w ramach programu lekowego**

„Leczenie chorych z zaawansowanym nowotworem
podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST)
(ICD-10: C.15, C.16, C.17, C.18, C.20, C.48)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.76.2024

Data ukończenia: 14 lutego 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Genesis Biopharma Poland sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Genesis Biopharma Poland sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna (nie dotyczy).

Wykaz wybranych skrótów

ADR	Niepożądane działanie leku (ang. <i>adverse drug reaction</i>)
AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AR	Analiza racjonalizacyjna
ATC	Klasyfikacja Anatomiczno-Terapeutyczno-Chemiczna
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
CBWiD	Centralna Baza Wniosków i Decyzji
CeZ	Centrum e-zdrowia
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
DCO	Data odcięcia danych (ang. <i>data cutoff</i>)
DCR	Wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
DOR	Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-3L	Europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach na 3 poziomach (ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions 3 Levels</i>)
EQ-VAS	Wizualna skala analogowa wykorzystana w kwestionariuszu EQ5D (ang. <i>EuroQol Visual analogue scale</i>)
EULAR	The European Alliance of Associations for Rheumatology
EURD	The European Union reference dates
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GIST	Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. <i>gastrointestinal stromal tumors</i>)
GRADE	Metoda oceny jakości dowodów i opracowania zaleceń (ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
GTIN	Numer identyfikacji jednostek handlowych (ang. <i>Global Trade Item Number</i>)
HR	Współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (ang. <i>International Classification of Diseases</i>)
ITT	Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
KE	Komisja Europejska

Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 poz. 686)
LoE	Poziom dowodów (ang. <i>level of evidence</i>)
LY	Lata życia (ang. <i>life years</i>)
LYG	Uzyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MD	Różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MR	Rezonans magnetyczny
mRECIST	Zmodyfikowane kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe w guzach litych (ang. <i>modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNT	Parameter wyznaczający liczbę osób, których poddanie określonej interwencji w określonym czasie wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
NNTB	Parameter wyznaczający liczbę osób, których poddanie określonej interwencji w określonym czasie wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat to benefit</i>)
NNTH	Wkaźnik wyznaczający liczbę potrzebną do zaszkodzenia, która jest oszacowaniem tego, ile osób musi otrzymać leczenie, zanim jedna osoba doświadczy niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	Czas przeżycia całkowitego (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
OW NFZ	Oddział Warszawski Narodowego Funduszu Zdrowia
PD	Progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PFS	Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i>)
p.o.	Podanie doustne leku
PICOS	P (populacja), I (interwencja), C (komparator), O (wyniki), S (typ badania)
PK	Punkt końcowy
PL	Program lekowy
PLC	Placebo
PPA	Program Pomocy Choremu (ang. <i>Patient Assistance Program</i>)
PPE	Zespół erytrodyzestezji dłoniowopodeszwowej (ang. <i>palmar-plantar erythrodysesthesia</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
PSURs	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QD	raz dziennie (łac. <i>quaque die</i>)
SD	Choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
QTc	Skorygowany odstęp QT

QTc(F)	Wzrór Federici na skorygowany odstęp QT
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RIP	Ripiretynib
RMP	Plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i>)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 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 (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>) /średnia ekspozycja
SDi	Stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>)
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
SoC	Standardowa opieka (ang. <i>standard of care</i>)
SoR	Siła rekomendacji (ang. <i>strength of recommendation</i>)
TEAE	Zdarzenia niepożądane powstałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TK	Tomografia komputerowa
TKI	Inhibitory kinazy tyrozynowej (ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i>)
TTR	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>time to response</i>)
TUDD	Czas do definitywnego pogorszenia (ang. <i>time until definitive deterioration</i>)
UE	Unia Europejska
UPL	Uzgodniony program lekowy
URPL/ URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146.)
WE	Wspólnota Europejska w kontekście Unii Europejskiej (UE)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnicy (ang. <i>weighted mean difference</i>)
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	23
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	26
4.1.3. Ocena strategii wyszukiwania	26
4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	27
4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	30
4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy	31
4.2. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	34
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności – badania pierwotne INVICTUS	34
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa – badania pierwotne INVICTUS	44
4.2.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa – badania wtórne	53
4.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	56
4.3.1. Informacje na podstawie innych źródeł	56
4.3.1.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	56
4.3.1.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	66

4.4.	Komentarz Agencji	73
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	76
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	76
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	76
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	76
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	80
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	80
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	80
5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości.....	81
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	82
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy	83
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	84
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	84
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	84
5.4.	Komentarz Agencji	85
6.	Ocena analizy wpływu na budżet	86
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	86
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy.....	86
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	87
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.....	88
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	89
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy	90
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	90
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	91
6.4.	Komentarz Agencji	91
7.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	92
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	95
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	96
10.	Kluczowe informacje i wnioski	97
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	103
12.	Źródła.....	104
13.	Załączniki.....	106

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 19.11.2024
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1809.2024.22.DWI

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto leku.
-

Wnioskowana technologia

- Produkt leczniczy:
 - Qinlock, Ripretinibum, tabletki, 50 mg, 90 szt., GTIN: 03400930243640;
 - Wnioskowane wskazanie:
 - Leczenie chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C.15, C.16, C.17, C.18, C.20, C.48)
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego.
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie.
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny:

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Atrium Building 4th Floor
Strawinskylaan 3051
1077ZX, Amsterdam
Holandia

Wnioskodawca:

Genesis Biopharma Poland sp. z o.o.
Polska,
00-843, Warszawa,
Rondo Ignacego Daszyńskiego, 2B

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 19.11.2024 r., znak PLR.4500.1809.2024.22.DWI (data wpływu do AOTMiT 19.11.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Qinlock, Ripretinibum, tabletki, 50 mg, 90 szt., GTIN: 03400930243640;

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C.15, C.16, C.17, C.18, C.20, C.48)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 03.01.2025 r., znak OT.423.1.76.2024.10.DD. W ww. piśmie Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 10.02.2025 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Qinlock (ripretynib) w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.2. Warszawa, 06.02.2025 r.
- Qinlock (ripretynib) w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST). Analiza kliniczna. Wersja 1.2. Warszawa, 06.02.2025 r.
- Qinlock (ripretynib) w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST). Analiza ekonomiczna. Wersja 1.2. Warszawa, 06.02.2025 r.
- Qinlock (ripretynib) w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.3. 06.02.2025 r.
- Qinlock (ripretynib) w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST). Odpowiedź na pismo OT.423.1.76.2024.10.DD z dnia 03.01.2025 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN*	• Qinlock (ripretynib), tabletki, 150 mg – opakowanie 90 tabl.- Kod GTIN 03400930243640
Kod ATC	L01EX19 (Inne inhibitory kinaz białkowych)
Substancja czynna	Ripretynib
Droga podania	podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ripretynib jest nowym inhibitorem kinazy tyrozynowej, który hamuje ekspresję protoonkogenu KIT dla receptora o aktywności kinazy tyrozynowej i kinazy PDGFRA, w tym typu dzikiego oraz mutacji pierwotnych i wtórnych. Ripretynib hamuje również in vitro inne kinazy, takie jak PDGFRB, TIE2, VEGFR2 i BRAF.
Wnioskowane wskazanie	Leczenie chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)
Kryteria kwalifikacji	<p>W programie finansuje się leczenie chorych z pierwotnym, zaawansowanym lub nawrotowym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST): ripretynibem w monoterapii, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</p> <p>Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek 18 lat i powyżej; rozpoznanie mięsaka podścieliskowego przewodu pokarmowego potwierdzone histologicznie; leczenie choroby zaawansowanej: brak możliwości wykonania resekcji lub obecność przerzutów udokumentowana na podstawie oceny stanu klinicznego lub wyników badań obrazowych; stosowanie uprzednio 3 lub więcej inhibitorów kinaz, w tym imatynibu; udokumentowana progresja lub nietolerancja leczenia inhibitorami kinaz, w tym imatynibem, pomimo modyfikacji dawkowania (3.-4. stopień toksyczności); obecność przynajmniej jednej zmiany możliwej do zmierzenia zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST 1.1; stan sprawności 0-2 według klasyfikacji ECOG; brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzone przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; brak aktywnych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego; wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.

Kryteria wyłączenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na ripretynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku; 2) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST 1.1; 3) utrzymywanie się toksyczności według skali WHO większej bądź równej 3; 4) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 6) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 7) okres ciąży lub karmienia piersią; 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów. <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego ripretynibu.</p>
Dawkowanie	<p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego ripretynibu.</p>
Badania przed kwalifikacją do programu	<ol style="list-style-type: none"> 1. morfologia krwi z rozmazem; 2. badanie ogólne moczu; 3. aktywność transaminaz wątrobowych; 4. stężenie bilirubiny; 5. poziom albumin; 6. pomiar ciśnienia tętniczego; 7. EKG 8. ocena frakcji wyrzutowej na podstawie echokardiogramu; 9. tomografia komputerowa (TK) jamy brzusznej i miednicy (inne obszary w zależności od wskazań); 10. ocena skóry pod kątem nowotworów złośliwych skóry; 11. inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych. <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST 1.1.</p>
Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia	<p>Pierwsze badanie monitorujące należy wykonać po 4-6 tygodniach od rozpoczęcia leczenia ripretynibem. Następne badania kontrolne należy przeprowadzać nie rzadziej niż raz na 12-14 tygodni.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. morfologia krwi z rozmazem; 2. badanie ogólne moczu; 3. aktywność aminotransferaz wątrobowych; 4. stężenie bilirubiny i kreatyniny; 5. poziom albumin; 6. pomiar ciśnienia tętniczego; 7. EKG 8. ocena frakcji wyrzutowej na podstawie echokardiogramu - badanie wykonywane w zależności od potrzeby klinicznej; 9. tomografia komputerowa odpowiednich obszarów ciała w zależności od wskazań klinicznych (minimum jama brzuszna i miednica) – pierwsze badanie - po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, następne badania co 3-4 miesiące.; 10. ocena skóry pod kątem nowotworów złośliwych skóry - badanie wykonywane w zależności od potrzeby klinicznej; 11. inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych.
Monitorowanie skuteczności leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) badanie TK lub MR odpowiednich obszarów ciała (minimum jama brzuszna i miednica) – pierwsze badanie po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, następne badania co 3-4 miesiące; 2) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych. <p>Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST 1.1. Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia lekarz prowadzący określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie, b. stabilizację (SD) lub progresję choroby (PD), c. całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS).
Monitorowanie programu	<ol style="list-style-type: none"> 1. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2. uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym również parametrów dotyczących skuteczności leczenia (całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD) oraz czas do progresji (PFS).

	i całkowite przeżycie (OS)), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
--	---

Źródło: ChPL Qinlock; Uzgodniony program lekowy.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego¹

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 listopada 2021 r. (EMA).
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy QINLOCK jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem.
Status leku sierociego	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	<ul style="list-style-type: none"> Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs). Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP).

ChPL Qinlock; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/qinlock> [dostęp: 13.02.2025 r.]

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy QINLOCK był oceniany przez AOTMiT w ramach TLI² we wskazaniu:

Zaawansowany nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego (GIST), u dorosłych pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem.

Rada Przejrzystości³ **nie rekomendowała** uwzględnienia w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności wydając opinię w dniu 21 lutego 2022 r.

Dokonując wyboru technologii spośród zakwalifikowanych przez AOTMiT do oceny w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, w zakresie chorób onkologicznych i chorób rzadkich, Rada Przejrzystości kierowała się następującymi kryteriami:

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

Rada przyznawała wagi poszczególnym kryteriom, w zależności od rodzaju wskazań oraz charakterystyki danych klinicznych.

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/qinlock> [dostęp: 22.01.2025 r.]

² https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Qinlock_18_2022_BIP.pdf [dostęp: 22.01.2025 r.]

³ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf [dostęp: 22.01.2025 r.]

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	• Qinlock (ripretynib), tabletki, 150 mg – opakowanie 90 tabl.- Kod GTIN 03400930243640 – [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego. Leczenie chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48).
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa, odrębna grupa limitowa.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Qinlock (ripretynib) dorosłych pacjentów z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego. Wnioskowane wskazanie refundacyjne definiowane jest poprzez kryteria kwalifikacji do złożonego wraz z wnioskiem programu lekowego.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dla uzgodnionego programu lekowego jest zawężona w stosunku do wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Qinlock o szczegółowe kryteria włączenia do programu.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Proponowany poziom odpłatności leku Qinlock jest zgodny z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek i kategorii refundacyjnej.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Qinlock w ocenianym wskazaniu w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do ww. kwestii.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Wnioskodawca zaproponował instrument podziału ryzyka (RSS) [REDACTED]

3.2. Problem zdrowotny

Zgodnie z danymi przedstawionymi na stronie www.orpha.net nowotworom podścieliskowym przewodu pokarmowego można przypisać kod ICD-10: C26.9.

Natomiast w uzgodnionym programie lekowym nowotworom podścieliskowym przewodu pokarmowego przypisano kody ICD-10: C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48.

ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

ICD-10: C15 - Nowotwór złośliwy przełyku

ICD-10: C16 - Nowotwór złośliwy żołądka

ICD-10: C17 - Nowotwór złośliwy jelita cienkiego

ICD-10: C18 - Nowotwór złośliwy jelita grubego

ICD-10: C20 - Nowotwór złośliwy odbytnicy

ICD-10: C48 - Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej

GIST jest chorobą rzadką⁴.

Definicja

Guz podścieliskowy przewodu pokarmowego (GIST) jest najczęstszym nowotworem mezenchymalnym przewodu pokarmowego (GI), zwykle występującym u dorosłych w wieku powyżej 40 lat (średni wiek 63 lata), a tylko rzadko u dzieci, w różnych regionach przewodu pokarmowego, najczęściej w żołądku lub jelicie cienkim, ale rzadziej także w przełyku, wyrostku robaczkowym, odbytnicy i okrężnicy. Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego mogą przebiegać bezobjawowo lub z różnymi niespecyficznymi objawami, w zależności od lokalizacji i wielkości guza, takimi jak utrata apetytu, niedokrwistość, utrata masy ciała, zmęczenie, dyskomfort lub uczucie pełności w jamie brzusznej, nudności, wymioty, a także masa w jamie brzusznej, krew w stolcu i niedrożność jelit. GIST można również zaobserwować w zespołach rodzinnych, takich jak triada Carneya i nerwiakowłókniakowatość typu 1.

Epidemiologia

Epidemiologiczne zestawienia na temat GIST przewodu pokarmowego są publikowane rzadko. Z retrospektywnych badań populacyjnych w Szwecji wynika, że zachorowania na GIST (łącznie postaci o niskim ryzyku i agresywne) wynoszą 15–16 przypadków/rok/milion — w Polsce odpowiadałoby to ponad 600 nowym zachorowaniom rocznie. W Stanach Zjednoczonych liczbę uogólnionych/nieoperacyjnych GIST szacuje się na ponad 1 000 nowych zachorowań rocznie (3–4 przypadki na 1 milion mieszkańców) i, przyjmując wymieniony wskaźnik, w Polsce można się spodziewać 150–190 nowych przypadków zachorowań na zaawansowane GIST rocznie. Analiza Rejestru Klinicznego GIST wskazuje, że są to obecnie najczęściej rozpoznawane złośliwe nowotwory mezenchymalne przewodu pokarmowego. Większość chorych (75%) w momencie rozpoznania ma ukończony 50. rok życia (mediana: 55–65 lat), ale GIST mogą występować w każdym wieku. W około 90% pierwotnym umiejscowieniem GIST jest przewód pokarmowy, znacznie rzadziej występują w przestrzeni zaotrzewnowej lub nie udaje się ustalić umiejscowienia ze względu na wieloogniskowy rozsiew śródtrzewnowy (< 10%). Wyniki badań populacyjnych wskazują, że w obrębie przewodu pokarmowego GIST występują najczęściej w żołądku (40–70%), następnie w jelicie cienkim (20–50%), a znacznie rzadziej w jelicie grubym (ok. 5%) czy przełyku (poniżej 5%). W niewielkim odsetku przypadków GIST są związane z zespołami uwarunkowanymi genetycznie: triadą Carney'a, zespołem Carneya-Stratakisa czy neurofibromatozą typu 1.

Postępowanie diagnostyczne

Badania: podmiotowe i przedmiotowe:

Objawy kliniczne GIST są niespecyficzne i obejmują bóle brzucha, objawy podniedrożności lub przewlekłego krwawienia z przewodu pokarmowego, wyczuwalny guz jamy brzusznej (czasami objawy „ostrego brzucha”). Niewielkie zmiany długo pozostają bezobjawowe i mogą być wykryte przypadkowo. Część (ok. 40%) kobiet chorych na GIST jelita cienkiego jest operowana na oddziałach ginekologicznych ze wstępnym rozpoznaniem nowotworu narządu rodowego. Nawroty GIST po doszczętnej operacji ogniska pierwotnego dotyczą przede wszystkim jamy brzusznej. W ponad połowie przypadków występują przerzuty w wątrobie (izolowane lub współistniejące z rozsiewem śródtrzewnowym). Rozsiew śródtrzewnowy bez przerzutów w wątrobie dotyczy około 30–40% chorych. Izolowane nawroty miejscowe są rzadkie.

⁴ <https://chorobyrzadkie.gov.pl/pl/choroby-rzadkie/44890> [dostęp: 22.01.2025 r.]

Badania obrazowe

Badanie KT jamy brzusznej z kontrastem podawanym dożylnie i doustnie jest zalecaną metodą obrazowania w GIST i służy ocenie stopnia zaawansowania oraz zaplanowaniu postępowania chirurgicznego, łącznie z biopsją. W przypadku GIST zlokalizowanych w odbytnicy w diagnostyce można alternatywnie wykorzystywać badanie MR, a przypadku podejrzenia GIST w badaniu endoskopowym pomocna jest USG endoskopowa (ang. endoscopic ultrasound, EUS). W przypadku niewielkich zmian (≤ 2 cm) górnego odcinka przewodu pokarmowego jedynym postępowaniem może być kontrola endoskopowa, a ewentualne usunięcie zmiany można zarezerwować dla przypadków powiększających się w czasie obserwacji.

Ocena patomorfologiczna

W przypadku podejrzenia pierwotnego GIST, dysponując odpowiednimi warunkami technicznymi, można wykonywać biopsję igłową pod kontrolą USG endoskopowej, biopsję gruboigłową przez powłoki lub biopsję otwartą przez laparotomię (wycinającą lub nacinającą w zależności od sytuacji klinicznej); należy zachować część materiału w celu wykonania ewentualnych badań molekularnych.

Nowotwory GIST charakteryzuje utkanie mikroskopowe złożone z komórek epithelioidnych lub wrzecionowatych oraz mieszane (wyjątkowo: pleomorficzne). Wszystkie mutacje w genach KIT lub PDGFRA mają charakter aktywujący receptor i w większości przypadków GIST występuje ekspresja antygenu CD117 (epitop białka produkowanego przez gen KIT) i/lub DOG1, którą można wykryć metodami immunohistochemicznymi. W nielicznych przypadkach (mniej niż 5%) nie stwierdza się ekspresji CD117 przy obecności mutacji w genach KIT lub PDGFRA. W nowotworach CD117-ujemnych niezbędne są badania obecności mutacji w genach KIT i PDGFRA [II, 1] oraz ponowna konsultacja preparatów w zakładzie patologii mającym doświadczenie w rozpoznawaniu GIST. Nie stosuje się pojęcia „łagodnego” GIST. Materiałem do badań molekularnych może być tkanka guza z bloczka parafinowego. Mutacje w genach KIT i PDGFRA, kodujących receptory błonowe o aktywności kinazy tyrozynowej, mają charakter wykluczający się (tzn. nie występują w obu genach jednocześnie) i aktywujący (tzn. receptory stają się aktywne metabolicznie bez konieczności połączenia się z ligandem). Mutacje w GIST najczęściej obserwuje się w protoonkogenie KIT — większość (ok. 70%) występuje w eksonie 11., rzadziej są obecne w eksonie 9. (6–8%) i sporadycznie dotyczą eksonów 13. i 17. tego genu. W wielu GIST, w których nie stwierdza się mutacji KIT, występują mutacje w genie PDGFRA (głównie ekson 18. i rzadziej ekson 11.). Obecność zmutowanych genów KIT lub PDGFRA w GIST jest istotna w przewidywaniu odpowiedzi na leczenie imatynibem. W każdym przypadku rozpoznania GIST i po rozpoczęciu leczenia zaleca się zabezpieczenie materiału do oznaczeń molekularnych. W przypadku GIST występujących w wieku młodzieńczym często stwierdza się zaburzenia w genie kodującym podjednostki dehydrogenazy bursztynianowej (SDH, succinate dehydrogenase).

Leczenie

Zaleca się leczenie chorych w wielodyscyplinarnych zespołach mających doświadczenie w terapii GIST oraz włączanie nowych przypadków tego typu do prospektywnych badań klinicznych.

Pierwotne leczenie chirurgiczne

Najskuteczniejsza jest radykalna postępowanie chirurgiczne z zamiarem wyleczenia (35–65% przeżyć 5-letnich bez nawrotu choroby), która polega na otwartej resekcji żołądka, jelita cienkiego, jelita grubego lub guza śródtrzewnowego/zaotrzewnowego w granicach makroskopowo zdrowych tkanek. W przypadku GIST żołądka najczęściej stosuje się wycięcie miejscowe nowotworu z fragmentem ściany żołądka (resekcja klinowa), rzadziej wykonywana jest resekcja częściowa lub totalna (rozległość resekcji żołądka nie ma znaczenia dla ryzyka nawrotu nowotworu). W innych umiejscowieniach stosuje się resekcję odcinkową jelita cienkiego lub hemikolektomię. W odróżnieniu od raków układu pokarmowego, nie ma potrzeby usuwania lokoregionalnego układu chłonnego, gdyż przerzuty w węzłach chłonnych występują u chorych na GIST sporadycznie (stanowią mniej niż 3%). W przypadku resekcji R1 (resekcja mikroskopowo nieradykalna) można rozważyć wykonanie ponownego wycięcia, pod warunkiem możliwości ustalenia lokalizacji pierwotnej zmiany i braku poważnych następstw resekcji dla czynności przewodu pokarmowego (w innych przypadkach zalecana jest jedynie obserwacja po leczeniu chirurgicznym). Nie zaleca się wykonywania resekcji metodą laparoskopową w pierwotnych GIST o większych rozmiarach. W usuwaniu małych GIST żołądka prawdopodobnie coraz większą rolę będą odgrywały techniki chirurgiczne o mniejszej inwazyjności (np. resekcja laparoskopowa, chirurgia robotowa i techniki endoskopowe). W czasie operacji szczególne znaczenie ma niedopuszczenie do uszkodzenia lub pęknięcia nowotworu, gdyż jest to uznany niekorzystny czynnik rokowniczy. U chorych na zaawansowany miejscowo GIST (graniczna operacyjność) powinno się unikać wykonywania rozległych resekcji wielonarządowych (np. amputacja brzuszno-kroczowa lub pankreatoduodenektomia), a szczególnie niewskazane są reoperacje nawrotów (rozpoznanie GIST jest ustalone już po pierwszej operacji). W wymienionych sytuacjach należy rozważyć leczenie przedoperacyjne imatynibem (dobowa dawka: 400 mg) pod ścisłą kontrolą KT wykonywaną co 2 miesiące, z możliwością

postępowania chirurgicznego w przypadkach maksymalnej odpowiedzi na imatynib, zwykle po 6–12 miesiącach terapii neoadjuwantowej.

Ocena ryzyka nawrotu choroby i zasady obserwacji po pierwotnym leczeniu

U każdego chorego po operacji pierwotnego GIST i otrzymaniu ostatecznego wyniku badania histologicznego powinno się ocenić ryzyko nawrotu według klasyfikacji NCCN/AFIP (Armed Forces Institute of Pathology)/AJCC, która stanowi podstawę dla klasyfikacji stopni zaawansowania według AJCC z 2017 roku. Najistotniejsze czynniki ryzyka nawrotu po wycięciu nowotworu pierwotnego obejmują wartość wskaźnika mitotycznego, wielkość i lokalizację guza oraz stan marginesów chirurgicznych (zwłaszcza śródoperacyjne pęknięcie guza). W GIST wywodzących się z żołądka rokowanie jest lepsze w przypadku umiejscowienia w jelicie cienkim lub grubym. Pacjent powinien być poinformowany o możliwości nawrotu choroby po długim okresie od wycięcia zmiany pierwotnej. Chorzy z grup o wysokim i pośrednim stopniu agresywności, jeżeli nie są kwalifikowani do leczenia uzupełniającego, powinni być poddani ścisłej obserwacji za pomocą badania KT jamy brzusznej i miednicy z kontrastem co 3–4 miesiące przez pierwsze 2 lata po resekcji guza pierwotnego, następnie co 6 miesięcy do 5 lat od pierwotnej operacji i po upływie 5 lat raz w roku. Te same odstępy badań kontrolnych dotyczą chorych po zakończeniu leczenia uzupełniającego. W przypadku resekcji GIST o niskim stopniu agresywności badania kontrolne mogą być wykonywane raz w roku.

Leczenie uzupełniające

Leczenie uzupełniające imatynibem przez 3 lata w grupie chorych o dużym ryzyku nawrotu wydłuża przeżycia wolne od nawrotu choroby i OS w porównaniu ze schematem rocznego stosowania leku (badanie SSGXVIII). Wcześniejsze wyniki badania American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z9001, w którym stosowano uzupełniająco imatynib przez rok, doprowadziły do jego rejestracji w leczeniu pooperacyjnym u chorych na GIST o znaczącym ryzyku nawrotu. W odniesieniu do obecnej wiedzy chorzy o bardzo niskim lub niskim ryzyku nawrotu nie powinni otrzymywać leczenia uzupełniającego imatynibem. Leczenie uzupełniające w grupie o dużym ryzyku nawrotu po wycięciu ogniska pierwotnego powinno trwać 3 lata. Jednocześnie przy kwalifikacji chorych do leczenia uzupełniającego obowiązkowe jest oznaczenie stanu mutacji — nie jest wskazane stosowanie leczenia uzupełniającego imatynibem w GIST o genotypach o małej wrażliwości na ten lek (PDGFRA D842V lub stan prawidłowy — wild-type). Największe korzyści z leczenia uzupełniającego odnoszą chorzy o najwyższym ryzyku nawrotu choroby (> 5 mitoz/50 pól widzenia w dużym powiększeniu i/lub wielkość guza > 5 cm, lokalizacja guza pierwotnego w innych częściach przewodu pokarmowego niż żołądek, resekcja w potwierdzonych mikroskopowo nacieczonych marginesach chirurgicznych — R1 lub pęknięcie guza w czasie operacji) i korzystnym profilu molekularnym (głównie z obecnością mutacji w eksonie 11 KIT).

Leczenie w stadium zaawansowanym

W leczeniu uzupełniającym GIST z grupy dużego ryzyka stosuje się imatynib. W przypadku nowotworów w stadium zaawansowanym do leczenia ukierunkowanego molekularnie pierwszej, drugiej i trzeciej linii stosuje się trzy leki: imatynib, sunitynib i regorafenib.

Rokowanie

W GIST wywodzących się z żołądka rokowanie jest lepsze w przypadku umiejscowienia w jelicie cienkim lub grubym. Pacjent powinien być poinformowany o możliwości nawrotu choroby po długim okresie od wycięcia zmiany pierwotnej. Chorzy z grup o wysokim i pośrednim stopniu agresywności, jeżeli nie są kwalifikowani do leczenia uzupełniającego, powinni być poddani ścisłej obserwacji za pomocą badania KT jamy brzusznej i miednicy z kontrastem co 3–4 miesiące przez pierwsze 2 lata po resekcji guza pierwotnego, następnie co 6 miesięcy do 5 lat od pierwotnej operacji i po upływie 5 lat raz w roku. Te same odstępy badań kontrolnych dotyczą chorych po zakończeniu leczenia uzupełniającego. W przypadku resekcji GIST o niskim stopniu agresywności badania kontrolne mogą być wykonywane raz w roku.

Odległe wyniki badania II fazy (obserwacja > 4 lat) wykazały, że mediana przeżycia całkowitego w grupie chorych na zaawansowany GIST wynosi około 5 lat, co stanowi około 4-krotne wydłużenie w porównaniu z danymi historycznymi (mediana przeżycia: 12–15 miesięcy). Podobne wyniki opublikowała polska wieloośrodkowa grupa w ramach Rejestru Klinicznego GIST.

Źródła: Zalecenia PTOK Postępowanie diagnostyczno- -terapeutyczne u chorych na mięsaki tkanek miękkich u dorosłych — zalecenia ekspertów http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_11_Miesaki_tkanek_miekkich_20221212.pdf [dostęp: 22.01.2025 r.]

mp.pl: https://www.mp.pl/onkologia/nawotwory/miesaki/161894,miesaki-tnanek-miekkich-oraz-gist-u-doroslych-postepowanie_1 [dostęp: 13.02.2025 r.]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

W ramach opinii NFZ przekazanej do MZ na potrzeby uzgadniania treści wnioskowanego programu lekowego przedstawiono dane nt. liczebności pacjentów leczonych imatynibem, sunitynibem i sorafenibem) we wskazaniu GIST w ramach katalogu chemioterapii od maja 2023. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Koszty i liczba pacjentów leczonych imatynibem, sunitynibem i sorafenibem we wskazaniu GIST w ramach katalogu chemioterapii [Dane NFZ]

Rok realizacji	Produkt rozliczeniowy	Liczba pacjentów	Łączna wartość rozliczonych jednostek rozliczeniowych
2023	Imatynib	953	2,15 mln PLN
	Sunitynib	135	
	Sorafenib	54	
2024	Imatynib	979	1,59 mln PLN
	Sunitynib	139	
	Sorafenib	79	

Istnieje dodatkowo populacja osób leczonych w 3 linii nier refundowanym regorafenibem. Według danych z systemu erecepty, liczba osób korzystających z tej opcji terapeutycznej systematycznie spada z ponad 30 osób w 2022 r do jedynie 3 osób w całym 2024 roku.

Eksperti kliniczni

W celu zweryfikowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby pacjentów w Polsce z ocenianym wskazaniem. Oszacowania liczebności pacjentów wg ekspertów klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Liczebność populacji na podstawie opinii ekspertów

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski Kierownik Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków				
Dorośli pacjenci z pierwotnym, zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) (brak możliwości wykonania resekcji lub obecność przerzutów udokumentowana na podstawie oceny stanu klinicznego lub wyników badań obrazowych) lub nawrotowym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) leczonych uprzednio 3 lub więcej inhibitorami kinaz, w tym imatynibem (udokumentowana progresja lub nietolerancja leczenia inhibitorami kinaz, w tym imatynibem, pomimo modyfikacji dawkowania 3.-4. stopień toksyczności) zgodnie ze wskazanymi w opisie PL warunkami i kryteriami*	200-250	Okolo 100	Okolo 40% ze 100 chorych czyli okolo 40 pacjentów rocznie	Wytyczne polskie dotyczące mięsaków tkanek miękkich i estymacja danych epidemiologicznych

PL –program lekowy

*Szczegółowe kryteria kwalifikacji przedstawiono w projekcie programu lekowego

3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 14.01.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było odnalezienie zaleceń dotyczących postępowania w przypadku dorosłych pacjentów z pierwotnym, zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST).

Wyszukiwanie wytycznych przeprowadzono w następujących źródłach:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK, <https://ptok.pl/>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO, <https://www.esmo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN, <https://www.nccn.org/>);
- Trip database, <https://www.tripdatabase.com/>.

Na potrzeby niniejszego raportu opisano 3 dokumenty, w których omówiono leczenie dorosłych pacjentów z pierwotnym, zaawansowanym GIST – wytyczne polskie (PTOK 2022), europejskie (ESMO 2021) i amerykańskie (NCCN 2024).

Zalecenia są spójne i wskazują ripretynib jako preferowaną opcję terapeutyczną u pacjentów wykazujących progresję po zastosowaniu trzech TKIs, w tym imatynibu. Zgodnie z wytycznymi w trzeciej linii leczenia zalecany jest regorafenib, a nie finansowany w Polsce w tej linii leczenia sorafenib.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2022 (Polska)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia mięsaków tkanek miękkich u dorosłych.</p> <p>Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego. Leczenie w stadium zaawansowanym:</p> <p><i>Ripretynib</i></p> <p>W prospektywnym badaniu klinicznym III fazy INVICTUS pan-inhibitor KIT 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 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 [1, 2A]</p> <p>W przypadku dalszej progresji zaleca się możliwość włączenia chorego do badań klinicznych z nowymi lekami (np. crenolanib), które w badaniach I fazy wykazały obiecującą aktywność również w przypadku występowania mutacji PDGFRA D842V.</p> <p>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 RTH. 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 leczenie imatynibem).</p>
ESMO 2021 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczą diagnostyki, leczenia i obserwacji pacjentów z GIST.</p> <p>Leczenie choroby zaawansowanej/z przerzutami, IV i dalsze linie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ripretynib w dawce 150 mg na dobę jest standardowym leczeniem czwartej linii leczenia u pacjentów z progresją lub nietolerujących imatynibu, sunitynibu, regorafenibu [1, A; Wynik w skali ESMO-MCBS v1.1:3]. <p>W przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie ripretynibem należy kontynuować leczenie do czasu wystąpienia progresji choroby. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie ripretynibem można zaproponować pacjentowi udział w badaniu klinicznym.</p>
NCCN 2024 (USA)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z GIST.</p> <p>Środki i schematy leczenia systemowego w przypadku chorób nieoperacyjnych, postępujących lub z przerzutami</p> <p>Terapia czwartej linii (progresja choroby po imatynibie, sunitynibie i regorafenibie):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferowany schemat: ripretynib 150 mg dziennie [Kategoria 1]. <p>Dodatkowo w wytycznych wskazano, że jeśli choroba postępuje pomimo wcześniejszych terapii, należy rozważyć następujące opcje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • udział w badaniu klinicznym; • inne opcje (awapritynib, kabozantynib, ewerolimus + TKI, nilotynib, pazopanib, panotynib, ripretynib (eskalacja dawki do 150 mg dwa razy na dobę, sorfanib). • powtórna biopsję guza, aby potencjalnie zidentyfikować rzadkie mutacje, dla których mogą istnieć odpowiednie terapie celowane;

	najlepsza opieka podtrzymująca (w celu złagodzenia objawów można rozważyć ponowne wprowadzenie wcześniej tolerowanego i skutecznego TKI. Należy rozważyć kontynuację terapią TKI przez całe życie chorego celu złagodzenia objawów w ramach najlepszej opieki podtrzymującej).
--	--

ESMO - European Society for Medical Oncology; NCCN - National Comprehensive Cancer Network; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.

3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych oraz 1 organizacji reprezentującej pacjentów. Do dnia publikacji AWA otrzymano 1 opinię.

Opinia eksperta klinicznego

Tabela 7. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe

Istotny klinicznie punkt końcowy	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego
prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski Kierownik Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków	
1. Przeżycie całkowite (OS) 2. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	10% lub wydłużenie mediany o minimum 3 miesiące 10% lub wydłużenie mediany o minimum 3 miesiące

Technologie opcjonalne wskazane przez eksperta klinicznego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		Aktualnie	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski Kierownik Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków						
Dorośli pacjenci z pierwotnym, zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) (brak możliwości wykonania resekcji lub obecność przerzutów udokumentowana na podstawie oceny stanu klinicznego lub wyników badań obrazowych) lub nawrotowym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) leczonych uprzednio 3 lub więcej inhibitorami kinaz, w tym imatynibem (udokumentowana progresja lub nietolerancja leczenia inhibitorami kinaz, w tym imatynibem, pomimo modyfikacji dawkowania 3.-4. stopień toksyczności) zgodnie ze wskazanymi w opisie PL warunkami i kryteriami*	BSC	90%	10%	■	□	Nie ma obecnie żadnej technologii refundowanej w tej sytuacji klinicznej w Polsce
	Imatynib (powrót do leczenia w celu spowolnienia progresji)	5%	0%	□	□	-
	Ripretynib (RDTL)	5%	90%	□	■	Jak poniżej

PL – program lekowy; * szczegółowe kryteria kwalifikacji przedstawiono w projekcie programu lekowego

Odpowiedzi eksperta na pozostałe pytania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Odpowiedzi eksperta klinicznego na pozostałe pytania

Pytanie	prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski Kierownik Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Obecnie nie ma dostępnej żadnej refundowanej technologii lekowej po progresji po 3 liniach terapii systemowej u chorych na zaawansowany GIST, pomimo, że od około 5 lat zarejestrowany jest w tym wskazaniu ripretynib o udowodnionej skuteczności i zgodny z wytycznymi międzynarodowymi i polskimi, pojedynczy chorzy leczeni są w ramach RDTL.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Niezbędne jest wprowadzenie refundacji ripretynibu w tej grupie chorych na GIST w ramach programu lekowego.
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	W Polsce jest ugruntowany system leczenia chorych na GIST w ośrodkach onkologicznych, nie widzę pól do problemów w terapii, lek jest doustny i dobrze tolerowany.
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	W Polsce jest ugruntowany system leczenia chorych na GIST w ośrodkach onkologicznych, nie widzę pól do nadużyć.
Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą <u>bardziej skorzystać</u> ze stosowania ocenianej technologii?	Nie z wyjątkiem chorych z obecnością mutacji PDGFRA D842V (3-4 chorych rocznie, którzy powinni otrzymywać ripretynib), w związku z tym tak jak dla leczenia uzupełniającego powinien być znany profil molekularny GIST.
Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Chorzy na zaawansowany GIST z obecnością mutacji PDGFRA D842V.
Proszę podać technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie całkowicie lub częściowo zastąpiona przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją we wnioskowanym wskazaniu (w tym brak aktywnego leczenia, obserwacja itp., jeśli dotyczy).	BSC
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia: a) powinna być finansowana ze środków publicznych;	Ripretynib został dopuszczony do stosowania na podstawie wyników randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego z użyciem placebo badania klinicznego 3. fazy INVICTUS (NCT03353753). Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ripretynibu stosowanego w ramach czwartej linii w leczeniu chorych na GIST w stadium zaawansowanym lub z przerzutami. Do badania włączono 129 dorosłych chorych, u których stwierdzono nietolerancję lub niepowodzenie wcześniejszego leczenia co najmniej trzema liniami terapii przeciwnowotworowej (w tym imatynibem, sunitynibem i regorafenibem). Chorych losowo przydzielano do dwóch grup w stosunku 2:1, do leczenia ripretynibem (n = 85) lub przyjmowania placebo (n = 44). Ripretynib podawano w dawce 150mg na dobę z opcją redukcji dawki do 100mg i 50mg w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Po wystąpieniu progresji choroby dawka była zwiększana do 300 mg na dobę [37]. Wykazano, że stosowanie ripretynibu w dawce 150 mg/dobę może być związane z występowaniem zaburzeń funkcji serca, dlatego zaleca się ocenę frakcji wyrzutowej przed rozpoczęciem leczenia oraz jej monitorowanie podczas terapii. Głównym punktem końcowym badania był PFS, a drugorzędymi punktami końcowymi były odsetek odpowiedzi objektywnych (ORR) i czas przeżycia całkowitego (OS). Mediana PFS w zaślepionej ocenie niezależnej wynosiła 6,3 miesiąca (95% CI 4,6– 8,1) dla ripretynibu w porównaniu do 1,0 miesiąca (95% CI 0,9–1,7) dla placebo [współczynnik ryzyka (HR) = 0,16; 95% CI 0,10–0,2] [33, 45]. Dla porównania, mediana PFS w badaniach klinicznych z zastosowaniem sunitynibu w ramach drugiej linii leczenia wynosiła 5,6 miesiąca, a dla regorafenibu w ramach trzeciej linii — 4,8 miesiąca. Odpowiedzi obiektywne stwierdzono u 9,4% pacjentów leczonych ripretynibem. Po długotrwałej obserwacji uczestników badania stwierdzono, że ripretynib wydłużył trzykrotnie OS chorych uczestniczących w badaniu z 6,3 miesiąca (95% CI 4,1–10,0) do 18,2 miesiąca (95% CI 13,1–30,7) (HR = 0,41; 95% CI 0,26–0,65). W ramach tego badania przy zastosowaniu ripretynibu potwierdzono wydłużenie OS i PFS oraz dobrą tolerancję leczenia. Wyniki badań w codziennej praktyce klinicznej z zastosowaniem ripretynibu w leczeniu chorych na GIST potwierdziły skuteczność tej terapii. Według analizy danych z prospektywnego badania przeprowadzonego w Chinach poświęconego ocenie wyników leczenia GIST w praktyce klinicznej na podstawie danych z rejestru chorych, do którego włączono 240 chorych na GIST nawrotowego lub przerzutami leczonych ripretynibem, ripretynib wykazał skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa, co czyni go realną opcją leczenia czwartej lub dalszej linii u chińskich pacjentów z zaawansowanymi GIST,

	<p>zwłaszcza w przypadku GIST zlokalizowanych poza żołądkiem. Pierwszorzędownym punktem końcowym był PFS. Po okresie obserwacji z medianą 6,5 miesiąca, mPFS wyniosła 7,70 miesiąca (6,60, 8,60), mOS nie osiągnięto. Analiza wieloczynnikowa wykazała związek skuteczności w zakresie PFS ze stanem sprawności wg ECOG oraz lokalizacją guza pierwotnego, większe korzyści odnieśli chorzy na GIST zlokalizowany poza żołądkiem [HR 0,58, 95% CI (0,39-0,86)]. Wskaźnik kontroli choroby i zmniejszenia się guza (dowolnej wielkości) wyniosły odpowiednio 73% i 43%. Ripretynib był również skuteczny w podgrupie pacjentów z różnymi mutacjami genów. W podgrupie pacjentów z różnymi mutacjami genu, mPFS chorych na GIST z mutacją w eksonie 11 genu KIF wyniosła 7,9 (6,6, nie osiągnięto) miesięcy, u chorych z mutacją w eksonie 9 genu KIT 6,1 (3,2, 8,6) miesięcy, u chorych z jakąkolwiek mutacją 13/14 genu KIT oraz 17/18 genu KIT odpowiednio 7,1 (4,9, nie osiągnięto) oraz 6,8 (4,9, 8,1) miesięcy. Ponadto, ripretynib wykazał korzyści kliniczne w GIST typu dzikiego [mPFS (95% CI): 6,3 (1,5, NE)], a także w GIST o nieznanym genotypie [mPFS (95% CI): 8,2 (5,7, 9,6)] Profil tolerancji był zgodny z dotychczasowym. Łącznie zaobserwowano 89 (37,0%) zdarzeń niepożądanych, a najczęstszymi z nich były alopecia (17,1%) i zespół dłoniowo-podeszwy (15,4%), a także zmęczenie (6,3%), nadciśnienie tętnicze (3,8%), biegunka (3,3%) oraz mialgia (2,9%). Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania dawki, zmniejszenia dawki i przerwania leczenia stwierdzono u, odpowiednio, 1,7%, 6,3% i 0,8% uczestników badania. Opublikowane w 2022 roku wyniki przeglądu systematycznego i metaanalizy przeprowadzonych na podstawie siedmiu włączonych badań potwierdziły skuteczność i tolerancję ripretynibu w leczeniu co najmniej trzeciej linii u chorych na GIST w stadium zaawansowanym lub z przerzutami. Dane z programu rozszerzonego dostępu prowadzonego w Tajwanie i Hong Kongu z zastosowaniem ripretynibu u chorych na GIST w stadium zaawansowanym lub z przerzutami (n=20) również potwierdziły zasadność stosowania tego leku po niepowodzeniu wcześniej stosowanych TKI. Wskaźniki odpowiedzi i korzyści klinicznych wyniosły odpowiednio 25% (5/20) i 60% (12/20). Mediana PFS wyniosła 6,1 miesiąca, mediana OS nie osiągnięto. U pięciu (25%), siedmiu (35%) i ośmiu (40%) pacjentów stwierdzono odpowiednio PR, SD i progresję choroby. U 14 z 20 pacjentów (70%) wystąpiło jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane, najczęściej obserwowanym zdarzeniem w stopniu 1. i 2. było wyłysienie (55%), do zdarzeń w stopniu 3. należały biegunka, osutka skóra i niedokrwistość. Opublikowane w 2024r. dane z retrospektywnej analizy skuteczności stosowania ripretynibu w leczeniu chorych na zaawansowane GIST w Wielkiej Brytanii w okresie od stycznia 2020r. do października 2021r. szpitalu Royal Marsden Hospital w Londynie również potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo tej terapii. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były PFS oraz czas do przerwania leczenia (TTD). Przeanalizowano również leczenie po progresji, OS, ORR i dane dotyczące bezpieczeństwa terapii. Analizą objęto czterdziestu pięciu pacjentów. Po medianie obserwacji wynoszącej 24,2 (95% CI 19,7-29,7) miesiąca, mediana PFS w grupie otrzymującej 150 mg ripretynibu na dobę wyniosła 7,9 miesiąca (95% CI 5,6-19,3). W kohorcie 22 pacjentów z eskalacją dawki po progresji nowotworu do 150 mg ripretynibu dwa razy na dobę, mediana PFS od momentu eskalacji dawki wyniosła 5,4 miesiąca (95% CI 2,8-9,3). Ogólnie, mediany PFS i OS dla pacjentów przyjmujących ripretynib wynosiły odpowiednio 9,7 (95% CI 8,3-18,1) i 14,0 (95% CI 9,9-NA) miesięcy. TTD był podobny do PFS. TBP obserwowano u około jednej trzeciej wszystkich pacjentów. Obiektywne odpowiedzi na leczenie ripretynibem w dawce raz na dobę i dwa razy na dobę obserwowano odpowiednio u 16,7% i 10,0% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi były zmęczenie, alopecia, zespół dłoniowo-podeszwy oraz objawy żołądkowojelitowe i mięśniowo-szkieletowe. Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, i in. Ripretinib in Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumours (INVICTUS): A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. <i>The Lancet Oncology</i> 2020, 21 (7), 923–934. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30168-6. Zhang X, Zhang P, Qiu H, i in. Large-Scale, Multicenter, Prospective Registry Study of Ripretinib in Advanced GIST: A Real-World Study from China. <i>Adv Ther.</i> 2023 Sep;40(9):3817-3829. doi: 10.1007/s12325-023-02576-0 Xiao X, Yuan W, Wang C, Song H. A systematic review and network meta-analysis of the efficacy and safety of third-line and over third-line therapy after imatinib and TKI resistance in advanced gastrointestinal stromal tumor. <i>Front Pharmacol.</i> 2022 Nov 21;13:978885. doi: 10.3389/fphar.2022.978885. PMID: 36479203; PMCID: PMC9720279. Lin LC, Huang WK, Yen CC, i in. Compassionate Use of Ripretinib for Patients With Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors: Taiwan and Hong Kong Experience. <i>Front Oncol.</i> 2022 Jun 29;12:883399. doi: 10.3389/fonc.2022.883399. Erratum in: <i>Front Oncol.</i> 2022 Oct 13;12:1028118. doi: 10.3389/fonc.2022.1028118. PMID: 35847924; PMCID: PMC9277435. Lim SY, Ferro-López L, Barquin E, i in. Efficacy and Safety of Ripretinib in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors within an Expanded Access Program: A Cohort Study. <i>Cancers (Basel).</i> 2024 Feb 28;16(5):985. doi: 10.3390/cancers16050985. PMID: 38473346; PMCID: PMC10930637.</p>
<p>Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia: b) nie powinna być finansowana ze środków publicznych.</p>	<p>Nie znajduję argumentów na brak refundacji.</p>

<p>Czy znane są Państwu inne dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?</p>	<p>Jw. Oraz Ripretynib jest stosowany w ramach ogólnych zasad refundacji lub na podstawie indywidualnych zgód dla pacjentów w wielu krajach Unii Europejskiej/EFTA w tym min. W Niemczech, Hiszpanii, Austrii, Belgii, Czechach, Francji, Grecji, Islandii, Portugalii i Włoszech. lek ten wykazuje niezwykle aktywność w ramach czwartej i kolejnych liniach leczenia chorych na GIST w stadium zaawansowanym i z przerzutami i jest obecnie dopuszczony do stosowania w tym wskazaniu zarówno w Stanach Zjednoczonych jak i w Unii Europejskiej. Leczenie to jest rekomendowane przez międzynarodowe towarzystwa onkologiczne, w tym przez Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ESMO), ASCO i polskie wytyczne (m.in. w ramach NSO). W badaniach klinicznych z losowym doбором chorych wykazano znamienne korzyści w zakresie wskaźników przeżycia w tym przede wszystkim trzykrotne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych leczonych ripretynibem w ramach czwartej linii leczenia po wcześniejszym wykorzystaniu 3 inhibitorów TKI. Mediana OS wyniosła 18 miesięcy pomimo faktu zastosowania leku w grupie chorych, którzy wyczerpali już wszystkie inne opcje terapeutyczne. Cechą istotną tego leczenia jest niezmiernie ważna z perspektywy pacjentów poddawanych wcześniejszemu leczeniu dobra jego tolerancja pozwalająca na kontynuację leczenia u większości chorych oraz dobrą jakość życia w trakcie terapii. Wiek powyżej 65rż. nie stanowi ograniczenia dla tej terapii. Ripretynib wykazuje skuteczność we wszystkich podgrupach niezależnie od rasy, wieku, ECOG, mutacji, lokalizacji guza, oraz co szczególnie istotne, liczby wcześniejszych linii terapii. Co ważne, wyniki badań w rzeczywistej praktyce klinicznej z zastosowaniem ripretynibu z Chin, Tajwanu, Hong Kongu i Wielkiej Brytanii wykazują porównywalną skuteczność leczenia w zakresie parametrów PFS i OS oraz podobną tolerancję leczenia jak badanie rejestracyjne ripretynibu. Babula E, Sikora A, Sobczuk P, Rutkowski P. Ripretinib in the treatment of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST), <i>Oncol Clin Pract</i> 2024; 20, 1:40–51, DOI: 10.5603/ocp.96771 Piotr Rutkowski, Hanna Kosela-Paterczyk, Katarzyna Kozak, Iwona Ługowska, Jacek Fijuth, Arkadiusz Jeziorski, Janusz Ryś, Mateusz Spatek, Aneta Borkowska, Michał Wągrodzki, Tomasz Świtaj, Piotr Fonrobert, Urszula Grzesiakowska, Zbigniew I. Nowecki, Mariusz Bidziński, Andrzej Tysarowski, Hanna Tchórzewska-Korba, Marcin Zdzienicki. Postępowanie diagnostyczno--terapeutyczne u chorych na mięsaki tkanek miękkich u dorosłych — zalecenia ekspertów. <i>Onkol Prakt Klin Edu</i> 2023;9(3):149-180. Casali PG, Blay JY, Abecassis N, et al. ESMO Guidelines Committee, EURACAN and GENTURIS. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN--GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i>. 2022; 33(1): 20–33, doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.005, indexed in Pubmed: 34560242. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Gastrointestinal Stromal Tumors Version 2.2024 — July 31, 2024.</p>
<p>Proszę również o odpowiedź na dodatkowe pytanie w zakresie treści proponowanego programu lekowego przedstawione poniżej:</p>	
<p>Kryteria kwalifikacji</p>	<p>Nie mam uwag, dodatkowo preferowane powinno być oznaczenie profilu mutacji KIT.PDGFRA w celu wykluczenia PDGFRA D842V</p>
<p>Określenie czasu leczenia</p>	<p>Nie mam uwag</p>
<p>Kryteria wyłączenia</p>	<p>Nie mam uwag</p>
<p>Dawkowanie</p>	<p>Nie mam uwag</p>
<p>Badania przy kwalifikacji</p>	<p>Nie mam uwag</p>
<p>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p>	<p>Nie mam uwag</p>
<p>Monitorowanie skuteczności leczenia</p>	<p>Nie mam uwag</p>
<p>Monitorowanie programu</p>	<p>Nie mam uwag</p>
<p>Inne uwagi</p>	<p>Nie mam uwag</p>
<p>Dodatkowe pytanie</p>	
<p>Proszę o wskazanie jaki jest obecny standard postępowania w 3. linii leczenia GIST w Polsce? Ilu pacjentów/jaki odsetek stosuje regorafenib w 3. linii leczenia GIST? Czy posiada Pan dane o innych niż regorafenib opcjach terapeutycznych 3. linii leczenia pacjentów z GIST? Z danych NFZ dotyczących stosowania pełnopłatnego regorafenibu, pozyskanych w toku prac nad AWA wynika, że 2 lata temu było to około 30 pacjentów, a w 2024 r. wyłącznie 4 pacjentów. Wnioskować można, iż stosowanie pełnopłatnego regorafenibu w 3. linii wygasa, przy czym trudno wskazać przyczyny. Jednocześnie wydaje się oczywistym, że powyżsi pacjenci poddawani są leczeniu z wykorzystaniem innych metod. Proszę o wskazanie terapii 3. linii, których niepowodzenie będzie upoważniało pacjenta do rozpoczęcia leczenia ripretynibem w 4. linii leczenia.</p>	<p>Standard w Polsce stanowi sorafenib i około 99% chorych w 3 linii i zastosowanie sorafenibu upoważnia do zastosowania ripretynibu (sorafenib jest lekiem bardzo zbliżonym do regorafenibu i taka była decyzja refundacyjna Polski przez wiele lat, aby zastąpić regorafenib tańszym lekiem o podobnej skuteczności - różni się on jednym atomem od regorafenibu...).</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem 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. brak jest produktów leczniczych finansowanych stricte w leczeniu czwartej i kolejnych linii GIST.

W leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotnym, zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST).

- ramach katalogu C:
 - Imatinib: lek stosowany u pacjentów z histologicznie potwierdzonym mięsakiem podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) i potwierdzoną immunohistochemicznie ekspresją CD 117. W chorobie zaawansowanej/przerzutowej leczenie stosowane jest do czasu wystąpienia progresji (u pacjentów z progresją w trakcie podawania dawki standardowej możliwe jest kontynuowanie terapii po zwiększeniu dawki do 800 mg dziennie) lub niepożądanych działań uniemożliwiających jego kontynuowanie (Załącznik C.70.d.);
 - Sunitinib: lek stosowany u pacjentów z histologicznie potwierdzonym mięsakiem podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) i potwierdzoną immunohistochemicznie ekspresją CD 117 po niepowodzeniu leczenia imatynibem w wyniku progresji lub nietolerancji (Załącznik C.88.a.);
 - Sorafenib: lek stosowany u dorosłych pacjentów z histologicznie potwierdzonym zaawansowanym/przerzutowym nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia imatynibem oraz sunitynibem (Załącznik C.89.a.).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Najlepsze leczenie wspomagające (BSC), leczenie przy użyciu BSC obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie przeciwbólowe; • leczenie przeciwbakteryjne; • leczenie przeciwwymiotne. 	<p>[Redacted]</p> <p>Na podstawie analizy wytycznych, aktualnej praktyki klinicznej oraz Obwieszczenia MZ należy uznać BSC za właściwy komparator dla ripretynibu w analizowanej populacji docelowej.”</p>	<p>Agencja uważa, że wybór komparatorów dokonany przez Wnioskodawcę jest prawidłowy (zgodny z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi i uzyskaną opinią eksperta klinicznego).</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną Wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Qinlock (ripretynib, RIP), w postaci tabletek, w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST).

Analiza efektywności klinicznej została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego. W przeglądzie uwzględniono kryteria włączenia i wykluczenia badań, strategię wyszukiwania dowodów naukowych, przeszukanie źródeł informacji medycznej, odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych, selekcję publikacji w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia do analizy, syntezę danych z badań włączonych do analizy poprzez analizę istotności statystycznej wyników badań oraz porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

W tabeli poniżej przedstawiono predefiniowane kryteria włączenia i wyłączenia badań, zdefiniowanych wg schematu PICOS, w celu odnalezienia badań najlepiej dopasowanych do ocenianego problemu decyzyjnego. Ocenie poddano prace opublikowane w języku polskim i angielskim.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	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. Populacja docelowa jest zawężona względem zapisów ChPL Qinlock szczegółowymi zapisami wnioskowanego Programu Lekowego. <u>Komentarz:</u> Biorąc pod uwagę, że populacja docelowa obejmuje szczególną grupę chorych, w przypadku nieodnalezienia badań dla populacji ściśle odpowiadającej populacji docelowej zdecydowano o możliwości włączania także badań z udziałem szerszej populacji.	Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy wcześniej nieleczeni.	Populacja docelowa została prawidłowo zawężona szczegółowymi zapisami uzgodnionego Programu Lekowego względem ChPL Qinlock.
Interwencja	Ripretynib stosowany zgodnie z ChPL Qinlock: 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.	Inna niż wymieniona.	Dawkowanie zgodne z ChPL Qinlock.
Komparator	Najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Szczegółowy opis przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego.	Niezgodne z założeniami.	Szczegóły dotyczące wyboru komparatora przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne”.
	Brak w przypadku badań jednoramiennych.	n/d	
Punkty końcowe	Skuteczność: <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 	Niezgodne z założeniami, w tym punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.	Wybrane punkty końcowe są zgodne z uznawanymi przez ekspertów klinicznych istotnymi klinicznie punktami końcowymi.

	<p>odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie);</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia związana z chorobą (np. czas do pogorszenia jakości życia, częstość występowania poprawy lub pogorszenia jakości życia). <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa (np. zgony, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane). 			
Typ badań	<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.	Brak uwag.	
	<p>Badania przeprowadzone z udziałem co najmniej 10 chorych w grupie (zarówno badania z grupą kontrolną, jak i badania jednoramienne).</p> <p><u>Komentarz:</u> w przypadku badań eksperymentalnych i obserwacyjnych dla populacji chorych rasy kaukaskiej włączone będą badania przeprowadzone na grupie ≥ 10 chorych. W przypadku odnalezienia badań eksperymentalnych i obserwacyjnych dla innej rasy np. azjatyckiej będą włączone 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.
	<p>Publikacje pełnotekstowe oraz abstrakty konferencyjne</p> <p><u>Komentarz:</u> 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.</p>			Niezgodny z założeniami.

4.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy Wnioskodawcy włączono następujące badanie pierwotne:

- INVICTUS (Blay 2020 - główna publikacja badania) – badanie randomizowane III fazy, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia RIP+BSC względem PLC+BSC, u pacjentów z zaawansowanym nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego (GIST).

Dodatkowo w analizie Wnioskodawcy uwzględniono poniższe badania:

- Janku 2020a – jednoramienne, wieloośrodkowe badanie I fazy z etapem zwiększania dawki;
- 2 badania skuteczności praktycznej:
 - UK RWE (Lim 2024) – jednoramienne, jednoośrodkowe, retrospektywne badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo RIP w zaawansowanych nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) w ramach programu rozszerzonego dostępu;
 - Zhang 2023 – jednoramienne, wieloośrodkowe badanie rejestru prospektywnego RIP w zaawansowanych nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).
- 6 przeglądów systematycznych:
 - Chen 2024 - przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący oceny wpływu stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego na ryzyko sercowo-naczyniowe;
 - Hu 2023 – przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący oceny skuteczności leczenia zaawansowanych GIST po niepowodzeniu leczenia imatynibem;
 - van de Wal 2022 – przegląd systematyczny dotyczący oceny jakości życia i występowania działań niepożądanych u chorych z GIST leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej;
 - Xiao 2022 – przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący oceny skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych u chorych z GIST po niepowodzeniu leczenia imatinibem i inhibitorami kinazy tyrozynowej;
 - Xiong 2022 – przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący oceny częstości występowania nerkowych zdarzeń niepożądanych u chorych z nowotworami leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej;
 - Zhang 2021 - przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący oceny skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych u chorych z zaawansowanym GIST po niepowodzeniu leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej.

Ponadto w ramach wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli dodatkową publikację Brinch 2022 będącą przeglądem systematycznym dotyczącym leczenia onkologicznego pacjentów z GIST, spełniającą kryteria włączenia do analizy klinicznej.

4.1.3. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym uwzględnionym w ramach AKL Wnioskodawcy, w celu odnalezienia badań pierwotnych, badań skuteczności praktycznej oraz badań wtórnych, dokonano wyszukiwania w następujących źródłach informacji medycznej (elektroniczne bazy główne): bazy Medline, Embase i The Cochrane Library. Ponadto przeszukano rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register), referencje odnalezionych doniesień pierwotnych, strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producentów produktów leczniczych oraz strony agencji regulatorowych raportujących wyniki badań klinicznych. Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA).

Ostatnie wyszukiwanie w powyżej wymienionych bazach Wnioskodawca przeprowadził 28.02.2024 r. W strategii wyszukiwania Wnioskodawcy uwzględniono hasła odnoszące się wyłącznie do wnioskowanej interwencji oraz metodyki badań. Hasła połączono operatorami logicznymi Boole'a. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów.

Przeszukano podstawowy zakres baz danych wskazany w Wytocznych HTA Agencji z 2016 r. oraz inne źródła stanowiące uzupełniającą identyfikację danych naukowych.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy w głównych bazach informacji medycznych zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł dla interwencji oraz sposobu ich łączenia. Przy czym należy zwrócić uwagę, iż Wnioskodawca w ramach strategii wyszukiwania pominął hasła dotyczące wnioskowanej populacji.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 10.01.2025 r. w bazach Medline (przez Pubmed), Embase oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji i interwencji.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli dodatkową publikację Brinch 2022 będącą przeglądem systematycznym dotyczącym leczenia onkologicznego pacjentów z GIST, spełniającą kryteria włączenia do analizy klinicznej.

4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę głównego badania pierwotnego INVICTUS włączonego do AKL Wnioskodawcy. Szczegółową charakterystykę badania INVICTUS przedstawiono w rozdziale 3.6.2. oraz w załączniku 13.9.1. AKL Wnioskodawcy.

Charakterystyka pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy, w tym badań dotyczących skuteczności praktycznej znajduje się w rozdziale 3.6.2. oraz w załącznikach 13.9.2.-13.9.4. AKL Wnioskodawcy, natomiast charakterystyka badań wtórnych znajduje się w załączniku 13.7. AKL Wnioskodawcy.

Tabela 12. Charakterystyka pierwotnego badania klinicznego dla wnioskowanej interwencji włączonego do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy [INVICTUS]

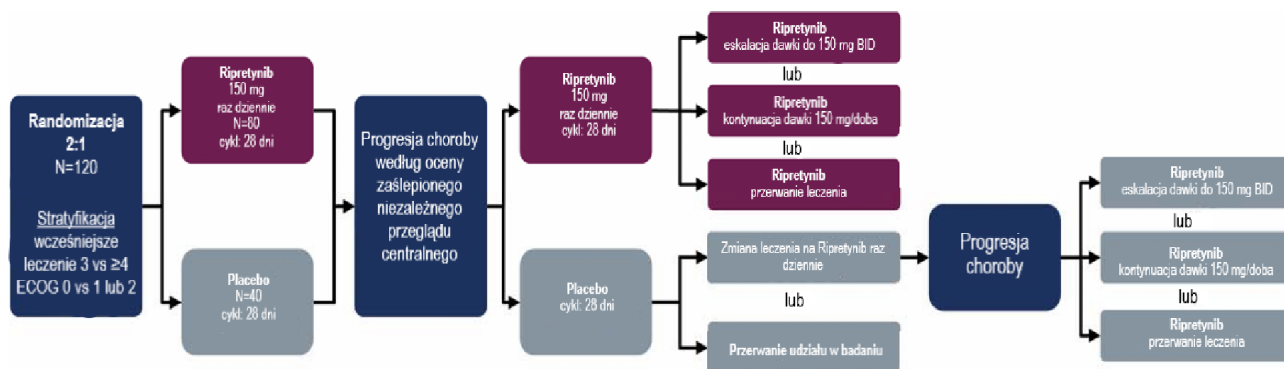
Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
INVICTUS <i>Blay 2020</i> NCT03353753 <u>Źródło finansowania:</u> Deciphera Pharmaceuticals	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, badanie fazy III, z trwającym przedłużeniem badania. Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia RIP+BSC względem PLC+BSC, u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami podścieliska przewodu pokarmowego (GIST). Randomizacja: tak, chorych randomizowano w stosunku 2:1 do grupy RIP+BSC lub PLC+BSC. Randomizację przeprowadzono za pomocą systemu komputerowego (wygenerowanie sekwencji przydziału interwencji) i systemu technologii interaktywnej odpowiedzi (ukrycie sekwencji przydziału interwencji). Zastosowano randomizację blokową. Zastosowano bloki wielkości 6. Randomizację stratyfikowano w zależności od wcześniejszych linii leczenia (3 w porównaniu z ≥ 4) oraz stanu sprawności ogólnej ocenianego według kryteriów ECOG (0 w porównaniu z 1 lub 2). Zaślepienie: tak, podwójne. Tabletki PLC były wizualnie dopasowane do tabletek RIP. Chorzy, badacze, personel badawczy i zespół badawczy sponsora byli zaślepieni na przydział leczenia do czasu, gdy zaślepiiony niezależny przegląd centralny (BICR) potwierdził progresję choroby u chorego, wystąpił niedopuszczalny efekt toksyczny lub została wycofana zgoda na udział w badaniu. Dodatkowo niezależny komitet monitorujący dane dokonywał okresowego przeglądu	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 r.ż.; • Rozpoznanie raka podścieliskowego przewodu pokarmowego z co najmniej jedną mierzalną zmianą zgodnie z kryteriami mRECIST 1.1; • Progresywnie rosnący nowy guz nowotworowy w obrębie wcześniej istniejącej masy guza, aby zostać uznanym za jednoznaczny dowód progresji zgodnie z kryteriami mRECIST 1.1 spełniający następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> ○ zmiana nie mniejsza niż 2 cm; ○ nowa aktywna zmiana nowotworowa podścieliska przewodu pokarmowego (np. wykazująca wzmocnienie kontrastowe lub inne kryteria wykluczające artefakt) lub; ○ zmiana powiększająca się w co najmniej 2 kolejnych badaniach obrazowych; • Dostępna archiwalna próbka tkanki guza (jeśli po pobraniu próbki nie zastosowano terapii przeciwnowotworowej, w przeciwnym razie przed podaniem pierwszej dawki badanego leku wymagano pobrania nowej próbki tkanki guza); • Wynik w skali oceny funkcjonowania ECOG 0-2; • Zadawalająca czynność narządów i rezerwa szpiku kostnego; • Progresja po zastosowaniu co najmniej imatynibu, sunitynibu i regorafenibu lub udokumentowana nietolerancja któregośkolwiek z tych leków pomimo modyfikacji dawki 	I-rzędowy PK: <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji choroby na podstawie oceny przez zaślepiiony niezależny przegląd centralny (BICR); <ul style="list-style-type: none"> ○ czas do progresji choroby na podstawie niezależnego przeglądu radiologicznego. II-rzędowe PK: <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie; <ul style="list-style-type: none"> ○ całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie; ○ czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi; • Czas do progresji choroby na podstawie niezależnej oceny radiologicznej; • Przeżycie całkowite; • Przeżycie wolne od progresji choroby w oparciu o ocenę badacza; • Wskaźnik kontroli choroby (CR + PR + SDi) po 12 tygodniach; • Jakość życia; • Profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>danych dotyczących bezpieczeństwa. W momencie stwierdzenia progresji choroby na podstawie oceny BICR (zgodnie z definicją mRECIST wersja 1.1), chorzy przestawali być zaślepiani na leczenie i oferowano im możliwość kontynuowania leczenia lub przejścia do otwartego okresu leczenia RIP.</p> <p>Interwencja: RIP (150 mg doustnie raz na dobę) + BSC, w 28-dniowych cyklach.</p> <p>W momencie progresji choroby chorzy otrzymujący RIP mogli zwiększyć dawkę do RIP 150 mg dwa razy na dobę, kontynuować leczenie RIP 150 mg raz na dobę (jeśli wykazano korzyści kliniczne), lub przerwać leczenie RIP. Przerwy lub modyfikacje dawki badanego leku były dozwolone według uznania badacza. W okresie podwójnie zaślepionym po pierwszej redukcji, dawka wynosiła 100 mg raz na dobę, a po drugiej redukcji 50 mg raz na dobę. Chorzy wymagający zmniejszenia dawki do <50 mg raz dziennie przerywali udział w badaniu.</p> <p>Komparator: PLC+BSC.</p> <p>W momencie progresji choroby chorzy otrzymujący PLC mogli zacząć przyjmować RIP 150 mg raz na dobę lub przerwać udział w badaniu. Chorzy, którzy przeszli na RIP z PLC i u których wystąpiła dalsza progresja choroby (określona na podstawie oceny badacza), mogli zwiększyć dawkę do RIP 150 mg dwa razy na dobę, kontynuować leczenie RIP 150 mg raz na dobę (jeśli wykazano korzyści kliniczne), lub przerwać stosowanie badanej terapii.</p> <p>Leczenie wspomagające (BSC): Chorzy mogli otrzymywać leki łagodzące objawy (np. leki przeciwbólowe, przeczyszczające, przeciwwymiotne). Leki zwiększające pH żołądka (np. leki zobojętniające), z wyjątkiem inhibitorów pompy protonowej, mogły być przyjmowane pod warunkiem, że nie były podawane 2 godziny przed lub po podaniu badanego leku.</p> <p>Okres obserwacji: Dla daty odcięcia danych (DCO) 31.05.2019 r. mediana (IQR) w okresie podwójnie zaślepionym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6,3 (3,2; 8,2) miesiąca w grupie RIP 150 mg + BSC; • 1,6 (1,1; 2,7) miesiąca w grupie PLC+BSC. <p>Dodatkowo przedstawiono dane z ab. konf. Bauer 2021 dla DCO: 09.03.2020 r. oraz z ab. konf. Von Mehren 2021 dla DCO: styczeń 2021 r. Dane dla TUDD przedstawiono z ab. konf. Becker 2022. Uwzględniono także dane</p>	<p>(progresja lub nietolerancja określone przez badacza);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego typu dzikiego (brak mutacji) oraz z mutacjami KIT i PDGFRA. <p>Główne kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia przeciwnowotworowa otrzymana w czasie 14 dni lub pięciokrotności okresu półtrwania (w zależności od tego, który z tych okresów był dłuższy) przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. W przypadku wcześniejszych terapii biologicznych, np. przeciwciał monoklonalnych o okresie półtrwania dłuższym niż 3 dni, przerwa co najmniej 28 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; • Wcześniejsze leczenie RIP; • Nowotwór złośliwy istniejący lub w wywiadzie, którego naturalny przebieg lub leczenie mogą potencjalnie wpływać na ocenę bezpieczeństwa lub skuteczności RIP. Chorzy otrzymujący uzupełniające leczenie przeciwnowotworowe nie kwalifikowali się, jeśli stosowane leki wykazały potencjalną aktywność przeciwko GIST lub były wykluczone w protokole; • Rozpoznane aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego. <p>Liczebność populacji: RIP+BSC: n = 85; PLC+BSC: n = 44. Faza otwarta badania: n=71.</p>	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	dla dłuższego okresu obserwacji (DCO: 10.08.2020 r.) z dokumentu EMA EPAR 2021 i ChPL Qinlock. Hipoteza: superiority.		

Skróty: BICR - niezależna centralna komisja weryfikacyjna w warunkach zaślepienia (ang. Blinded Independent Central Review); BSC – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna (ang. best supportive care); DCO – data odcięcia danych (ang. data cutoff); ECOG - skala oceny sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych (ang. Eastern Cooperative Oncology Group); GIST - nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal stromal tumors); PLC – placebo; RIP – ripretynib; TUDD – czas do definitywnego pogorszenia (ang. time to treatment discontinuation).

Poniżej przedstawiono schemat metodyki badania INVICTUS opracowany przez Wnioskodawcę na podstawie publikacji Blay 2020.



Rycina 1. Schemat metodyki badania INVICTUS [opracowanie własne Wnioskodawcy na podstawie Blay 2020]

W głównym badaniu INVICTUS populację badaną stanowili chorzy w wieku co najmniej 18 lat z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym GIST, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej 3 lekami przeciwnowotworowymi, w tym imatynibem, sunitynibem i regorafenibem, lub którzy nie tolerowali takiego leczenia. Do badania włączono chorych z rozpoznaniem raka podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) z co najmniej jedną mierzalną zmianą zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST 1.1 (mRECIST 1.1).

Mediana wieku w badaniu wyniosła 60 lat (od 29 do 83 r.ż.), w tym 79 (61,2%) chorych w wieku 18-64 r.ż., 32 (24,8%) chorych w wieku 65–74 r.ż., i 18 (13,9%) chorych w wieku ≥75 r.ż. (nie poddano randomizacji żadnych pacjentów w wieku ≥85 lat). Sześćdziesiąt trzy procent (63%) chorych otrzymało wcześniej 3 linie leczenia, a około 37% otrzymało wcześniej 4 lub więcej linii leczenia.

Dane dotyczące wyjściowej charakterystyki pacjentów względem grup terapeutycznych w badaniu INVICTUS przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w badaniu INVICTUS

Parametr	Grupa terapeutyczna	
	RIP+BSC	PLC+BSC
Liczba chorych	85	44
Mężczyźni, n (%)	47 (55,3)	26 (59,1)
Wiek, mediana IQR [lata]	59 (29; 82)	65 (33; 83)
Grupa wiekowa, n (%)	18-64 lat	57 (67,1)
	65-74 lat	20 (23,5)
	≥75 lat	8 (9,4)
		22 (50,0)
		12 (27,3)
		10 (22,7)

Rasa, n (%)	biała	64 (75,3)	33 (75,0)
	inna niż biała	13 (15,3)	7 (15,9)
	brak danych	8 (9,4)	4 (9,1)
Region, n (%)	USA	40 (47,1)	20 (45,5)
	inny niż USA	45 (52,9)	24 (54,5)
Liczba wcześniejszych terapii, n (%)	3.	54 (63,5)	27 (61,4)
	między 4. a 7.	31 (36,5)	17 (38,6)
Wynik w skali ECOG, n (%)	0.	37 (43,5)	17 (38,6)
	1. lub 2.	48 (56,5)	27 (61,4)
Pierwotne miejsce guza, n (%)	żołądek	40 (47,1)	18 (40,9)
	jelito czcze lub kręte	20 (23,5)	8 (18,2)
	krezka lub sieć	6 (7,1)	6 (13,6)
	inne	7 (8,2)	4 (9,1)
	dwunastnica	2 (2,4)	8 (18,2)
	okrężnica lub odbytnica	9 (10,6)	0 (0,0)
	nieznane	1 (1,2)	0 (0,0)
Suma najdłuższych średnic zmian docelowych na podstawie niezależnej oceny, mediana (zakres) [mm]		123 (28; 495)	142 (17; 412)
Mutacja pierwotna (centralne badanie tkanki nowotworowej), n (%)	KIT ekson 9	14 (16,5)	6 (13,6)
	KIT ekson 11	47 (55,3)	28 (63,6)
	inna KIT	2 (2,4)	2 (4,5)
	PDGFRA	3 (3,5)	0 (0,0)
	KIT i PDGFRA typu dzikiego	7 (8,2)	3 (6,8)
	dane niedostępne* lub niewykonane testowanie**	12 (14,1)	5 (11,4)

Skróty: ECOG - skala oceny sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych (ang. Eastern Cooperative Oncology Group); IQR - rozstęp międzykwartylowy (ang. interquartile range); n – liczba pacjentów; SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation).

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

** Biopsja wykonana zgodnie z protokołem, ale nie otrzymano próbek do analizy.

4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości randomizowanego badania INVICTUS włączonego do analizy klinicznej za pomocą narzędzia oceny ryzyka błędu systematycznego RoB2 (ang. Risk of Bias version 2) zaproponowanego przez Cochrane Collaboration. Wnioskodawca wskazuje, że dla trzech z pięciu analizowanych domen (dot. odstępstw od zaplanowanej interwencji, pomiaru punktu końcowego, wyboru prezentowanych wyników) uzyskano niskie ryzyko błędu systematycznego. Dla dwóch pozostałych domen (dot. procesu randomizacji oraz brakujących danych dla punktów końcowych) uzyskano umiarkowane ryzyko błędu systematycznego. Zastrzeżenia wynikały głównie z procesu randomizacji, w związku z wiekiem chorych w grupie badanej i kontrolnej. Ze względu na powyższe uzyskano ocenę ogólnego umiarkowanego ryzyka popełnienia błędu systematycznego w randomizowanym badaniu INVICTUS. Ponadto badanie INVICTUS w ramach AKL Wnioskodawcy oceniono 5/5 pkt w skali Jadad.

Ocenę jakości badań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR II, na podstawie której jedno opracowanie wtórne Chen 2024 włączone do analizy klinicznej charakteryzowało się niską jakością. Natomiast pozostałe opracowania wtórne tj. Hu 2023, van de Wal 2022, Xiao 2022, Xiong 2022 oraz Zhang 2021 charakteryzowały się bardzo niską jakością. Najczęściej występujące wady krytyczne odnotowane w powyższych opracowaniach to: brak wyraźnego stwierdzenia dot. określenia metod przeglądu przed jego przeprowadzeniem oraz uzasadnienia znaczących odstępstw od protokołu, brak przedstawienia listy wraz z uzasadnieniem wykluczonych z przeglądu badań, brak uwzględnienia ryzyka błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretacji wyników. Ponadto wszystkie z 6 powyższych opracowań wtórnych oceniono 5/5 pkt pod kątem spełnienia kryteriów Cook'a.

Dodatkowo Wnioskodawca poddał ocenie w skali NICE badania jednoramienne włączone do niniejszej analizy. Badania Janku 2020a oraz Zhang 2023 uzyskały 7/8 pkt ze względu na brak informacji dotyczących włączania kolejno chorych do badania. Natomiast badanie UK RWE (Lim 2024) uzyskało 6/8 pkt ze względu na brak informacji dotyczących włączania kolejno chorych do badania oraz prowadzenia badania w jednym ośrodku.

Agencja przeprowadziła weryfikację oceny jakości badań dokonanej przez Wnioskodawcę i nie zgłasza zastrzeżeń co do wykonanej przez Wnioskodawcę oceny. Ponadto w toku prac nad AWA ocenie w skali AMSTAR II poddano przegląd systematyczny Brinch 2022 odnaleziony przez analityków Agencji w ramach weryfikacji przeglądu przeprowadzonego przez Wnioskodawcę. Przegląd systematyczny Brinch 2022 charakteryzuje się bardzo niską jakością.

Szczegółowa ocena jakości włączonych do analizy badań znajduje się w rozdziałach 3.3., 3.6., 3.8. oraz w załącznikach 13.7. i 13.8. AKL Wnioskodawcy.

Dodatkowe ograniczenia analizy klinicznej zidentyfikowane przez analityków:

- Wśród różnic w wyjściowej charakterystyce między ramionami badania INVICTUS większy odsetek pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) zakwalifikowano do grupy PLC+BSC (50%) w porównaniu z grupą badanej interwencji RIP+BSC (33%). W grupie przyjmującej PLC+BSC 22,7% (n=10) stanowili pacjenci w bardzo podeszłym wieku (≥ 75 lat) w porównaniu do 9,4% (n=8) w grupie leczonej RIP+BSC. Ponadto większość pacjentów włączonych do badania posiadało wynik 1. lub 2. w skali ECOG tj. 56,5% (n=48) w ramieniu RIP+BSC oraz 61,4% (n=27) w ramieniu PLC+BSC.
- W ramach badania INVICTUS w momencie wystąpienia progresji choroby pacjenci w ramieniu RIP+BSC mogli zwiększyć przyjmowaną dawkę RIP do 150 mg dwa razy na dobę. Powyższy schemat dawkowania jest niezgodny z treścią ChPL Qinlock i zapisami uzgodnionego Programu Lekowego.

4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

Wyniki włączonych do AKL Wnioskodawcy badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. W przypadku zmiennych kategoriowych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (OR) oraz różnicy ryzyka (RD) i 95% przedziału ufności (95% CI). W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą Peto (Peto OR). Dane ciągłe przedstawiano w formie wskaźnika różnicy średnich (MD) i 95% przedziału ufności (95% CI). W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR) w przypadku, gdy zostały one podane w poszczególnych badaniach.

Parametr NNT obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru NNH. Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

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

Do wykonania analiz Wnioskodawca użył oprogramowania RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań.

Szczegóły dotyczące analizy statystycznej oraz interpretacji wyników przedstawiono w rozdziale 3.9. AKL Wnioskodawcy.

Ograniczenia syntezy wyników zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:

- „Ograniczenia badania INVICTUS:
 - Kryteria włączenia chorych do badania INVICTUS obejmowały wcześniejsze zastosowanie imatynibu, sunitynibu i regorafenibu, przy czym regorafenib aktualnie nie jest finansowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. W Polsce chorzy z GIST oprócz imatynibu i sunitynibu mogą otrzymać sorafenib. Należy jednak zauważyć, że zgodnie z treścią Opinii nr 126/2020 z dnia 9 października 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Stivarga (regorafenib), we wskazaniu: GIST jelita cienkiego (jelito czcze) (ICD-10 C17), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej [Opinia AOTMiT 2020] wskazano, że „polskie wytyczne przystają do tego schematu finansowania (do stosowania w III linii leczenia zalecają: sorafenib, regorafenib, leczenie skojarzone, postępowanie zabiegowe, udział w badaniu klinicznym). Wytyczne zagraniczne zalecają natomiast w III linii leczenia po progresji na imatynibie i sunitynibie zastosowanie regorafenibu, zaś w IV linii terapii udział w badaniu klinicznym lub farmakoterapię (m.in. z zastosowaniem sorafenibu, w oparciu o dane niższej jakości). Tym samym kolejność terapii w III i IV linii leczenia jest odmienna między wytycznymi polskimi i zagranicznymi. Brak jest

dowodów, że odwrócenie kolejności (sorafenib w III linii, zaś regorafenib w IV linii terapii) nie przyniesie korzyści zdrowotnych dla pacjenta”. W związku z powyższym fakt iż w badaniu klinicznym INVICTUS uczestniczyli chorzy po terapii regorafenibem zamiast sorafenibu nie powinien stanowić ograniczenia analizy. Dodatkowo należy zauważyć iż w Rekomendacji nr 19/2015 z dnia 23 marca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Stivarga, regorafenib, tabl. powł, 40 mg, 84 tabl, w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48) wskazano na porównywalną skuteczność terapii regorafenibem i sorafenibem (brak udowodnienia wyższej skuteczności regorafenibu nad sorafenibem) [REK 19/2015];

- Mała liczebność próby (85 vs 44 chorych), utrudniała wiarygodną ocenę skuteczności w podgrupach i stratyfikację chorych według większej liczby parametrów wyjściowych (np. dotyczących rokowania). Należy przy tym zaznaczyć, że GIST jest chorobą rzadką. W Stanach Zjednoczonych liczbę uogólnionych/nieoperacyjnych GIST szacuje się na ponad 1 000 nowych zachorowań rocznie (3–4 przypadki na 1 milion mieszkańców), natomiast przyjmując wymieniony wskaźnik, w Polsce można się spodziewać 150–190 nowych przypadków zachorowań na zaawansowane GIST rocznie [PTOK 2022]. Chorzy u których stosowany ma być ripretynib są w bardzo zaawansowanym stadium choroby i wyczerpali już dostępne opcje terapeutyczne. Niska przeżywalność chorych w rozpatrywanej populacji docelowej skutkuje niewielką liczbą chorych, która może rozpocząć terapię 4. linii. W związku z powyższym, liczebność populacji włączonej do badania powinna być uznana za wystarczającą i została ona zaakceptowana przez EMA [EMA EPAR 2021]. Co więcej inne TKI stosowane w leczeniu GIST zostały objęte refundacją na podstawie badań klinicznych z populacjami chorych o podobnej liczebności jak w przypadku ripretynibu;
- W ramach badania INVICTUS możliwe było jedynie porównanie ripretynibu z BSC utożsamianym z PLC. Należy przy tym zauważyć, że w chwili rozpoczęcia badania INVICTUS nie było dopuszczonych do obrotu, terapii dla chorych z zaawansowaną postacią GIST, którzy byli wcześniej leczeni ≥ 3 TKI. Na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego w kwietniu 2024 r. potwierdzono, iż aktualną praktykę kliniczną w Polsce w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowaną postacią GIST, którzy byli wcześniej leczeni ≥ 3 inhibitorami kinazy, w tym imatynibem (4+ linia leczenia) stanowi głównie najlepsze leczenie wspomagające (BSC). W związku z brakiem standardu opieki ripretynib porównano z PLC – takie podejście zostało zaakceptowane przez Deklarację Helsińską [Nardini 2014, INVICTUS (Blay 2020)]. Aby zapewnić odpowiednią opiekę paliatywną i objawową, w obu ramionach badania u chorych stosowano najlepsze leczenie wspomagające [INVICTUS (Blay 2020)]. Należy zauważyć iż takie samo podejście było stosowane w badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo innych zatwierdzonych TKI (imatynibu, sunitynibu i regorafenibu) [ChPL Glivec, ChPL Sutent, ChPL Strivarga]. Ponadto zastosowano w badaniu schemat randomizacji 2:1, aby zminimalizować liczbę chorych przypisanych do grupy placebo, zapewniając jednocześnie odpowiednią moc statystyczną badania do oceny skuteczności i bezpieczeństwa. Aby ograniczyć stosowanie placebo, dopuszczono także zmianę leczenia w przypadku progresji u pacjentów otrzymujących placebo;
- 71 chorych uczestniczących w badaniu, których włączono do fazy otwartej (po stwierdzeniu progresji choroby), w tym 42 (49,4%) z 85 chorych w grupie RIP i 29 (67,4%) z 43 chorych w grupie placebo, otrzymywało ripretynib po stwierdzeniu progresji choroby, co może wpływać na ocenę efektu (zwłaszcza w grupie PLC) dla oceny przeżycia całkowitego. Zgodnie z ChPL Qinlock leczenie ripretynibem należy kontynuować, dopóki obserwuje się korzyści z jego stosowania lub do czasu wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności, jednak we wnioskowanym Programie lekowym, po konsultacji z ekspertami klinicznymi ustalono iż progresja choroby stanowi kryterium zakończenia leczenia ripretynibem. W analizie uwzględniono dane dla przeżycia całkowitego dla chorych po zmianie leczenia PLC→RIP i chorych bez zmiany leczenia na RIP. Należy zauważyć, że analiza OS w badaniu INVICTUS objęła 29 (66%) z 44 chorych, pierwotnie przydzielonych losowo do grupy placebo, którzy przeszli do grupy otrzymującej RIP metodą otwartej próby. 15 chorych nie przeszło do grupy RIP z grupy placebo, głównie z powodu zgonu i progresji choroby. Nawet chorzy, którzy przeszli na leczenie RIP po progresji choroby w grupie placebo, doświadczyli korzyści w zakresie OS w porównaniu z chorymi, którzy nie otrzymali RIP. W analizie danych pierwotnych mediana OS u chorych z przejściem krzyżowym wyniosła 11,6 miesiąca w porównaniu z 15,1 miesiąca w przypadku chorych randomizowanych do grupy RIP. W przypadku czystego placebo mediana OS wyniosła

- 1,8 miesiąca. Sugeruje to, że wczesna interwencja może zapewnić lepsze przeżycie. Zmiana ramienia badania (ang. cross-over), działa w kierunku konserwatywnym, zwyżając skuteczność interwencji kontrolnej i zmniejszając szacowany efekt analizowanego leku w ocenie OS. Istnieją jednak metody korekcji wpływu cross-over na OS. Równocześnie należy podkreślić, że obserwowane różnice w PFS nie są zaburzone przez kolejne linie leczenia i ewentualną zmianę ramienia badania, ponieważ wprowadzenie nowego leczenia standardowo nie następuje przed wystąpieniem progresji choroby [Kaczor 2019];
- Badanie INVICTUS obejmowało możliwość zwiększania dawki ripretynibu ze 150 mg raz na dobę do 150 mg dwa razy na dobę u chorych z progresją choroby, z zamiarem zapewnienia dodatkowej terapii chorym w bardzo późnym stadium choroby (w grupie RIP u 36,5% chorych). Uzasadnienie opierało się na danych klinicznych z badania fazy I (NCT02571036), w którym wśród badanych dawek, w tym RIP 200 mg dwa razy na dobę, nie osiągnięto maksymalnej tolerowanej dawki RIP. Zgodnie z ChPL Qinlock zalecana dawka to 150 mg ripretynibu przyjmowana codziennie raz na dobę (dostępne dane nie były wystarczające, aby uzasadnić zapis dotyczący dawki 150 mg dwa razy na dobę w ChPL);
 - Dla ORR stanowiącego kluczowy drugorzędowy punkt końcowy, nie osiągnięto w badaniu istotności statystycznej. Ze względu na założenia analizy statystycznej (hierarchiczna ocena) w badaniu, nie można było formalnie ocenić istotności statystycznej różnic między grupami dla ważnych klinicznie punktów końcowych takich jak OS i jakości życia, mimo, że w badaniu nominalne wartości p dla OS i jakości życia są mniejsze niż 0,05, a różnica w leczeniu jest istotna klinicznie. Należy jednak zauważyć, że w momencie odcięcia danych mediana OS została osiągnięta w obu ramionach, a dane uważa się za dojrzałe. Kliniczne znaczenie wyników OS jest zatem niepodważalne. Hierarchiczne strategie testowania pomagają kontrolować prawdopodobieństwo popełnienia co najmniej jednego błędu I rodzaju w rodzinie testów, zapewniając, że prawdopodobieństwo odrzucenia co najmniej jednej prawdziwej hipotezy zerowej pozostaje poniżej określonego progu pomimo przeprowadzenia wielu testów. W badaniu INVICTUS oceniano ORR przed OS gdyż dla OS potrzebny jest znacznie dłuższy czas obserwacji w porównaniu z odpowiedzią na leczenie. Hierarchia w wyborze ocenianych w badaniu punktów końcowych została ustalona zgodnie z praktyką kliniczną. Co więcej, opinie EMA i FDA są zgodne z tym podejściem, podobnie jak miało to miejsce w przypadku badań dla pozostałych TKI [EMA 2002];
 - Liczba chorych z GIST przyjmujących zalecaną dawkę RIP uwzględniona w analizie bezpieczeństwa jest ograniczona;
 - W czasie trwania badania INVICTUS, żaden chory nie uzyskał całkowitej odpowiedzi (CR) na leczenie, jednak jest to spodziewany wynik dla chorych na zaawansowany GIST, który jest nowotworem o bardzo różnorodnym w przebiegu, a guzy mogą się kurczyć, być kontrolowane dzięki stosowaniu TKI lub rosnać. Ta zmienność przebiegu choroby wiąże się z ograniczeniem w ocenie korzyści klinicznej z użyciem standardowych kryteriów odpowiedzi [Demetri 2013]. ORR są na ogół niższe w późniejszych liniach leczenia GIST, a częściowa odpowiedź i stabilna choroba to bardzo dobre wyniki na tym etapie leczenia choroby;
 - Zidentyfikowano pewne ograniczenia w ocenie ryzyka błędu wynikającego z procesu randomizacji. Rzadkość choroby i mała populacja badana, utrudnia całkowite zrównoważenie grup. Grupa badana i kontrolna w badaniu INVICTUS różniły się pod względem wieku chorych (większy odsetek chorych w wieku ≥ 65 r.ż. zakwalifikowano do grupy kontrolnej (50%) w porównaniu z grupą badaną (33%). Dodatkowo w grupie PLC 22,7% stanowili chorzy w bardzo podeszłym wieku (≥ 75 lat) w porównaniu do 9,4% chorych w grupie RIP. Wyniki analizy PFS w podgrupach wskazują jednak że nie ma znaczącej różnicy w skuteczności leczenia chorych w obu grupach wiekowych oraz że jest mało prawdopodobne, aby różnica wieku pomiędzy ramionami leczenia wpłynęła na wyniki obserwowane w badaniu. Równocześnie należy zauważyć że w dokumencie EMA EPAR 2021 procedurę randomizacji oraz zastosowanej stratyfikacji określono jako właściwą [EMA EPAR 2021, AOTMiT 2022a_TLI].”
- „Ograniczenia badania Janku 2020a:
 - Badanie Janku 2020a dotyczące oceny ripretynibu było badaniem fazy I obejmującym okres zwiększania dawki oraz następnie okres, w którym ocenie poddano skuteczność i bezpieczeństwo dawki uznanej za rekomendowaną w badaniach fazy II. Należy zaznaczyć, że badanie Janku 2020a stanowiło potwierdzenie zasadności rozpoczęcia prowadzenia badania INVICTUS (porównującego RIP 150 mg + BSC vs PLC + BSC, oraz stanowiącego badanie

rejestracyjne dla RIP) oraz INTRIGUE (dotyczącego porównania RIP vs sunitynib w II linii leczenia GIST). Dodatkowo, przedstawione wyniki badania fazy I są zgodne z tymi zaprezentowanymi w badaniu INVICTUS – ripretynib wykazał korzystny profil bezpieczeństwa i skuteczność u chorych z zaawansowanym GIST wcześniej leczonych imatynibem we wszystkich liniach terapii, w tym w IV linii leczenia.”

- „Ograniczenia badania UK RWE:
 - Mała liczebność próby, ale należy zaznaczyć, że GIST jest chorobą rzadką. Ponadto w analizie uwzględniono duże badanie obserwacyjne Zhang 2023, a badanie UK RWE włączono gdyż dotyczy ono chorych z Europy;
 - Brak próbek tkanek pobranych bezpośrednio przed rozpoczęciem stosowania RIP ogranicza zdolność do korelowania wewnętrznych (np. statusu mutacji) i zewnętrznych cech guza (np. mikrośrodowiska immunologicznego) z jego odpowiedzią na RIP.”
- „Ograniczenia badania Zhang 2023:
 - Badanie obejmowało jedynie populację chorych z Chin, co może nie odzwierciedlać wyników dla chorych z innych regionów geograficznych. Należy przy tym zaznaczyć, że w dokumencie EMA EPAR 2021 wskazano brak istotnych różnic w profilu farmakokinetycznym ripretynibu m.in. w zależności od rasy chorych. Nie zaobserwowano również klinicznie istotnych zmian w ekspozycji na lek u chorych w zależności od ich rasy [EMA EPAR 2021];
 - Wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa są ograniczone, ponieważ nie została przeprowadzona szczegółowa ocena ciężkości oraz stopnia nasilenia zdarzeń;
 - Brak danych dot. dawkowania RIP, jednak standardowa dawka RIP to 150 mg, co pozwala przypuszczać, że większość chorych stosowała lek w takiej dawce, gdyż badanie Zhang 2023 to badanie rzeczywistej praktyki klinicznej.”

4.2. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

W poniższych podrozdziałach przedstawiono zweryfikowane przez analityków Agencji, wybrane wyniki z głównego badania RCT INVICTUS dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania RIP+BSC względem PLC+BSC u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami podścieliska przewodu pokarmowego (GIST). Szczegółowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z badania INVICTUS zawarto odpowiednio w rozdziale 4. oraz 6., a także w załączniku 13.1. AKL Wnioskodawcy.

W formie tabelarycznej przedstawiono także wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa RIP z opracowań wtórnych włączonych do AKL Wnioskodawcy oraz przeglądu systematycznego Brinch 2022 odnalezionego w ramach przeglądu weryfikacyjnego Agencji, spełniającego kryteria włączenia do analizy klinicznej.

W dodatkowych informacjach przedstawiono wyniki z badań jednoramiennych, w tym dotyczących skuteczności praktycznej stosowania RIP.

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności – badania pierwotne INVICTUS

Przeżycie wolne od progresji choroby

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie oceny przez zaślepiiony niezależny przegląd centralny (BICR) był pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu INVICTUS. Zgodnie z treścią publikacji u 51 (60,0%) z 85 chorych otrzymujących RIP+BSC i 37 (84,1%) z 44 chorych otrzymujących PLC+BSC raportowano progresję choroby lub zgon.

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

Ocena według BICR - pierwszorzędowy punkt końcowy

Mediana PFS oceniana wg BICR wyniosła 6,3 miesiąca w grupie badanej oraz 1,0 miesiąca w grupie kontrolnej. Ryzyko progresji choroby lub zgonu oceniane przez zaślepioną, niezależną centralną komisję (BICR) w populacji

ogółem było o 85% niższe w grupie chorych leczonych RIP+BSC względem grupy kontrolnej [HR=0,15 (95% CI: 0,09; 0,25), p<0,0001]. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść RIP. Zbliżone wyniki wykazano również w przypadku danych dla dłuższego okresu obserwacji.

Ocena według badacza – dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy

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

Szczegóły przedstawiono w tabeli oraz na rycinach poniżej.

Tabela 14. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby [INVICTUS]

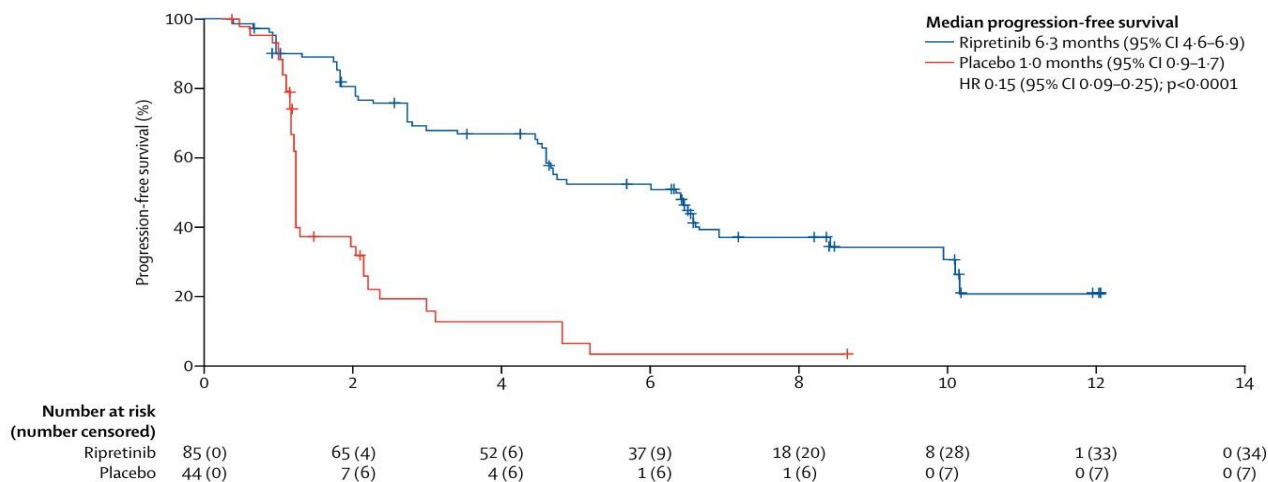
Badanie (publikacja)	DCO	Populacja	RIP+BSC		PLC+BSC		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
PFS – ocena według BICR								
INVICTUS (Blay 2020)	31.05.2019 r.	Ogółem – pierwszorzędowy punkt końcowy	6,3 (4,6; 6,9)	85	1,0 (0,9; 1,7)	44	0,15 (0,09; 0,25)	TAK p<0,0001*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

Skróty: DCO – data odcięcia danych (ang. data cutoff).

* Wartość podana przez autorów publikacji.

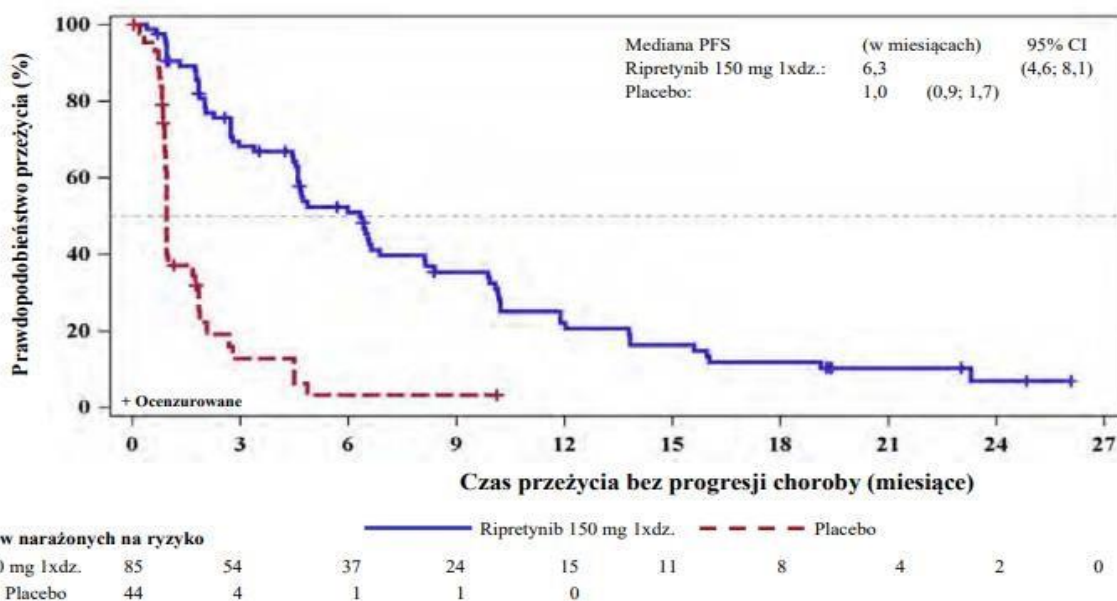
** Uwzględniono dane z ChPL, gdyż wynik podano w miesiącach (zgodnie z publikacją Blay 2020).

^ Mediana (95% CI) [tyg.].



Krzyżki oznaczają zdarzenia cenzurowane.

Rycina 2. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby według BICR – pierwszorzędowy punkt końcowy (data odcięcia danych: 31.05.2019 r.) [INVICTUS Blay 2020]



Rycina 3. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby według BICR – pierwszorzędowy punkt końcowy (data odcięcia danych: 10 sierpnia 2020 r.) [ChPL Qinlock]

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby

Dla daty odcięcia danych 31.05.2019 r. prawdopodobieństwo 6-miesięcznego PFS w populacji ogólnej wyniosło 51% w grupie badanej oraz 3,2% w grupie kontrolnej.

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

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby [INVICTUS]

Badanie (publikacja)	DCO	Populacja	Punkt końcowy	RIP+BSC		PLC+BSC	
				Odsetek (95% CI)	N	Odsetek (95% CI)	N
INVICTUS (Blay 2020)	31.05.2019 r.	Ogółem	Prawdopodobieństwo 6 mies. PFS	51 (39,4; 61,4)	85	3,2 (0,2; 13,8)	44
INVICTUS (EMA EPAR 2021)	10.08.2020 r.	Ogółem	Prawdopodobieństwo 26 tyg. PFS	51,0 (39,4; 61,4)	85	3,2 (0,2; 13,8)	44
		Zgodna z protokołem	Prawdopodobieństwo 26 tyg. PFS	49,0 (37,1; 59,8)	79	0,0 (n/o; n/o)	39
		Ogółem	Prawdopodobieństwo 39 tyg. PFS	35,5 (24,8; 46,2)	85	3,2 (0,2; 13,8)	44
		Zgodna z protokołem	Prawdopodobieństwo 39 tyg. PFS	33,7 (22,9; 44,8)	79	0,0 (n/o; n/o)	39
		Ogółem	Prawdopodobieństwo 52 tyg. PFS	22,2 (13,4; 32,4)	85	n/o (n/o; n/o)	44
		Zgodna z protokołem	Prawdopodobieństwo 52 tyg. PFS	20,9 (12,1; 31,3)	79	0,0 (n/o; n/o)	39
		Ogółem	Prawdopodobieństwo 78 tyg. PFS	11,8 (5,6; 20,6)	85	n/o (n/o; n/o)	44
		Zgodna z protokołem	Prawdopodobieństwo 78 tyg. PFS	11,2 (5,0; 20,3)	79	0,0 (n/o; n/o)	39
Ogółem	Prawdopodobieństwo 104 tyg. PFS	6,9 (1,9; 16,5)	85	n/o (n/o; n/o)	44		

Badanie (publikacja)	DCO	Populacja	Punkt końcowy	RIP+BSC		PLC+BSC	
				Odsetek (95% CI)	N	Odsetek (95% CI)	N
		Zgodna z protokołem		6,4 (1,7; 15,9)	79	0,0 (n/o; n/o)	39

Skróty: DCO – data odcięcia danych (ang. data cutoff); n/o – nie osiągnięto; PFS - czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. progression free survival).

Czas do progresji choroby na podstawie niezależnego przeglądu radiologicznego

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

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Czas do progresji choroby na podstawie niezależnego przeglądu radiologicznego [INVICTUS]

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

Skróty: DCO – data odcięcia danych (ang. data cutoff).

Odpowiedź na leczenie

Wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie ORR zdefiniowany jako potwierdzona całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie był w badaniu INVICTUS kluczowym drugorzędowym punktem końcowym. Odpowiedź została oceniona przez BICR.

W ramach odpowiedzi na leczenie oceniano również następujące kategorie punktów końcowych, dla których nie przeprowadzono wnioskowania o istotności statystycznej tj.: CR – odpowiedź całkowita; PR – odpowiedź częściowa; SDi – stabilizacja choroby; trwająca 6 tyg.; trwająca 12 tyg.; PD – progresja choroby; odpowiedź niemożliwa do oceny; brak oceny odpowiedzi na leczenie (ang. no response assesment).

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

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

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

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie [INVICTUS]

Badanie (publikacja)	DCO	Populacja	Punkt końcowy	RIP+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Odpowiedź na leczenie – ocena według BICR										
INVICTUS (Blay 2020)	31.05.2019 r.	Ogółem	ORR (CR lub PR) - kluczowy drugorzędowy punkt końcowy	8 (9,4)	85	0 (0,0)	44	4,98 (1,11; 22,39)	0,09 (0,02; 0,16)	NIE p=0,0504*
			CR	0 (0,0)	85	0 (0,0)	44	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	Nie testowano
			PR	8 (9,4)	85	0 (0,0)	44	4,98 (1,11; 22,39)	0,09 (0,02; 0,16)	Nie testowano
			SDi trwająca 6 tyg.	56 (65,9)	85	9 (20,5)	44	7,51 (3,18; 17,73)	0,45 (0,30; 0,61)	Nie testowano
			SDi trwająca 12 tyg.	40 (47,1)	85	2 (4,5)	44	18,67 (4,24; 82,09)	0,43 (0,30; 0,55)	Nie testowano
			PD	16 (18,8)	85	28 (63,6)	44	0,13 (0,06; 0,30)	-0,45 (-0,61; -0,28)	Nie testowano
			Odpowiedź niemożliwa do oceny	4 (4,7)	85	3 (6,8)	44	0,67 (0,14; 3,16)	-0,02 (-0,11; 0,07)	Nie testowano
			Brak oceny odpowiedzi na leczenie	1 (1,2)	85	4 (9,1)	44	0,12 (0,01; 1,10)	-0,08 (-0,17; 0,01)	Nie testowano
INVICTUS (ChPL Qinlock)	10.08.2020 r.	Ogółem	ORR	10 (11,8)	85	0 (0,0)	44	5,12 (1,32; 19,85)	0,12 (0,04; 0,19)	Nie testowano
INVICTUS (EMA EPAR 2021)		Zgodna z protokołem	PD	62 (72,9)	85	32 (72,7)	44	1,01 (0,45; 2,29)	0,002 (-0,16; 0,16)	Nie testowano
				59 (74,7)	79	30 (76,9)	39	0,89 (0,36; 2,18)	-0,02 (-0,19; 0,14)	Nie testowano

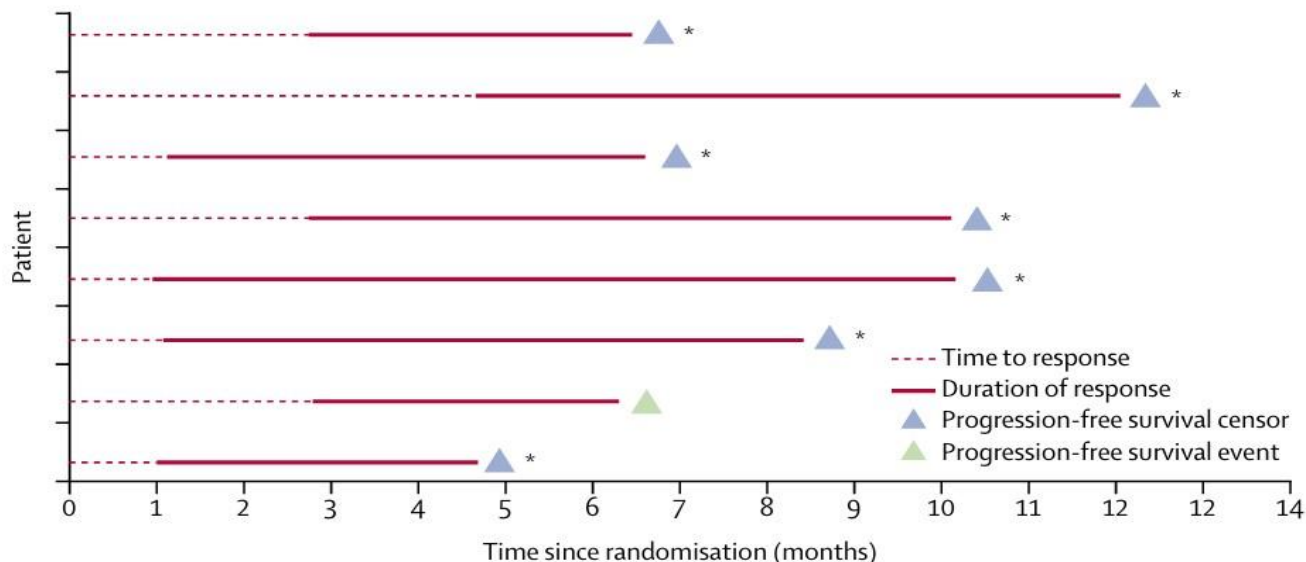
Skróty: BICR - niezależna centralna komisja weryfikacyjna w warunkach zaślepienia (ang. Blinded Independent Central Review); CR - odpowiedź całkowita (ang. complete response); DCO – data odcięcia danych (ang. data cutoff); ORR - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate); PD - progresja choroby (ang. progressive disease); PR - odpowiedź częściowa (ang. partial response); SDi - stabilizacja choroby (ang. stable disease).

* Wartość podana przez autorów publikacji.

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

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

Szczegóły przedstawiono na rycinie poniżej.



* Chory odpowiadający na leczenie w momencie odcięcia danych.

Rycina 4. Czas do uzyskania odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi u chorych z grupy RIP+BSC odpowiadających na leczenie [INVICTUS Blay 2020]

Przeżycie całkowite

Czas przeżycia całkowitego

Wyniki dla OS przedstawiono łącznie dla okresu podwójnie zaślepionego oraz otwartego.

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

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

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

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

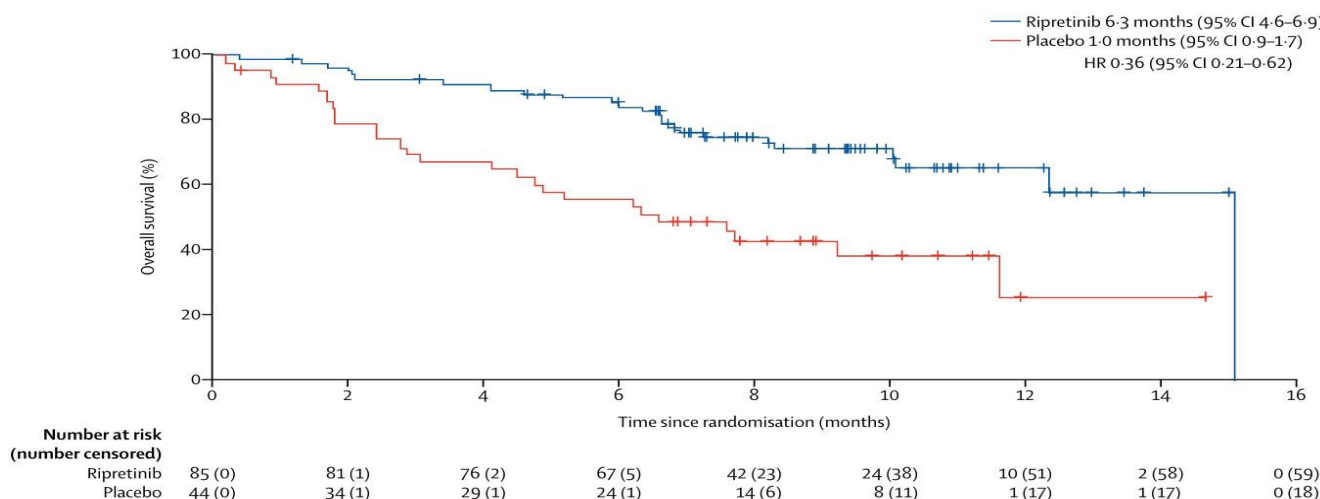
Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rycinach poniżej.

Tabela 18. Czas przeżycia całkowitego [INVICTUS]

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

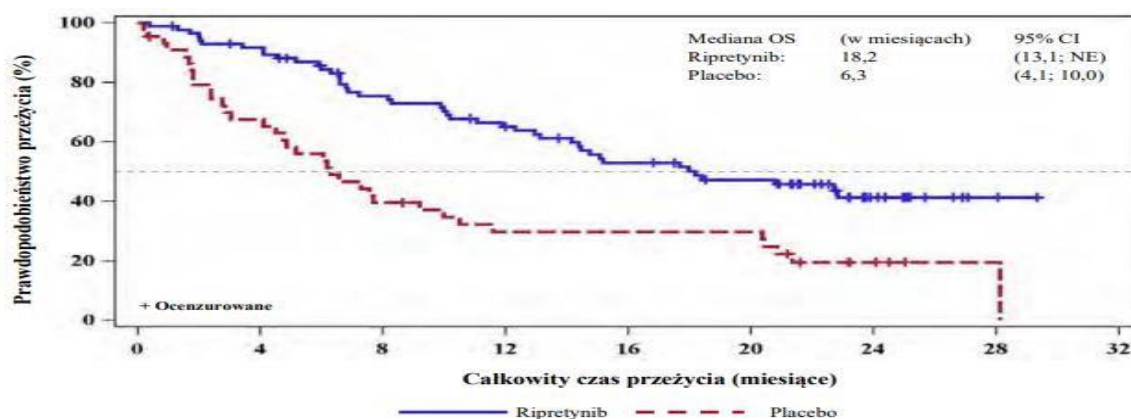
Skróty: DCO – data odcięcia danych (ang. data cutoff); n/o – nie osiągnięto; ORR - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate); OS - czas przeżycia całkowitego (ang. overall survival).

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

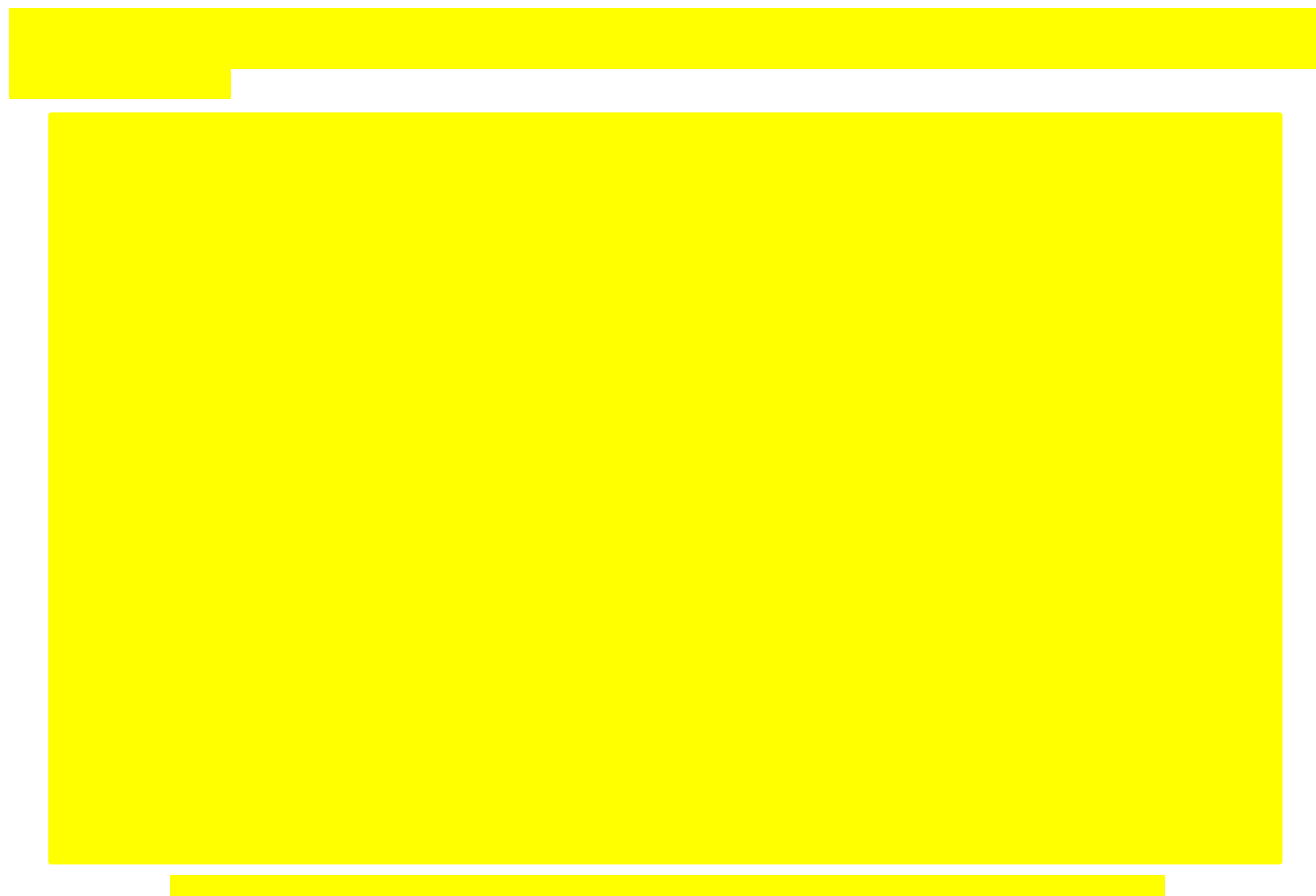


Krzyżki oznaczają zdarzenia cenzurowane.

Rycina 5. Czas przeżycia całkowitego według BICR (data odcięcia danych: 31.05.2019 r.) [INVICTUS Blay 2020]



Rycina 6. Czas przeżycia całkowitego według BICR (data odcięcia danych: 10 sierpnia 2020 r.) [ChPL Qinlock]



Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego

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

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby [INVICTUS]

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

Skróty: DCO – data odcięcia danych (ang. data cutoff); mies. - miesiąc; OS - czas przeżycia całkowitego (ang. overall survival).

Ocena jakości życia

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

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

Zmiany zachodzące w czasie w stosunku do wartości wyjściowych w pomiarach EORTC-QLQ-C30 i EQ-5D-5L w ramieniu RIP przedstawiono w załączniku 13.1.3. AKL Wnioskodawcy.

Ponadto, ze względu na fakt, iż najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym w badaniu było łysienie przedstawiono również zmiany zachodzące w czasie w stosunku do wartości wyjściowych w pomiarach EORTC-QLQ-C30 i EQ-5D-5L w ramieniu RIP u chorych z i bez wystąpienia łysienia podczas badania. Dane przedstawiono w załączniku 13.1.3. AKL Wnioskodawcy.

Wynik EORTC-QLQ-C30

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

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

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

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 20. Zmiana wyniku kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 [INVICTUS]

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

Skróty: b/d – brak danych; DCO – data odcięcia danych (ang. data cutoff).

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

** Zgodnie z informacją dostępną w publikacji Blay 2020 ze względu na hierarchiczny charakter analizy, wynik nie świadczy o istotności klinicznej (zamiast „istotności klinicznej” w publikacji Blay 2020 mowa jest o istotności statystycznej [przyj. analityka Agencji]).

Tabela 21. Częstość wystąpienia poprawy lub braku zmiany w wyniku kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 [INVICTUS]

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

Skróty: DCO – data odcięcia danych (ang. data cutoff).

* Obliczenia własne Wnioskodawcy na podstawie odsetka podanego w publikacji.

Wynik EQ-VAS

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

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

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

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

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 22. Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-VAS [INVICTUS]

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

Skróty: DCO – data odcięcia danych (ang. data cutoff).

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

** Zgodnie z informacją dostępną w publikacji Blay 2020 ze względu na hierarchiczny charakter analizy, wynik nie świadczy o istotności klinicznej (zamiast „istotności klinicznej” w publikacji Blay 2020 mowa jest o istotności statystycznej [przyp. analityka Agencji]).

Tabela 23. Częstość wystąpienia poprawy lub braku zmiany w wyniku kwestionariusza EQ-VAS [INVICTUS]

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

Skróty: b/d – brak danych; DCO – data odcięcia danych (ang. data cutoff).

* Obliczenia własne na podstawie odsetka podanego w publikacji.

Czas do definitywnego pogorszenia

W badaniu INVICTUS raportowano również czas do definitywnego pogorszenia (TUDD). Definitywne pogorszenie (DD) zdefiniowano jako klinicznie istotną redukcję wyniku raportowanego przez chorego, która nie ulegała poprawie. Wynik raportowany przez chorego oceniano na podstawie skali EQ-VAS oraz pytań z kwestionariusza EORTC-QLQ-C30. Czas do definitywnego pogorszenia analizowano dla VAS indywidualnie i dla dwóch miar: funkcjonowania fizycznego i w rolach społecznych oraz zdrowia i jakości życia. W przypadku jednej miary, DD musiało wystąpić w obu składowych.

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

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Czas do definitywnego pogorszenia na podstawie wyniku raportowanego przez chorego [INVICTUS]

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

Skróty: b/d – brak danych; DCO – data odcięcia danych (ang. data cutoff); n/o – nie osiągnięto.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa – badania pierwotne INVICTUS

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia RIP+BSC vs PLC+BSC. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania INVICTUS (publikacja Blay 2020 oraz Schöffski 2022).

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

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

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

Profil bezpieczeństwa ogółem

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

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

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

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

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa [INVICTUS]

Badanie (publikacja)	DCO	Punkt końcowy	RIP+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zgon										
INVICTUS (Blay 2020)	31.05.2019 r.	Zgon	12 (14,1) ^a	85	13 (30,2) ^b	43	0,38 (0,16; 0,93)	-0,16 (-0,32; -0,01)	NNT= 7 (4; 100)	TAK
		Zgon związany z leczeniem	1 (1,2) ^c	85	1 (2,3) ^d	43	0,50 (0,03; 8,19)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
INVICTUS (EMA EPAR 2021)	10.08.2020 r.	Zgon niezwiązany z progresją choroby	6 (7,1)	85	5 (11,4)	44	0,59 (0,17; 2,06)	-0,04 (-0,15; 0,07)	n/d	NIE
			5 (6,3) ^e	79	4 (10,3) ^e	39	0,59 (0,15; 2,34)	-0,04 (-0,15; 0,07)	n/d	NIE
Ciężkie działania niepożądane										
INVICTUS (Blay 2020)	31.05.2019 r.	Ciężkie działania niepożądane ogółem	8 (9,4) ^e	85	3 (7,0) ^f	43	1,39 (0,35; 5,51)	0,02 (-0,07; 0,12)	n/d	NIE
Działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia										
INVICTUS (Blay 2020)	31.05.2019 r.	Działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do redukcji dawki	5 (5,9)	85	1 (2,3)	43	2,63 (0,30; 23,20)	0,04 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
		Działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do przerwania dawki	12 (14,1)	85	3 (7,0)	43	2,19 (0,58; 8,23)	0,07 (-0,03; 0,18)	n/d	NIE
		Działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia	4 (4,7) ^g	85	1 (2,3) ^h	43	2,07 (0,22; 19,15)	0,02 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE

Skróty: DCO – data odcięcia danych (ang. data cutoff).

^e Dane dla populacji zgodnej z protokołem badania.

a) 11 zgonów z powodu progresji choroby i 1 zgon z nieznaną przyczyną.

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

c) Przyczyna nieznaną, chory zmarł podczas snu.

d) Z powodu wstrząsu septycznego i obrzęku płuc.

e) Po jednym z następujących zdarzeń: niedokrwistość, niewydolność serca, zgon z nieznaną przyczyną, duszność, refluks żołądkowo-przełykowy, hiperkaliemia, hipofosfatemia, nudności i krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego; niektórzy chorzy mogli doświadczyć >1 zdarzenia.

f) Po jednym z następujących zdarzeń: hiperkaliemia, odwodnienie, obrzęk płuc i wstrząs septyczny; niektórzy chorzy mogli doświadczyć >1 zdarzenia.

g) Po jednym z powodu niewydolności serca, zgonu z nieznaną przyczyną, ogólnego pogorszenia stanu zdrowia fizycznego i erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej.

h) Z powodu zmęczenia.

Działania niepożądane powstałe w trakcie leczenia

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

- 1.-2. stopnia nasilenia:
 - łysienie raportowane istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej (49,4% vs 2,3%), [OR=41,02 (95% CI: 5,40; 311,80), IS];
 - ból mięśni raportowany istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej (27,1% vs 9,3%), [OR=3,62 (95% CI: 1,16; 11,25), IS];
 - nudności raportowane istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej (24,7% vs 2,3%), [OR=13,78 (95% CI: 1,79; 106,36), IS];
 - zmęczenie raportowane częściej w grupie badanej niż kontrolnej (23,5% vs 14,0%);
 - biegunka raportowana istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej (20,0% vs 4,7%), [OR=5,13 (95% CI: 1,13; 23,33), IS];
 - zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej raportowany istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej (21,2% vs 0%), [OR=5,69 (95% CI: 1,99; 16,27), IS];
 - utrata masy ciała raportowana częściej w grupie badanej niż kontrolnej (15,3% vs 7,0%);
 - zaparcie raportowane częściej w grupie badanej niż kontrolnej (15,3% vs 7,0%);
 - zwiększone stężenie bilirubiny we krwi raportowane istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej (14,1% vs 0%), [OR=5,2 (95% CI: 1,48; 18,21), IS];
 - ból stawów raportowany istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej (11,8% vs 0%), [OR=5,06 (95% CI: 1,30; 19,73), IS];
 - skurcze mięśni raportowane częściej w grupie badanej niż kontrolnej (11,8% vs 4,7%);
- 3. stopnia nasilenia:
 - niedokrwistość raportowaną częściej w grupie kontrolnej niż badanej (4,7% vs 0%);
 - zwiększone stężenie lipazy raportowane częściej w grupie badanej niż kontrolnej (4,7% vs 0%);
 - nadciśnienie tętnicze raportowane częściej w grupie badanej niż kontrolnej (3,5% vs 0%);
- 4. stopnia nasilenia:
 - niedokrwistość raportowaną częściej w grupie kontrolnej niż badanej (2,3% vs 1,2%);
 - obrzęk płuc raportowany częściej w grupie kontrolnej niż badanej (2,3% vs 0%);
- 5. stopnia nasilenia:
 - wstrząs septyczny raportowany częściej w grupie kontrolnej niż badanej (2,3% vs 0%);
 - zgon z niewiadomej przyczyny raportowany w grupie badanej (1,2% vs 0%).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w trakcie leczenia [INVICTUS]

Badanie (publikacja)	DCO	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	RIP+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
INVICTUS (Blay 2020)	31.05.2019 r.	Ropień odbytu	3.	1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,5 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
		Zakażenie skóry	3.	1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,5 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
		Wstrząs septyczny	5.	0 (0,0)	85	1 (2,3)	43	0,05 (0,001; 3,23)	-0,02 (-0,08; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego											
INVICTUS (Blay 2020)	31.05.2019 r.	Niedokrwistość	1.-2.	2 (2,4)	85	1 (2,3)	43	1,01 (0,09; 11,48)	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	85	2 (4,7)	43	0,05 (0,003; 0,95)	-0,05 (-0,12; 0,02)	n/d	NIE
			4.	1 (1,2)	85	1 (2,3)	43	0,50 (0,03; 8,19)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania											
INVICTUS (Blay 2020)	31.05.2019 r.	Zmniejszony apetyt	1.-2.	12 (14,1)	85	2 (4,7)	43	3,37 (0,72; 15,80)	0,09 (-0,003; 0,19)	n/d	NIE
			3.	1 (1,2)	85	1 (2,3)	43	0,50 (0,03; 8,19)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
INVICTUS (Schöffski 2022)			Każdy	23 (27,1)	85	9 (20,9)	43	1,40 (0,58; 3,37)	0,06 (-0,09; 0,22)	n/d	NIE
3.-4.			1 (1,2)	85	1 (2,3)	43	0,50 (0,03; 8,19)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE	
INVICTUS (Blay 2020)	31.05.2019 r.	Hipofosfatemia	1.-2.	3 (3,5)	85	0 (0,0)	43	4,62 (0,41; 51,67)	0,04 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE
			3.	2 (2,4)	85	0 (0,0)	43	4,56 (0,24; 86,81)	0,02 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
		Odwodnienie	1.-2.	1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,5 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	85	1 (2,3)	43	0,05 (0,001; 3,23)	-0,02 (-0,08; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	DCO	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	RIP+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
		Hiperkaliemia	3.	1 (1,2)	85	1 (2,3)	43	0,50 (0,03; 8,19)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE	
		Hipokaliemia	3.	1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,5 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE	
Zaburzenia układu nerwowego												
INVICTUS (Blay 2020)	31.05.2019 r.	Omdlenie	3.	1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,5 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE	
Zaburzenia serca												
INVICTUS (Blay 2020)	31.05.2019 r.	Niewydolność serca	3.	1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,5 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE	
Zaburzenia naczyniowe												
INVICTUS (Blay 2020)	31.05.2019 r.	Nadciśnienie tętnicze	1.-2.	4 (4,7)	85	1 (2,3)	43	2,07 (0,22; 19,15)	0,02 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE	
			3.	3 (3,5)	85	0 (0,0)	43	4,62 (0,41; 51,67)	0,04 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia												
INVICTUS (Blay 2020)	31.05.2019 r.	Obrzęk płuc	4.	0 (0,0)	85	1 (2,3)	43	0,05 (0,001; 3,23)	-0,02 (-0,08; 0,03)	n/d	NIE	
Zaburzenia żołądka i jelit												
INVICTUS (Blay 2020)	31.05.2019 r.	Nudności	1.-2.	21 (24,7)	85	1 (2,3)	43	13,78 (1,79; 106,36)	0,22 (0,12; 0,33)	4 (3; 8)	TAK	
			3.	1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,5 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE	
INVICTUS (Schöffski 2022)			Każdy	33 (38,8)	85	5 (11,6)	43	4,82 (1,72; 13,50)	0,27 (0,13; 0,41)	3 (2; 7)	TAK	
			3.-4.	3 (3,5)	85	0 (0,0)	43	4,62 (0,41; 51,67)	0,04 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE	
INVICTUS (Blay 2020)			Biegunka	1.-2.	17 (20,0)	85	2 (4,7)	43	5,13 (1,13; 23,33)	0,15 (0,05; 0,26)	6 (3; 20)	TAK
				3.	1 (1,2)	85	1 (2,3)	43	0,50 (0,03; 8,19)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
	Każdy	24 (28,2)		85	6 (14,0)	43	2,43 (0,91; 6,49)	0,14 (0,00; 0,28)	n/d	NIE		

Badanie (publikacja)	DCO	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	RIP+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
INVICTUS (Schöffski 2022)	31.05.2019 r.	Łysienie	3.-4.	1 (1,2)	85	1 (2,3)	43	0,50 (0,03; 8,19)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE	
INVICTUS (Blay 2020)			Zaparcie	1.-2.	13 (15,3)	85	3 (7,0)	43	2,41 (0,65; 8,95)	0,08 (-0,02; 0,19)	n/d	NIE
INVICTUS (Schöffski 2022)				Każdy	29 (34,1)	85	8 (18,6)	43	2,27 (0,93; 5,51)	0,16 (0,00; 0,31)	n/d	NIE
				3.-4.	1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,5 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
INVICTUS (Blay 2020)				Refluks żołądkowo-przelykowy	1.-2.	1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,5 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d
			3.		1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,5 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
			Wodobrzusze	3.	1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,5 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
			Kamienie kałowe	3.	1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,5 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
			Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego	3.	1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,5 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
			INVICTUS (Schöffski 2022)	Ból brzucha	Każdy	31 (36,5)	85	13 (30,2)	43	1,32 (0,60; 2,91)	0,06 (-0,11; 0,23)	n/d
3.-4.					6 (7,1)	85	2 (4,7)	43	1,56 (0,30; 8,06)	0,02 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE
Wymioty				Każdy	18 (21,2)	85	3 (7,0)	43	3,58 (0,99; 12,93)	0,14 (0,03; 0,26)	7 (3; 33)	TAK
				3.-4.	3 (3,5)	85	0 (0,0)	43	4,62 (0,41; 51,67)	0,04 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej												
INVICTUS (Blay 2020)	31.05.2019 r.	Łysienie	1.-2.	42 (49,4) [*]	85	1 (2,3)	43	41,02 (5,40; 311,80)	0,47 (0,36; 0,59)	2 (1; 2)	TAK	
INVICTUS (Schöffski 2022)			Każdy	44 (51,8)	85	2 (4,7)	43	22,00 (5,00; 96,81)	0,47 (0,35; 0,59)	2 (1; 2)	TAK	

Badanie (publikacja)	DCO	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	RIP+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
INVICTUS (Blay 2020, Schöffski 2022)		Zespół erytrodyzestezji dłoniowopodeszwowej	1.-2.	18 (21,2)	85	0 (0,0)	43	5,69 (1,99; 16,27)	0,21 (0,12; 0,30)	4 (3; 8)	TAK
INVICTUS (Blay 2020)		Dermatoza	1.-2.	1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,5 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
			3.	1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,5 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej											
INVICTUS (Blay 2020)	31.05.2019 r	Ból mięśni	1.-2.	23 (27,1)	85	4 (9,3)	43	3,62 (1,16; 11,25)	0,18 (0,05; 0,31)	5 (3; 20)	TAK
			3.	1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,5 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
Każdy			27 (31,8)	85	5 (11,6)	43	3,54 (1,25; 9,99)	0,20 (0,06; 0,34)	5 (2; 16)	TAK	
3.-4.			1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,51 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE	
INVICTUS (Blay 2020)		Ból stawów	1.-2.	10 (11,8)	85	0 (0,0)	43	5,06 (1,30; 19,73)	0,12 (0,04; 0,19)	8 (5; 25)	TAK
		Skurcze mięśni	1.-2.	10 (11,8)	85	2 (4,7)	43	2,73 (0,57; 13,07)	0,07 (-0,02; 0,16)	n/d	NIE
		Ból kończyn	1.-2.	5 (5,9)	85	1 (2,3)	43	2,63 (0,30; 23,20)	0,04 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
			3.	1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,5 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych											
INVICTUS (Blay 2020)	31.05.2019 r.	Ostre uszkodzenie nerek	3.	0 (0,0)	85	1 (2,3)	43	0,05 (0,001; 3,23)	-0,02 (-0,08; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
INVICTUS (Blay 2020)	31.05.2019 r.	Zmęczenie	1.-2.	20 (23,5)	85	6 (14,0)	43	1,90 (0,70; 5,15)	0,10 (-0,04; 0,23)	n/d	NIE
			3.	2 (2,4)	85	1 (2,3)	43	1,01 (0,09; 11,48)	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE

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

Skróty: DCO – data odcięcia danych (ang. data cutoff).

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

4.2.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa – badania wtórne

Tabela 27. Charakterystyka i wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Cel i metodyka	Wyniki i wnioski końcowe
<p>Brinch 2022</p>	<p><u>Cel:</u> przegląd systematyczny dotyczący leczenia onkologicznego pacjentów z GIST.</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> Pubmed, Embase.</p> <p><u>Data przeszukania baz:</u> 06-07.05.2021 r.</p> <p><u>Metodyka:</u> do przeglądu spośród 308 zidentyfikowanych publikacji, włączono 42 badania (włączono 1 badanie dla RIP w populacji docelowej: badanie INVICTUS).</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> pracę tę wsparła rada ds. badań w szpitalu Herlev i Gentofte w Danii, a także Fundacja Candys (nr ref. 2019-332).</p> <p><u>Ocena w skali AMSTAR II:</u> bardzo niska jakość.</p>	<p>Imatynib jest zatwierdzony jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym GIST. Standardowa dawka imatynibu wynosi 400 mg na dobę i jest podawana wszystkim typom zaawansowanego lub przerzutowego GIST, z wyjątkiem pacjentów z mutacją w eksonie PDGFRA 18 D842V lub mutacjami w eksonie c-KIT 9. Po progresji na imatynibie w dawce 400 mg możliwe jest zwiększenie dawki do 800 mg, jeśli jest tolerowana. Może to potencjalnie prowadzić do sekwencyjnie przedłużonego efektu leczenia przed zmianą na leczenie drugiego rzutu. Pacjenci z GIST z mutacją w eksonie c-KIT 9 powinni być leczeni imatynibem w dawce 800 mg na dobę.</p> <p>Sunitynib jest zatwierdzony jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym GIST i może być stosowany w schematach dawkowania przerywanego lub ciągłego. Regorafenib jest zatwierdzony jako leczenie trzeciego rzutu u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym GIST. Pacjenci z GIST posiadający mutację w eksonie 18 D842V genu PDGFRA mogą być leczeni awaprytynibem, który został niedawno zatwierdzony. Ripretynib został zatwierdzony przez FDA jako leczenie czwartej linii u pacjentów z zaawansowanym GIST.</p> <p>W niniejszym przeglądzie omówiono skuteczność leczenia neoadjuwantowego/przedoperacyjnego, adiuwantowego i dożywotniego oraz przedstawiono dowody dotyczące zatwierdzonych metod leczenia pacjentów z GIST.</p>
<p>Chen 2024</p>	<p><u>Cel:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący oceny wpływu stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego na ryzyko sercowo-naczyniowe.</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> Pubmed, Embase, ClinicalTrials.gov.</p> <p><u>Data przeszukania baz:</u> 31.08.2021 r.</p> <p><u>Metodyka:</u> do przeglądu włączono 69 badań, w których uczestniczyło 30 180 chorych, w tym 41 badań RCT fazy III (włączono 1 badanie dla RIP w populacji docelowej: badanie INVICTUS).</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie przedstawiono informacji.</p> <p><u>Ocena w skali AMSTAR II:</u> niska jakość.</p>	<p>Inhibitory kinazy tyrozynowej o większej sile działania i mniejszej selektywności mogą zwiększać ryzyko wystąpienia MACE, niewydolności serca i choroby zakrzepowo-zatorowej. Najwyższe ryzyko wystąpienia MACE było związane ze stosowaniem tiwozanibu (OR=3,34), lenwatynibu (OR=3,26) i aksytynibu (OR=2,04), a następnie pazopanibu (OR=1,79), sorafenibu (OR=1,77) i sunitynibu (OR=1,66). Ryzyko niewydolności serca znacznie wzrosło w przypadku stosowania mniej selektywnego sorafenibu (OR=3,53), pazopanibu (OR=3,10) i sunitynibu (OR=2,65). Ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej istotnie wzrosło w przypadku stosowania nieselektywnego lenwatynibu (OR=3,12), sorafenibu (OR=1,54) i sunitynibu (OR=1,53).</p> <p>Najwyższe prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych zaobserwowano w przypadku tiwozanibu o dużej sile działania i wysokiej selektywności oraz sunitynibu o małej sile działania i niskiej selektywności.</p>
<p>Hu 2023</p>	<p><u>Cel:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący oceny skuteczności leczenia zaawansowanych GIST po niepowodzeniu leczenia imatynibem.</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> Pubmed, Embase, Scopus, Google Scholars, Cochrane Library.</p> <p><u>Data przeszukania baz:</u> luty 2023 r.</p> <p><u>Metodyka:</u> do przeglądu włączono 7 badań, w których uczestniczyło 1 249 chorych (włączono badanie dla RIP w populacji docelowej: badanie INVICTUS oraz publikację Bauer 2022).</p>	<p>Analizowane substancje czynne są w stanie zapewnić wyższą skuteczność kliniczną, z lepszym wskaźnikiem PFS i OS w określonych punktach czasowych, a także bezwzględny wartościami PFS i OS w zaawansowanym GIST. Ripretynib może być optymalną rekomendacją jako terapia po pierwszej linii leczenia zaawansowanego GIST po niepowodzeniu leczenia imatynibem. Ripretynib wykazał istotną poprawę PFS od 2. do 12. miesiąca w porównaniu z PLC, podczas gdy praktycznie nie było dowodów na to, że pozostałe substancje czynne przyniosły znaczące korzyści w 12. miesiącu.</p> <p>Stosowanie analizowanych leków jako II linii zmniejszyło ryzyko progresji choroby lub zgonu o 65% [HR=0,35 (95% CI: 0,26; 0,47)] w porównaniu z PLC. Ripretynib i sunitynib zaczęły działać wcześniej i wykazywały bardziej spójną poprawę OS niż masytinib i pimitespi, natomiast porównania parami nie wykazały istotnych różnic w przypadku tych czterech substancji czynnych pod względem poprawy</p>

	<p><u>Źródło finansowania</u>: projekt na rzecz doskonałości dyscyplin, Szpital Zachodnich Chin, Uniwersytet Syczuański, Numer grantu: ZYJC18037.</p> <p><u>Ocena w skali AMSTAR II</u>: bardzo niska jakość.</p>	<p>wskaźnika OS. Leki te stosowane w II linii leczenia po niepowodzeniu imatynibu zmniejszały ryzyko zgonu o 39% [HR=0,61 (95% CI: 0,44–0,83)] w porównaniu z PLC.</p>
van de Wal 2022	<p><u>Cel</u>: przegląd systematyczny dotyczący oceny jakości życia i występowania działań niepożądanych u chorych z GIST leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej.</p> <p><u>Przeszukane bazy</u>: Medline, Embase, PsyNFO, Web of Science, Cochrane Library.</p> <p><u>Data przeszukania baz</u>: 21.12.2020 r.</p> <p><u>Metodyka</u>: do przeglądu włączono 104 badania, w tym 13 badań dot. oceny HRQoL i 96 badań dot. oceny bezpieczeństwa (włączono 1 badanie dla RIP w populacji docelowej: badanie INVICTUS).</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: projekt ten był finansowany ze środków grantowych EORTC Quality of Life Group (nr 004/2020).</p> <p><u>Ocena w skali AMSTAR II</u>: bardzo niska jakość.</p>	<p>U większości chorych leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej wystąpiły działania niepożądane, jednak nie wydaje się, aby miało to wpływ na ogólną ocenę HRQoL podczas leczenia. W codziennej praktyce to działania niepożądane pogarszają HRQoL chorych, co powoduje konieczność dostosowania leczenia dla chorego.</p> <p>Sugeruje to, że zgłaszane działanie niepożądane zostały niedoszacowane przez lekarzy lub miary stosowane do oceny HRQoL nie uwzględniają wszystkich istotnych kwestii, które determinują HRQoL u chorych z GIST. HRQoL u chorych leczonych RIP pozostawała stabilna.</p>
Xiao 2022	<p><u>Cel</u>: przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący oceny skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych u chorych z GIST po niepowodzeniu leczenia imatinibem i inhibitorami kinazy tyrozynowej.</p> <p><u>Przeszukane bazy</u>: Pubmed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, Clinical Trials.</p> <p><u>Data przeszukania baz</u>: październik 2022 r.</p> <p><u>Metodyka</u>: do metaanalizy włączono 7 badań, w których uczestniczyło 1 300 chorych (włączono 1 badanie dla RIP w populacji docelowej: badanie INVICTUS).</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: nie przedstawiono informacji.</p> <p><u>Ocena w skali AMSTAR II</u>: bardzo niska jakość.</p>	<p>Ripretynib zajmował pierwsze miejsca pod względem PFS, OS i wskaźnika kontroli choroby (SUCRA: odpowiednio 83,1%, 82,5% i 86,5%), podczas gdy nilotinib i pimitespiib wykazały lepszą tolerancję (SUCRA: odpowiednio 64,9% i 63,8%). Regorafenib wydaje się bardziej niezawodny w stosowaniu klinicznym, a ripretynib wykazuje dobrą skuteczność w terapii > 3. linii. Precyzyjna terapia celowana jest kluczowym kierunkiem przyszłego leczenia GIST i oczekuje się większej liczby wysokiej jakości badań nad nowymi lekami.</p>
Xiong 2022	<p><u>Cel</u>: przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący oceny częstości występowania nerkowych zdarzeń niepożądanych u chorych z nowotworami leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej.</p> <p><u>Przeszukane bazy</u>: Pubmed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, Clinical Trials.</p> <p><u>Data przeszukania baz</u>: październik 2022 r.</p> <p><u>Metodyka</u>: do przeglądu włączono 34 badania RCT (włączono 1 badanie dla RIP w populacji docelowej: badanie INVICTUS).</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: nie przedstawiono informacji.</p> <p><u>Ocena w skali AMSTAR II</u>: bardzo niska jakość.</p>	<p>Inhibitory kinazy tyrozynowej wykazują różne profile toksyczności nerkowej ze względu na różnice w ukierunkowaniu i mechanizmie działania.</p> <p>Częstość występowania i nasilenie zaburzeń czynności nerek różniły się znacznie w zależności od leku i badania. Podwyższony poziom kreatyniny i białka były najczęstszymi zdarzeniami nefrotoksycznymi, podczas gdy krwiomocz występował stosunkowo rzadko. Spośród inhibitorów kinazy tyrozynowej, stosowanie nintedanibu i ripretynibu wiązało się z najniższym ryzykiem wystąpienia zaburzeń czynności nerek.</p>

Zhang 2021	<p><u>Cel</u>: przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący oceny skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych u chorych z zaawansowanym GIST po niepowodzeniu leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej.</p> <p><u>Przeszukane bazy</u>: Pubmed, Embase, Cochrane.</p> <p><u>Data przeszukania baz</u>: czerwiec 2020 r.</p> <p><u>Metodyka</u>: do przeglądu włączono 8 badań RCT, w których uczestniczyło 2 351 chorych (włączono 1 badanie dla RIP w populacji docelowej: badanie INVICTUS).</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: badania lub publikacja tego artykułu nie otrzymały żadnego dofinansowania ani sponsoringu. Opłaty za przetwarzanie artykułu zostaną pokryte przez autora.</p> <p><u>Ocena w skali AMSTAR II</u>: bardzo niska jakość.</p>	<p>Ripretynib charakteryzuje się najkorzystniejszą relacją pomiędzy skutecznością i tolerancją wśród różnych schematów leczenia GIST.</p> <p>Częstość występowania zdarzeń niepożądanych podczas stosowania RIP i masitinibu była najmniejsza.</p>
-------------------	---	--

4.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.3.1. Informacje na podstawie innych źródeł

4.3.1.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Janku 2020a

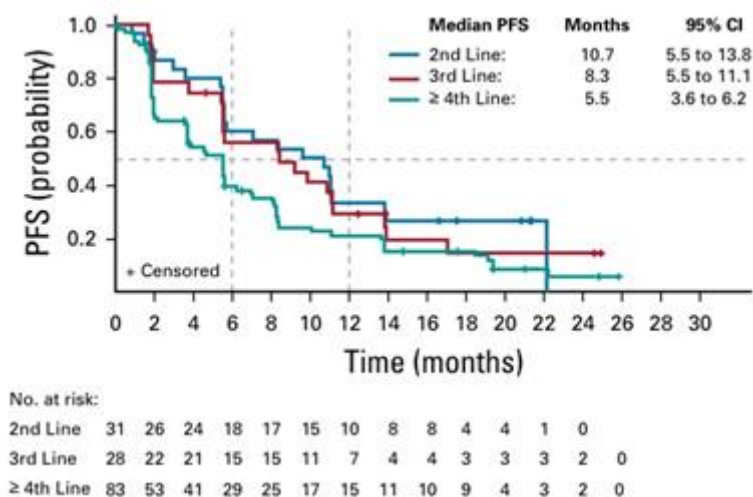
Badanie I fazy Janku 2020a składało się z okresu eskalacji dawki (w ramach którego włączono 68 chorych) oraz okresu dotyczącego oceny rekomendowanej dawki RIP dla badań fazy II w kolejnych liniach leczenia (w ramach którego włączono 190 chorych). Wśród 258 chorych włączonych do badania, 184 chorych miało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

Analizy skuteczności przeprowadzono w populacji ITT. Przedstawiono wyniki dla daty odcięcia danych 31.08.2019 r. Mediana (zakres) okresu obserwacji wynosiła 6,2 (0,1; 45,6) miesiąca. Mediana (zakres) czasu trwania terapii \geq IV linii wynosiła 6,8 (0,1; 32,8) miesiąca.

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

W badaniu Janku 2020a (dla daty odcięcia danych 31.08.2019 r.) mediana PFS wyniosła 5,5 (3,6; 6,2) miesiąca w grupie chorych (N=184) z rozpoznaniem GIST, stosujących RIP 150 mg raz dziennie (\geq IV linia leczenia).

Szczegóły przedstawiono na poniższej rycinie.



Krzyżki oznaczają zdarzenia cenzurowane.

Rycina 8. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby [Janku 2020a]

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby

W badaniu Janku 2020a (dla daty odcięcia danych 31.08.2019 r.) prawdopodobieństwo 12.-miesięcznego PFS wynosiło 21,2% (12,8; 31,1) w populacji chorych (N=184) z rozpoznaniem GIST, stosujących RIP (\geq IV linia leczenia).

Odpowiedź na leczenie

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

W ramach odpowiedzi na leczenie oceniano również następujące kategorie punktów końcowych: CR – odpowiedź całkowita; PR – potwierdzona odpowiedź częściowa; SDi – stabilizacja choroby; PD – progresja choroby; odpowiedź niemożliwa do oceny oraz brak oceny odpowiedzi na leczenie.

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

Mediana (zakres) czasu trwania leczenia w populacji chorych z rozpoznaniem GIST stosujących \geq IV linię leczenia (w tym 64 chorych zwiększyło dawkę do 150 mg dwa razy na dobę) wynosiła 6,8 (0,1; 32,8) miesiąca.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

W badaniu Janku 2020a (dla daty odcięcia danych 31.08.2019 r.) ORR (CR lub PR) raportowano u 7,2% (n=6/N=83) chorych z rozpoznaniem GIST, stosujących RIP (\geq IV linia leczenia).

Dodatkowo w badaniu (dla daty odcięcia danych 31.08.2019 r.):

- nie raportowano wystąpienia CR;
- potwierdzoną PR raportowano u 7,2% (n=6/N=83) chorych;
- SDi raportowano u 57,8% (n=48/N=83) chorych;
- PD raportowano u 26,5% (n=22/N=83) chorych;
- odpowiedź niemożliwą do oceny raportowano u 1 (N=83) chorego;
- brak oceny odpowiedzi na leczenie raportowano u 7,2% (n=6/N=83) chorych.

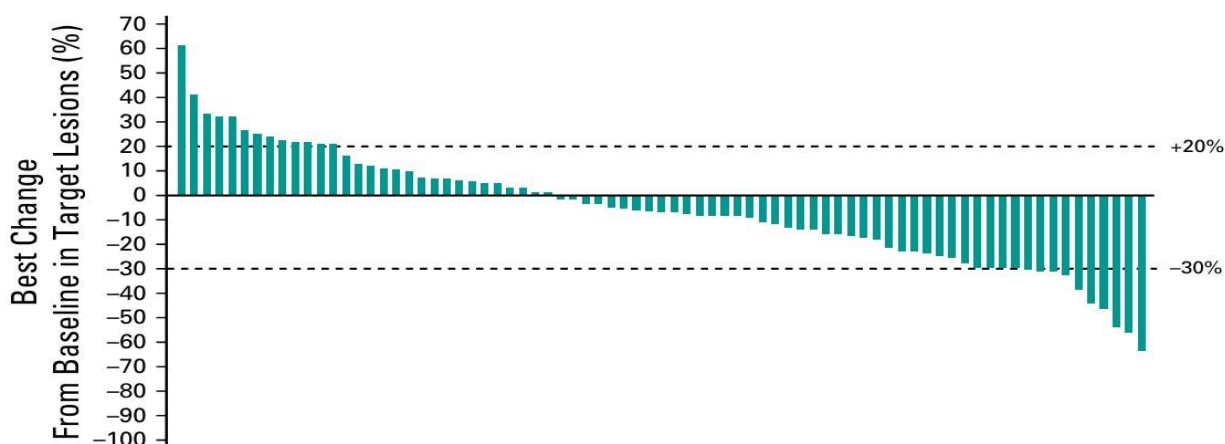
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie i czas trwania odpowiedzi na leczenie

W badaniu (dla daty odcięcia danych 31.08.2019 r.) czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie oceniano w grupie 6 chorych z potwierdzoną częściową odpowiedzią na leczenie. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosiła 3,7 (1,8; 13,6) mies., natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 17,5 (5,6; N/E – niemożliwe do oszacowania) mies.

Najlepsza procentowa zmiana wielkości zmian docelowych

Na poniższej rycinie przedstawiono najlepszą procentową zmianę względem wartości początkowych w wielkości docelowych zmian u chorych z GIST stosujących RIP w ramach terapii \geq IV linii.

Szczegóły przedstawiono na poniższej rycinie.



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

Rycina 9. Najlepsza procentowa zmiana względem wartości początkowych w wielkości docelowych zmian u chorych z GIST stosujących RIP w ramach terapii \geq IV linii [Janku 2020a]

Ocena bezpieczeństwa

Wyniki przedstawiono dla daty odcięcia danych 31.08.2019 r. Mediana (zakres) okresu obserwacji wynosiła 6,2 (0,1; 45,6) miesiąca.

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

Profil bezpieczeństwa ogółem

Obserwowano akceptowalny profil bezpieczeństwa w czasie trwania badania. TEAE prowadzące do zgonu raportowano u 21,7% (n=18/N=83) chorych. Ciężkie TEAE ogółem raportowano u 59,0% (n=49/N=83) chorych, natomiast ciężkie działania niepożądane zaistniały w trakcie leczenia u 12,0% (n=10/N=83) chorych.

Ponadto TEAE:

- ogółem zgłoszono u wszystkich chorych;
- prowadzące do przerwania leczenia zgłoszono u 16,9% (n=14/N=83) chorych;
- prowadzące do przerwania badania zgłoszono u 18,1% (n=15/N=83) chorych;
- 3./4. stopnia nasilenia związane z leczeniem zgłoszono u 32,5% (n=27/N=83) chorych;
- 3./4. stopnia nasilenia ogółem zgłoszono u 63,9% (n=53/N=83) chorych;
- związane z leczeniem zgłoszono u 98,8% (n=83/N=83) chorych.

Dane z zakresu skuteczności praktycznej

UK RWE (Lim 2024)

Badanie UK RWE (Lim 2024) to retrospektywny przegląd danych z rzeczywistej praktyki klinicznej dla chorych z nieresekcyjnym lub przerzutowym GIST, którzy rozpoczęli leczenie RIP w ramach programu rozszerzonego dostępu w Instytucie *The Royal Marsden Hospital* w okresie od stycznia 2020 r. do października 2021 r.

W ramach badania dokonano oceny skuteczności RIP 150 mg stosowanego raz dziennie, z możliwością eskalacji dawki w razie progresji choroby. Przedstawiono wyniki dla daty odcięcia danych 15.01.2023 r., mediana (95% CI) okresu obserwacji wynosiła 24,2 mies. (19,7; 29,7).

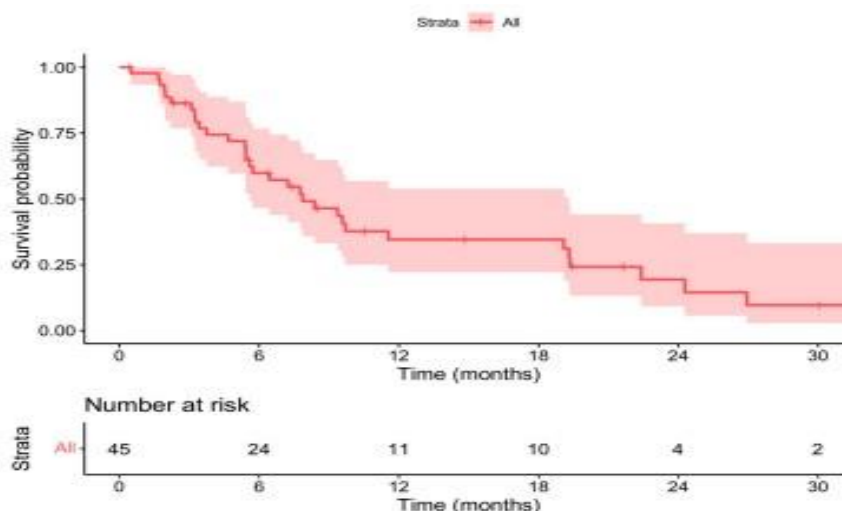
Przeżycie wolne od progresji choroby

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

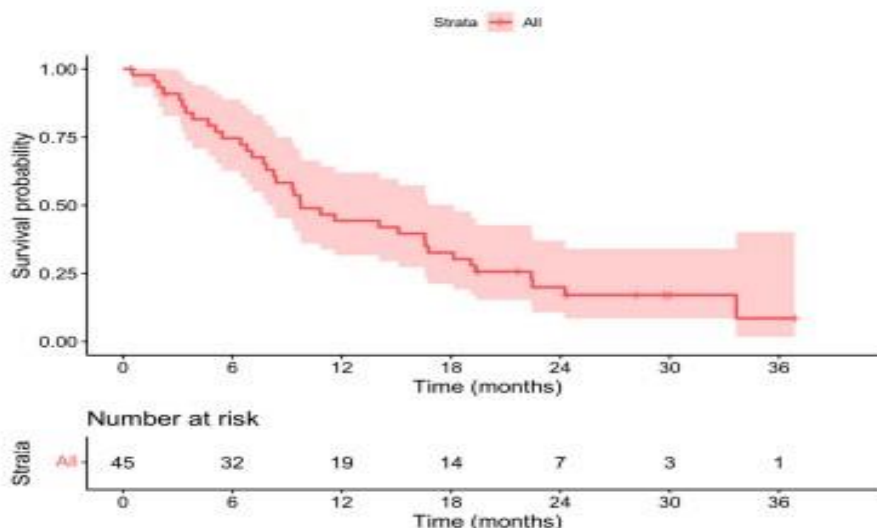
W celu dokładniejszego uchwycenia całkowitego czasu trwania leczenia RIP niezależnie od dawki, ocenie poddano również PFS w populacji ITT, który zdefiniowano jako czas od pierwszej dawki RIP 150 mg /dobę do czasu progresji choroby na podstawie kryteriów mRECIST u chorych, którzy nie zostali poddani eskalacji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

Mediana PFS u chorych przyjmujących RIP 150 mg/dobę (n=45) wyniosła 7,9 (5,6; 19,3) miesiąca, natomiast w populacji ITT (n=45) 9,7 (8,3; 18,1) miesiąca.

Szczegóły przedstawiono na poniższych rycinach.



Rycina 10. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby – populacja QD [UK RWE (Lim 2024)]



Rycina 11. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby – populacja ITT [UK RWE (Lim 2024)]

Odpowiedź na leczenie

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

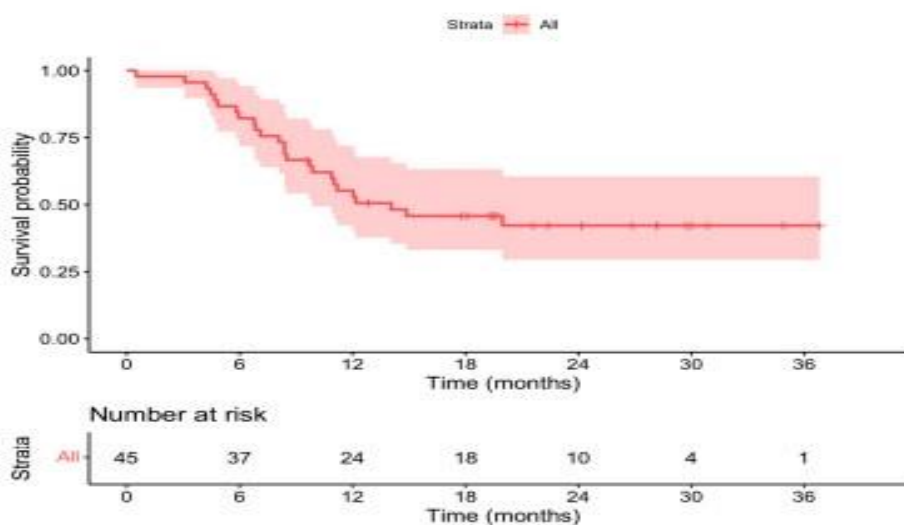
Z 42 chorych z co najmniej jedną oceną radiologiczną stosujących RIP raz dziennie, najlepszą odpowiedzią na RIP była odpowiedź częściowa (PR) u 7 (16,7%, N=42) chorych oraz stabilna choroba (SD) u 29 (69,0%, N=42) chorych.

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

Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas od daty podania pierwszej dawki RIP 150 mg/dobę do czasu zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Mediana OS dla całej populacji (ITT, N=45) wynosiła 14,0 miesięcy (95% CI: 9,9; b/d).

Szczegóły przedstawiono na poniższej rycinie.



Rycina 12. Czas przeżycia całkowitego – populacja ITT [UK RWE (Lim 2024)]

Czas do przerwania leczenia

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

Mediana czasu do przerwania leczenia w całej populacji chorych (populacja QD, N=45) wyniosła 7,1 miesiąca (95% CI: 5,8; 11,0).

Czas leczenia po progresji choroby

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

Mediana czasu leczenia po progresji choroby wyniosła 1,9 (95% CI: 1,0; 3,0) przy stosowaniu RIP raz dziennie. Częstość leczenia po progresji choroby wynosiła 31,1% (n=14/N=45).

Bezpieczeństwo

W ramach badania dokonano oceny bezpieczeństwa RIP 150 mg stosowanego raz dziennie, z możliwością eskalacji dawki w razie progresji choroby. Przedstawiono wyniki dla daty odcięcia danych 15.01.2023 r.

Profil bezpieczeństwa ogółem

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

Podczas stosowania RIP u 22,2% (n=10/N=45) chorych w grupie QD odnotowano zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, natomiast u 4,4% (n=2/N=45) chorych odnotowano przerwanie leczenia z powodu utrzymującej się toksyczności, pomimo zmniejszenia dawki RIP.

Zdarzenia niepożądane

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

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

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (zgłaszane u $\geq 20\%$ chorych) [UK RWE (Lim 2024)]

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

Badanie (publikacja)	DCO	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	RIP	
				n (%)	N
			≥3.	0 (0,0)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
UK RWE (Lim 2024)	15.01.2023 r.	Zmęczenie	Każdy	35 (77,8)	45
			≥3.	0 (0,0)	
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych					
UK RWE (Lim 2024)	15.01.2023 r.	Utrata masy ciała	Każdy	14 (31,1)	45
			≥3	0 (0,0)	

Skróty: DCO – data odcięcia danych (ang. data cutoff).

Zhang 2023

Badanie Zhang 2023 to prospektywne badanie dot. danych z rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzone wśród chorych z nawracającym lub przerzutowym GIST w populacji chińskiej, w którym skuteczność oceniono na podstawie danych z Programu Pomocy Choremu (ang. Patient Assistance Program, PAP).

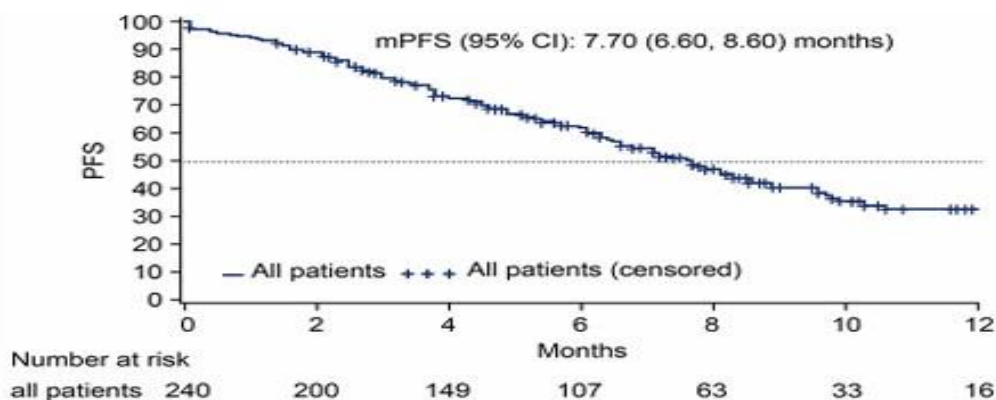
W ramach badania dokonano oceny skuteczności RIP na podstawie wyników raportowanych w ramach programu PAP prowadzonego w Chinach z udziałem chorych z histologicznie potwierdzonym nawrotowym/przerzutowym GIST, którzy otrzymali wcześniej ≥3 linie leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych. Leczenie RIP prowadzono w okresie 1 roku (od marca 2021 r. do marca 2022 r.). Mediana okresu obserwacji wynosiła 6,5 miesięcy.

Przeżycie wolne od progresji choroby

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

Mediana PFS u chorych przyjmujących RIP (N=240) wyniosła 7,7 (6,6; 8,6) miesiąca.

Szczegóły przedstawiono na poniższej rycinie.

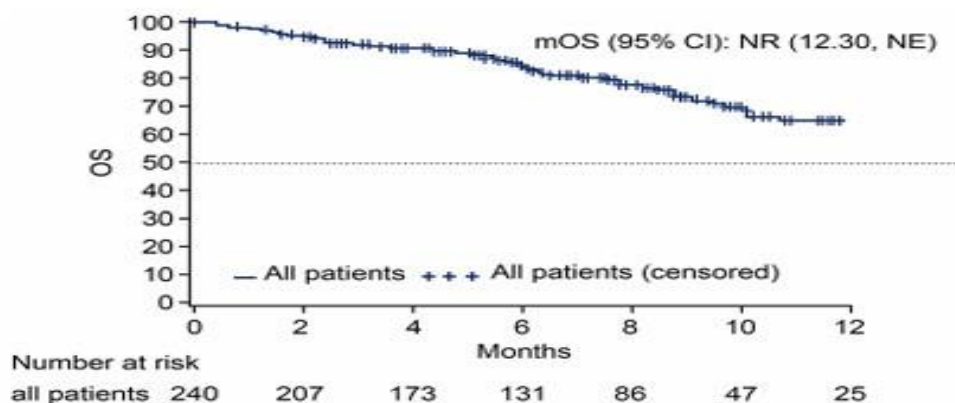


Rycina 13. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby [Zhang 2023]

Przeżycie całkowite

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

Szczegóły przedstawiono na poniższej rycinie.



Rycina 14. Przeżycie całkowite [Zhang 2023]

Odpowiedź na leczenie

Wskaźnik kontroli choroby (DCR) zdefiniowano jako odsetek chorych z całkowitą, częściową odpowiedzią lub stabilną chorobą trwającą co najmniej 12 tygodni. DCR wystąpiło u 73,0% (n=175 – obliczone na podstawie odsetka chorych podanego w publikacji /N=240) chorych. Częściowa odpowiedź wystąpiła u 4,6% (n=11/N=240) chorych, a stabilna choroba trwająca co najmniej 12 tygodniu u 68,8% (n=165/N=240) chorych.

W badaniu raportowano również częstość występowania redukcji rozmiaru guza, która w 6,5 miesiącu wystąpiła u 43,3% (n=104/N=240) chorych.

Jakość życia

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

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

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Wynik kwestionariusza EQ-5D [Zhang 2023]

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	RIP				
			Stopień, n(%) / N=88*			N*	Zmiana względem wartości początkowych (%)
			1.	2.	3.		
Zhang 2023	Wartość początkowa	Mobilność	58 (65,9)	30 (34,1)	0 (0,0)	30	-13 (-15,0)
	Wartość końcowa		71 (80,7)	16 (18,2)	1 (1,1)	17	
	Wartość początkowa	Samoopieka	71 (80,7)	16 (18,2)	1 (1,1)	17	-2 (-2,0)
	Wartość końcowa		73 (83,0)	15 (17,0)	0 (0,0)	15	
	Wartość początkowa	Codzienne czynności	60 (68,2)	26 (29,5)	2 (2,3)	28	-3 (-3,0)
	Wartość końcowa		63 (71,6)	25 (28,4)	0 (0,0)	25	
	Wartość początkowa	Ból/ dyskomfort	41 (46,6)	47 (53,4)	0 (0,0)	47	-6 (-7,0)
	Wartość końcowa		47 (53,4)	40 (45,5)	1 (1,1)	41	

	Wartość początkowa	Lęk/depresja	61 (69,3)	27 (30,7)	0 (0,0)	27	3 (3,0)
	Wartość końcowa		58 (65,9)	30 (34,1)	0 (0,0)	30	

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

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

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Wynik samooceny stanu zdrowia pacjentów [Zhang 2023]

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

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

Bezpieczeństwo

W ramach badania oceniano również bezpieczeństwo RIP. Wszystkie odnotowane zdarzenia niepożądane miały akceptowalny charakter i nie zaobserwowano nieoczekiwanych zdarzeń toksycznych. Mediana okresu obserwacji wynosiła 6,5 miesiąca.

Profil bezpieczeństwa ogółem

W czasie trwania badania nie odnotowano żadnego zgonu związanego z leczeniem. Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u 37,1% (n=89/N=240) chorych.

Podczas stosowania RIP u 6,3% (n=15/N=240) chorych odnotowano zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki. U 1,7% (n=4/N=240) chorych raportowano przerwanie dawkowania z powodu zdarzeń niepożądanych. Natomiast u 2 (0,8%) chorych odnotowano przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki RIP

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

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki [Zhang 2023]

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	RIP	
			n (%)	N
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Zhang 2023	6,5 mies.	Krwawienie z dziąseł	1 (0,4)	240
		Krwawienie z nosa	2 (0,8)	
Zaburzenia naczyniowe				
Zhang 2023	6,5 mies.	Nadciśnienie	3 (1,3)	240
Zaburzenia żołądka i jelit				
Zhang 2023	6,5 mies.	Biegunka	1 (0,4)	240

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	RIP	
			n (%)	N
		Ból brzucha	1 (0,4)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Zhang 2023	6,5 mies.	Łysienie	3 (1,3)	240
		Zespół ręka-stopa	9 (3,8)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Zhang 2023	6,5 mies.	Ból stawów	1 (0,4)	240
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Zhang 2023	6,5 mies.	Złe samopoczucie	4 (1,7)	240
		Zmęczenie	2 (0,8)	
		Gorączka	1 (0,4)	

Zdarzenia niepożądane

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

Tabela 32. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych [Zhang 2023]

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

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

4.3.1.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Qinlock):

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (PPES)

U pacjentów leczonych ripretynibem występował PPES. W zależności od jego nasilenia należy wstrzymać leczenie ripretynibem, a następnie wznowić je tą samą lub zmniejszoną dawką.

Nadciśnienie tętnicze

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.

Niewydolność serca

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 (MUGA) przed rozpoczęciem leczenia 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 pacjentów z wyjściową frakcją wyrzutową lewej komory serca poniżej 50%.

Nowotwory złośliwe skóry

U pacjentów otrzymujących ripretynib zgłaszano występowanie raka płaskonabłonkowego skóry (ang. cutaneous squamous cell carcinoma, CuSCC) 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

Nie przeprowadzono formalnych badań mających na celu ocenę wpływu ripretynibu na gojenie się ran. U pacjentów otrzymujących produkty lecznicze hamujące szlak sygnałowy czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) mogą wystąpić powikłania w postaci zaburzeń procesu gojenia ran. W związku z tym ripretynib może niekorzystnie wpływać na gojenie 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. Leczenie ripretynibem można następnie wznowić po zabiegu chirurgicznym w zależności od oceny klinicznej odpowiedniego gojenia się rany.

Szkodliwy wpływ na zarodek i płód

Na podstawie wyników badań na zwierzętach wykazano, że ripretynib może mieć szkodliwy wpływ na płód, gdy podawany jest kobietom w ciąży. Zaleca się doradzić kobietom unikanie 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. Kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym, muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia oraz przez co najmniej 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki ripretynibu. Nie badano wpływu ripretynibu na steroidowe środki antykoncepcyjne. W przypadku stosowania steroidowych środków antykoncepcyjnych o działaniu ogólnoustrojowym należy dodać metodę barierową antykoncepcji.

Fototoksyczność

Ripretynib może wywoływać reakcje fototoksyczne. Zaleca się doradzić pacjentom unikanie lub minimalizowanie ekspozycji na bezpośrednie światło słoneczne, lampy kwarcowe i inne źródła promieniowania ultrafioletowego ze względu na ryzyko wystąpienia reakcji fototoksycznej związanej ze stosowaniem ripretynibu. Pacjentów należy poinstruować, by stosowali takie środki, jak odzież ochronna (długie rękawy i kapelusz) oraz filtry przeciwsłoneczne z wysokim współczynnikiem ochrony przeciwsłonecznej (SPF).

Inhibitory i induktory CYP3A

Ripretynib jest substratem CYP3A. 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.

Ważne informacje o niektórych substancjach pomocniczych

QINLOCK zawiera laktozę.

Tego produktu leczniczego nie powinni przyjmować pacjenci z rzadkimi, dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zarówno ripretynib, jak i jego aktywny metabolit DP-5439, są usuwane głównie przez CYP3A4/5 i są substratami P-gp oraz białka oporności lekowej raka piersi (BCRP).

Wpływ innych produktów leczniczych na ripretynib

Wpływ silnych inhibitorów CYP3A/P-gp

Jednoczesne podawanie itrakonazolu (silnego inhibitora CYP3A), a także inhibitora P-gp, powodowało zwiększenie wartości C_{max} ripretynibu o 36%, a wartości $AUC_{0-\infty}$ ripretynibu o 99%. Wartość C_{max} DP-5439 nie uległa zmianie; wartość $AUC_{0-\infty}$ wzrosła o 99%. Należy zachować ostrożność stosując silne inhibitory CYP3A/P-gp (np. ketokonazol, erytromycynę, klarytromycynę, itrakonazol, rytonawir, pozakonazol i worykonazol) i należy monitorować stan pacjentów. Nie zaleca się spożywania soku grejpfrutowego.

Wpływ induktorów CYP3A

Jednoczesne podawanie produktu Qinlock z silnym induktorem CYP3A, ryfampicyną, powodowało zmniejszenie wartości C_{max} ripretynibu o 18% i wartości $AUC_{0-\infty}$ ripretynibu o 61% oraz zmniejszenie wartości $AUC_{0-\infty}$ DP-5439 o 57% i zwiększenie wartości C_{max} DP-5439 o 37%.

W związku z tym należy unikać jednoczesnego stosowania produktu Qinlock z silnymi induktorami CYP3A (np. karbamazepiną, fenytoiną, ryfampicyną, fenobarbitem i zielem dziurawca zwyczajnego) oraz umiarkowanymi induktorami CYP3A (np. efawirenzem i etrawiryną). Jeżeli konieczne jest jednoczesne stosowanie silnego lub umiarkowanego induktora CYP3A, można zwiększyć częstość dawkowania produktu Qinlock w okresie jednoczesnego stosowania. W przypadku silnych induktorów dawkę można zwiększyć z 150 mg raz na dobę do 150 mg dwa razy na dobę. W przypadku pacjentów przyjmujących produkt Qinlock dwa razy na dobę, jeśli pacjent pominie dawkę w ciągu 4 godzin od zwykłej pory jej przyjmowania należy go poinstruować, aby przyjął pominiętą dawkę możliwie najszybciej, a następnie przyjął kolejną dawkę o zwykle wyznaczonej porze. Jeśli pacjent pominie dawkę po upływie ponad 4 godzin od zwykłej pory jej przyjmowania należy go poinstruować, aby zrezygnował z pominiętej dawki i po prostu wznowił zwykły schemat dawkowania. Należy monitorować odpowiedź kliniczną i tolerancję leczenia.

Wpływ środków hamujących wydzielanie kwasu solnego w żołądku

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic ekspozycji na ripretynib i DP-5439 w osoczu w przypadku jednoczesnego podawania produktu Qinlock z pantoprazolem (inhibitorem pompy protonowej).

Systemy transporterów leków

Na podstawie danych z badań *in vitro* ustalono, że należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktów leczniczych będących inhibitorami BCRP (np. cyklosporyny A, eltrombopagu) w skojarzeniu z produktem Qinlock ze względu na możliwość zwiększenia stężenia ripretynibu lub DP-5439 w osoczu.

Wpływ ripretynibu na inne produkty lecznicze

Selektywne substraty izoform CYP

Wyniki badań *in vitro* wskazują na to, że ripretynib może hamować aktywność CYP2C8. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu Qinlock w skojarzeniu z substratami CYP2C8 (np. repaglinidem, paklitakselem), ponieważ jednoczesne stosowanie może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na substraty CYP2C8.

Nie jest znany efekt końcowy zahamowania CYP3A4 w jelicie i ogólnoustrojowej indukcji CYP3A4 w warunkach in vivo. Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku jednoczesnego podawania ripretynibu z wrażliwymi substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. cyklosporyną, takrolimusem) lub metabolizowanymi w głównej mierze w jelicie (np. midazolamem). W warunkach in vitro ripretynib i DP-5439 indukowały CYP2B6. Jednoczesne podawanie ripretynibu z substratami CYP2B6 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. efawirenzem) może prowadzić do utraty ich skuteczności.

Ripretynib i DP-5439 zmniejszały aktywność CYP1A2 w warunkach in vitro. Jednoczesne podawanie ripretynibu z substratami CYP1A2 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. tyzanidyną) może prowadzić do zwiększenia ich stężeń i zalecane jest monitorowanie.

Nie wiadomo, czy ripretynib może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych o działaniu ogólnoustrojowym, dlatego kobiety przyjmujące hormonalne środki antykoncepcyjne o działaniu ogólnoustrojowym powinny dodatkowo stosować metodę barierową.

Systemy transporterów leków

Badania in vitro wskazują na to, że ripretynib jest inhibitorem P-gp i BCRP. DP-5439 jest substratem dla P-gp i BCRP. DP-5439 jest inhibitorem BCRP oraz białka ekstruzji wielolekowej i toksyn MATE 1 (MATE-1).

Należy zachować ostrożność, stosując produkty lecznicze będące substratami P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym (np. digoksynę, eteksylan dabigatranu) w skojarzeniu z produktem Qinlock ze względu na prawdopodobieństwo wzrostu stężenia tych substratów w osoczu.

Produkt Qinlock należy stosować ostrożnie w skojarzeniu z substratami BCRP (np. rozuwastatyną, sulfasalazyną i irynotekaniem) oraz substratami MATE-1 (np. metforminą), ponieważ jednoczesne podawanie produktu Qinlock z substratami BCRP i MATE-1 może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na te substraty. Nie przeprowadzono badań klinicznych z substratami BCRP lub MATE-1

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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 reprodukcję. Produktu Qinlock nie stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania ripretynibu.

Karmienie piersią

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.

Płodność

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.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Qinlock nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów zgłaszano występowanie zmęczenia po podaniu produktu Qinlock. Jeśli u pacjenta wystąpi zmęczenie, może to mieć wpływ na jego zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (tj. krospowidon (E1202), hypromelozy octano – bursztynianu, laktozę jednowodną, magnezu stearynian (E470b), celulozę mikrokryształiczną (E460), krzemionkę uwodnioną koloidalną (E551)).

Przedawkowanie

Nie ma znanej swoistej odtrutki w przypadku przedawkowania produktu Qinlock.

W przypadku podejrzenia przedawkowania należy natychmiast przerwać podawanie produktu Qinlock, lekarz powinien rozpocząć najlepsze leczenie objawowe, a stan kliniczny pacjenta należy obserwować do czasu uzyskania stabilizacji.

Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W randomizowanym (2:1) badaniu fazy III prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo (INVICTUS) 129 uczestników z rozpoznaniem zaawansowanego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), u których wcześniejsze leczenie z zastosowaniem co najmniej 3 zatwierdzonych linii leczenia zakończyło się niepowodzeniem, przydzielono drogą randomizacji do grupy otrzymującej produkt Qinlock (n=85) lub do grupy otrzymującej placebo (n=44). Do badania fazy I DCC-2618-01-001 włączono ogółem 277 pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi, a 218 pacjentów leczono dawką produktu Qinlock zalecaną do stosowania w fazie II wynoszącą 150 mg raz na dobę.

Mediana czasu trwania leczenia produktem Qinlock w okresie z podwójnie ślepej próbą badania INVICTUS wynosiła 5,49 miesiąca.

Działaniami niepożądanymi najczęściej obserwowanymi ($\geq 25\%$) u pacjentów leczonych produktem Qinlock w zbiorczej populacji wyodrębnionej do analizy bezpieczeństwa (n=392) były: zmęczenie (51,0%), łysienie (50,8%), nudności (39,8%), bóle mięśni (37,8%), zaparcia (37,2%), biegunka (32,7%), PPES (29,8%), zmniejszenie masy ciała (26,5%) i wymioty (25,8%).

Działania niepożądane (od ≥ 10 do $< 25\%$) obserwowane u pacjentów leczonych produktem Qinlock w zbiorczej populacji wyodrębnionej do analizy bezpieczeństwa (n=392) obejmowały: wzrost stężenia lipazy (23,7%), skurcze mięśni (23,7%), bóle stawów (21,2%), ból głowy (20,7%), duszność (20,2%), nadciśnienie (19,4%), suchość skóry (17,6%), ból kręgosłupa (15,6%), kaszel (15,6%), wzrost stężenia bilirubiny we krwi (14,0%), obrzęk obwodowy (13,8%), hipofosfatemię (12,2%), ból kończyny (12,0%), świąd (11,0%) i rogowacenie łojotokowe (11,0%).

Działania niepożądane stopnia 3/4 ($\geq 2\%$) obserwowane u pacjentów leczonych produktem Qinlock w zbiorczej populacji wyodrębnionej do analizy bezpieczeństwa (n=392) obejmowały: wzrost stężenia lipazy (14,8%), niedokrwistość (14,0%), ból brzucha (8,2%), nadciśnienie (6,9%), zmęczenie (4,1%), hipofosfatemię (4,1%), wymioty (2,6%), duszność (2,0%), biegunkę (2,0%) i wzrost stężenia bilirubiny we krwi (2,0%). Ciężkie działania niepożądane ($\geq 1\%$) obserwowane u pacjentów leczonych produktem Qinlock to niedokrwistość (3,8%), duszność (2,3%), wymioty (2,0%), nudności (1,8%), zmęczenie (1,5%), wzrost stężenia bilirubiny we krwi (1,3%), zaparcia (1,0%) oraz osłabienie mięśni (1,0%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Qinlock opiera się na skumulowanych danych pochodzących od 392 pacjentów (zbiorcza populacja wyodrębniona do analizy bezpieczeństwa), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu Qinlock. Przeprowadzono dwa badania kliniczne z zastosowaniem produktu Qinlock u dorosłych pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi, które stanowią główną podstawę ogólnej oceny bezpieczeństwa leczenia: kluczowe badanie fazy III z udziałem dorosłych pacjentów z GIST, badanie DCC-2618-03-001 (INVICTUS) oraz pierwsze badanie z udziałem ludzi prowadzone metodą otwartej próby, w którym wzięli udział dorośli pacjenci z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi (badanie DCC-2618-01-001).

Okres badania INVICTUS z podwójnie ślepej próbą stanowił główną podstawę do określenia działań niepożądanych. Za niepożądane działania leku uznano zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia występujące z częstością co najmniej o 5% wyższą w grupie stosującej produkt Qinlock w porównaniu z grupą otrzymującą placebo oraz występujące w liczbie co najmniej 1,5-krotnie większej w grupie stosującej produkt Qinlock w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w badaniu INVICTUS. Pojawiające się w trakcie leczenia zdarzenia niepożądane zidentyfikowane w badaniu INVICTUS oceniano również w całej zbiorczej populacji wyodrębnionej do analizy bezpieczeństwa (n=392). Według oceny sponsora zdarzenia te uznano za niepożądane działania leku. Zostały one podzielone na grupy zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, a do opisanego

określonej reakcji oraz jej synonimów oraz stanów powiązanych użyto najwłaściwszego terminu ze słownika MedDRA.

Nasilenie działań niepożądanych leku oceniono na podstawie Kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), zgodnie z którymi stopień 1 = łagodne, stopień 2 = umiarkowane, stopień 3 = ciężkie, stopień 4 = stanowiące zagrożenie życia i stopień 5 = zgon.

Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) i przedstawiono w poniższej tabeli. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 33. Działania niepożądane zidentyfikowane w przypadku produktu leczniczego Qinlock [ChPL Qinlock]

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rogowacenie łojotokowe	Bardzo często
	Znamię melanocytowe, brodawczak skóry, rak płaskonabłonkowy skóry ^a , włóknisty mięsak histiocytarny	Często
	Czerniak złośliwy	Niezbyt często
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipofosfatemia	Bardzo często
Zaburzenia psychiczne	Depresja	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Obwodowa neuropatia czuciowa	Często
Zaburzenia serca	Niewydolność serca ^b , tachykardia	Często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze ^c	Bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, kaszel	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, zaparcia, biegunka, wymioty	Bardzo często
	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, ból w nadbrzuszu	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie, PPES, suchość skóry, świąd	Bardzo często
	Hiperkeratoza, wysypka grudkowo-plamista, uogólniony świąd, trądzikopodobne zapalenie skóry	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni, skurcze mięśni, ból stawów, ból kręgosłupa, ból kończyny	Bardzo często
	Oslabienie mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe klatki piersiowej	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, obrzęk obwodowy	Bardzo często
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała, wzrost aktywności lipazy, wzrost stężenia bilirubiny we krwi	Bardzo często
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Często

a) Płaskonabłonkowy rak skóry (płaskonabłonkowy rak skóry, rogowiak kolczystokomórkowy, rak płaskonabłonkowy głowy i szyi).

b) Niewydolność serca (niewydolność serca, ostra lewokomorowa niewydolność serca, ostra niewydolność serca, zaburzenia czynności rozkurczowej serca).

c) Nadciśnienie tętnicze (nadciśnienie, wzrost ciśnienia krwi).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (PPES)

W okresie badania INVICTUS z podwójnie ślepą próbą PPES zgłoszono u 19 z 85 (22,4%) pacjentów w grupie stosującej produkt Qinlock i u żadnego pacjenta w grupie otrzymującej placebo. Wystąpienie PPES doprowadziło do zaprzestania dawkowania u 1,2% pacjentów, przerwania dawkowania u 3,5% pacjentów oraz zmniejszenia

dawki u 2,4% pacjentów. Wszystkie zdarzenia miały nasilenie łagodne lub umiarkowane (58% stopnia 1 i 42% stopnia 2).

W zbiorczej populacji wyodrębnionej do analizy bezpieczeństwa PPES wystąpił u 29,8% spośród 392 pacjentów, w tym działania niepożądane stopnia 3 u 0,5%. Mediana czasu do wystąpienia oraz czasu trwania pierwszego zdarzenia wynosiła odpowiednio 8,1 tygodnia (zakres: 0,3 tygodnia do 112,1 tygodnia) i 24,3 tygodnia (zakres: 0,9 tygodnia do 191,7 tygodnia).

Nadciśnienie tętnicze

W okresie badania INVICTUS z podwójnie ślełą próbą częstość występowania nadciśnienia tętniczego (wszystkie zdarzenia, niezależnie od przyczynowości) była większa u pacjentów leczonych produktem Qinlock (15,3%) w porównaniu z częstością 4,7% u pacjentów otrzymujących placebo.

W zbiorczej populacji wyodrębnionej do analizy bezpieczeństwa nadciśnienie tętnicze wystąpiło u 19,4% spośród 392 pacjentów, w tym działania niepożądane stopnia 3 u 6,9%.

Niewydolność serca

W okresie badania INVICTUS z podwójnie ślełą próbą niewydolność serca (wszystkie zdarzenia, niezależnie od przyczynowości) wystąpiła u 1,2% spośród 85 pacjentów otrzymujących produkt Qinlock. Wystąpienie niewydolności serca doprowadziło do zaprzestania dawkowania u 1,2% spośród 85 pacjentów otrzymujących produkt Qinlock.

W zbiorczej populacji wyodrębnionej do analizy bezpieczeństwa niewydolność serca wystąpiła u 1,5% spośród 392 pacjentów, w tym działania niepożądane stopnia 3 u 1,0%.

W zbiorczej populacji wyodrębnionej do analizy bezpieczeństwa stosowania, u 299 spośród 392 pacjentów wykonano badanie echokardiograficzne w punkcie wyjścia i co najmniej jedno badanie po punkcie wyjścia. Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca stopnia 3 wystąpiło u 4,0% spośród 299 pacjentów.

Nowotwory złośliwe skóry

W okresie badania INVICTUS z podwójnie ślełą próbą CuSCC (wszystkie zdarzenia, niezależnie od przyczynowości) zgłoszono u 5,9% spośród 85 pacjentów otrzymujących produkt Qinlock. Raka płaskonabłonkowego skóry (CuSCC) nie zgłoszono u pacjentów otrzymujących placebo.

W zbiorczej populacji wyodrębnionej do analizy bezpieczeństwa CuSCC wystąpił u 8,7% spośród 392 pacjentów, w tym działania niepożądane stopnia 3 u 0,5%.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa leku Qinlock przejrano strony internetowe:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

W obowiązującym planie zarządzania ryzykiem (RMP, ang. risk management plan) umieszczonym na stronie EMA odnaleziono wykaz istotnych oraz potencjalnych zagrożeń i brakujących informacji. W powyższym dokumencie jako ważne zidentyfikowane ryzyko związane z ripirety nibem wskazano zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, nadciśnienie oraz niewydolność serca. Do ważnego potencjalnego ryzyka zalicza się toksyczność zarodkowo-płodową oraz fototoksyczność. W dokumencie wskazano także na brakujące informacje dotyczące ograniczonych danych na temat stosowania ripirety nibu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.⁵

Ponadto na stronie EMA umieszczono informację o dodatkowym monitorowaniu (symbol odwróconego czarnego trójkąta).

Na stronie URPL oraz FDA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla leku Qinlock (ripirety nib).

⁵ https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/qinlock-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf [dostęp: 22.01.2025 r.]

VigiBase

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase⁶, która jest centralną bazą danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zawierającą informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków. Należy podkreślić, iż dane zawarte w tej bazie opierają się na zgłoszonych podejrzewanych działaniach niepożądanych, co nie powinno być traktowane jako systematyczny rejestr ADR, które wystąpiły lub mogą wystąpić. Dodatkowo, należy zauważyć, że zgłaszane podejrzewane działania niepożądane leków dotyczą ogólnie leku, nie precyzując, które dot. określonego wskazania i różnych schematów leczenia. Całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu leku Qinlock od czasu wprowadzenia leku na rynek to 3 552.

Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (w tym zmęczenie – 460, progresja choroby – 363, zgon – 259); urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (w tym podanie dodatkowej dawki – 332, dawka niedostateczna – 271, problem pominięcia dawki produktu – 165); zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (w tym łysienie – 424, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej – 155, sucha skóra – 148) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (w tym nudności – 233, biegunka – 195, zaparcia – 191).

ADRReports

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ripiretynib odnalezione w europejskiej bazie danych EudraVigilance prowadzonej przez EMA.

Tabela 34. Działania niepożądane na podstawie danych EudraVigilance

Działanie niepożądane	Liczba przypadków
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	330
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	164
Zaburzenia żołądka i jelit	134
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	120
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	115
Uwarunkowania społeczne	110
Badania diagnostyczne	84
Zaburzenia układu nerwowego	70
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	63
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	51
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	46
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	36
Zaburzenia naczyń	34
Zaburzenia serca	32
Zaburzenia psychiczne	27
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	22
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	18
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	18
Kwestie związane z produktem	5
Uwarunkowania społeczne	5
Zaburzenia w obrębie oka	5
Zaburzenia ucha i błędnika	3
Zaburzenia układu immunologicznego	2
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2
Zaburzenia endokrynologiczne	1
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	0
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0

Z danych na dzień 22.01.2025⁷ r. wśród chorych stosujących ripiretynib (bez rozróżnienia na wskazanie) najczęstsze podejrzewane działania niepożądane wiązały się z zaburzeniami ogólnymi i stanami w miejscu podania – 330; urazami, zatruciami i powikłaniami po zabiegach – 164 oraz zaburzeniami żołądka i jelit – 134.

⁶ <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 22.01.2025 r.]

⁷ Number of Individual Cases By Reaction Groups. By Age Group. Number of individual cases identified in EudraVigilance for QINLOCK (up to 19/01/2025) <https://www.adrreports.eu/en/search.html#> [dostęp: 22.01.2025 r.]

4.4. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Qinlock (ripretynib, RIP), w postaci tabletek, w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST).

Odnalezione w toku prac nad AWA wytyczne kliniczne są spójne i wskazują ripretynib jako preferowaną opcję terapeutyczną u pacjentów wykazujących progresję po zastosowaniu trzech TKIs, w tym imatynibu. Zgodnie z wytycznymi w trzeciej linii leczenia zalecany jest regorafenib, a nie finansowany w Polsce w tej linii leczenia sorafenib.

Analizę kliniczną oparto głównie o wyniki badania RCT INVICTUS, mającego na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia RIP+BSC względem PLC+BSC, u pacjentów z zaawansowanym nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego. Ponadto do analizy Wnioskodawcy włączono jednoramienne badanie I fazy z etapem zwiększania dawki Janku 2020a, 2 badania dotyczące skuteczności praktycznej UK RWE (Lim 2024) i Zhang 2023 oraz 6 przeglądów systematycznych tj. Chen 2024, Hu 2023, van de Wal 2022, Xiao 2022, Xiong 2022, Zhang 2021. W ramach wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli dodatkową publikację Brinch 2022 będącą przeglądem systematycznym dotyczącym leczenia onkologicznego pacjentów z GIST, spełniającą kryteria włączenia do analizy klinicznej.

Przeżycie wolne od progresji choroby

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Ocena według BICR - pierwszorzędowy punkt końcowy

Mediana PFS oceniana wg BICR wyniosła 6,3 miesiąca w grupie badanej oraz 1,0 miesiąca w grupie kontrolnej. Ryzyko progresji choroby lub zgonu oceniane przez zaślepioną, niezależną centralną komisję (BICR) w populacji ogółem było o 85% niższe w grupie chorych leczonych RIP+BSC względem grupy kontrolnej [HR=0,15 (95% CI: 0,09; 0,25), p<0,0001]. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść RIP. Zbliżone wyniki wykazano również w przypadku danych dla dłuższego okresu obserwacji.

Ocena według badacza – dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy

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

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby

Dla daty odcięcia danych 31.05.2019 r. prawdopodobieństwo 6-miesięcznego PFS w populacji ogólnej wynosiło 51% w grupie badanej oraz 3,2% w grupie kontrolnej. Według danych przedstawionych w dokumencie EMA EPAR 2021, prawdopodobieństwo rocznego PFS i 104 tyg. PFS w populacji ogólnej wynosiło odpowiednio około 22% i 7% w grupie RIP i było ono niemożliwe do określenia w grupie kontrolnej.

Czas do progresji choroby na podstawie niezależnego przeglądu radiologicznego

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

Odpowiedź na leczenie

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

W badaniu INVICTUS, dla daty odcięcia danych 31.05.2019 r. ORR stanowiący kluczowy drugorzędowy punkt końcowy, raportowano częściej w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną, odpowiednio 9,4% vs 0%. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie [OR=4,98 (95% CI: 1,11; 22,39), p=0,0504]. W przypadku dłuższego okresu obserwacji (DCO: 10.08.2020 r.), ORR odnotowano u 11,8% chorych stosujących RIP i nie odnotowano u żadnego chorego w grupie kontrolnej.

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

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

Przeżycie całkowite

Czas przeżycia całkowitego

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

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

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

Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego

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

Ocena jakości życia

Wynik EORTC-QLQ-C30

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

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

Wynik EQ-VAS

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

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

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

Czas do definitywnego pogorszenia

W badaniu INVICTUS raportowano również czas do definitywnego pogorszenia (TUDD). Definitywne pogorszenie (DD) zdefiniowano jako klinicznie istotną redukcję wyniku raportowanego przez chorego, która nie ulegała poprawie. Wynik raportowany przez chorego oceniano na podstawie skali EQ-VAS oraz pytań z kwestionariusza EORTC-QLQ-C30. Czas do definitywnego pogorszenia analizowano dla VAS indywidualnie i dla dwóch miar: funkcjonowania fizycznego i w rolach społecznych oraz zdrowia i jakości życia. W przypadku jednej miary, DD musiało wystąpić w obu składowych.

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

Bezpieczeństwo

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

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

Profil bezpieczeństwa ogółem

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

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

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

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

Ograniczenia

Wśród różnic w wyjściowej charakterystyce między ramionami badania INVICTUS większy odsetek pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) zakwalifikowano do grupy PLC+BSC (50%) w porównaniu z grupą badanej interwencji RIP+BSC (33%). W grupie przyjmującej PLC+BSC 22,7% (n=10) stanowili pacjenci w bardzo podeszłym wieku (≥ 75 lat) w porównaniu do 9,4% (n=8) w grupie leczonej RIP+BSC. Ponadto większość pacjentów włączonych do badania posiadało wynik 1. lub 2. w skali ECOG tj. 56,5% (n=48) w ramieniu RIP+BSC oraz 61,4% (n=27) w ramieniu PLC+BSC.

W ramach badania INVICTUS w momencie wystąpienia progresji choroby pacjenci w ramieniu RIP+BSC mogli kontynuować przyjmowanie RIP lub zwiększyć przyjmowaną dawkę RIP do 150 mg dwa razy na dobę. Powyższy schemat dawkowania (150 mg dwa razy na dobę) jest niezgodny z treścią ChPL Qinlock i zapisami uzgodnionego Programu Lekowego. Pacjenci z grupy placebo również mogli otrzymywać RIP po stwierdzeniu progresji choroby. Powyższe może wpływać na ocenę efektu dla oceny przeżycia całkowitego.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu Wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Qinlock w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal stromal tumor*, GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem.

Technika analityczna

Wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis*, CUA).

Porównywane interwencje

W analizie porównano lek Qinlock dodany do najlepszego leczenia wspomagającego (ang. *best supportive care*, BSC) ze stosowaniem samego BSC.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Horyzont czasowy

Wnioskodawca przeprowadził analizę w horyzoncie dożywotnim. W związku z przyjętym w analizie początkowym wiekiem chorego, w analizie podstawowej uwzględniono 40-letni horyzont czasowy.

Model

Analiza opiera się na dostarczonej przez Wnioskodawcę, dostosowanym do warunków polskich modelu przeżycia podzielonego, wykonanym w programie Microsoft Excel. Model umożliwia przeprowadzenie CUA, deterministycznej analizy wrażliwości i probabilistycznej analizy wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA).

Model oparty jest na zmiennym (zależnym od czasu) prawdopodobieństwie przejść pomiędzy stanami.

Miarą efektu zdrowotnego w modelu są lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality-adjusted life years*, QALY).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Dane demograficzne

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

Prawdopodobieństwa przejść między stanami

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Użyteczności stanów zdrowia

W modelu uwzględniono obniżenia jakości życia związane z występowaniem u pacjentów działań niepożądanych oraz obniżenia jakości życia związanej z wiekiem.

Tabela 37. Przyjęte obniżenia użyteczności związane z występowaniem działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Obniżenie użyteczności	Źródło
Anemia	0,085	Harrow 2011 (przeskalowano do EQ-5D zgodnie z Hoyle 2013)
Ból brzucha	0,069 (przyjęto wartość obniżenia jak dla bólu w klatce piersiowej)	Doyle 2008
Nadciśnienie	0,069	

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono koszty bezpośrednie medyczne:

- koszty leków (technologii wnioskowanej i BSC),
- koszty zależne od stanu zdrowia (koszt kwalifikacji do leczenia oraz monitorowania w trakcie terapii),
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia paliatywnego,
- koszty opieki terminalnej.

Leki wchodzące w skład BSC oraz odsetki pacjentów, którzy je stosują, zostały przyjęte na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych. Koszty leków stosowanych w ramach BSC oszacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2025 r. oraz opublikowanego przez NFZ Komunikatu o refundacji aptecznej za I.2024-II.2024, a dawkowanie przyjęto na podstawie ChPL. W analizie przyjęto zerowe koszty podawania i przepisywania leków.

Koszt kwalifikacji do programu lekowego (ramię Qinlock) przyjęto na podstawie Zarządzenia nr 69/2023/DGL, 49/2024/DGL Prezesa NFZ oraz Informatora o umowach NFZ. Dla ramienia BSC koszt rozpoczęcia leczenia oszacowano na podstawie informacji o częstotliwości i zakresie świadczeń z publikacji NICE TA488 i danych nt. kosztu poszczególnych świadczeń zaczerpniętych z Zarządzenia nr 120/2024/DSOZ, 37/2024/DSOZ oraz 6/2025/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenia Nr 132/2024/DSOZ Prezesa NFZ oraz z Informatora o umowach NFZ.

Koszty monitorowania pacjenta w trakcie leczenia Qinlock przyjęto w analizie zgodnie z kosztami dla zakończonego w maju 2023 r. programu lekowego B.3. Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48), wg Zarządzenia nr 69/2023/DGL Prezesa NFZ. Koszty monitorowania dla pozostałych stanów zdrowia (PF i PD w ramieniu BSC oraz PD w ramieniu Qinlock) przyjęto na podstawie danych z ww. badania ankietowego, Zarządzenia nr 120/2024/DSOZ, 37/2024/DSOZ oraz 6/2025/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenia Nr 132/2024/DSOZ Prezesa NFZ oraz Informatora o umowach NFZ.

Koszt leczenia paliatywnego (uwzględniono paliatywną resekcję chirurgiczną i paliatywną radioterapię) wyznaczono na podstawie danych z badania ankietowego, [REDACTED].

Koszt opieki terminalnej wyznaczono na podstawie danych z badania ankietowego, Zarządzenia nr 54/2024/DSOZ Prezesa NFZ oraz Informatora o umowach NFZ.

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych dla obydwu ramion terapii oszacowano na podstawie [REDACTED]. Uwzględniono działania niepożądane występujące w badaniu INVICTUS w stopniu 3. i 4. u co najmniej 5% chorych, [REDACTED].

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową zgodnie z Wytocznymi AOTMiT: 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 38. Wyniki analizy użyteczności kosztów – perspektywa NFZ i perspektywa wspólna (z RSS i bez RSS)

Kategoria wyników	Perspektywa NFZ z RSS (bez RSS)		Perspektywa wspólna z RSS (bez RSS)	
	Qinlock	BSC	Qinlock	BSC
Wyniki zdrowotne				
Całkowita wartość QALY	1,97	0,25	1,97	0,25
Inkrementalna wartość QALY	1,72		1,72	
Koszty różniące [PLN]				
Koszt całkowity	(861 482)	34 345	(863 132)	34 560
Koszt inkrementalny	(827 137)		(828 572)	
Wyniki analizy				
ICUR [PLN/QALY]	(480 783)		(481 617)	

Zgodnie z wynikami CUA Wnioskodawcy, efekt zdrowotny w ramieniu Qinlock wynosi 1,97 QALY, a w ramieniu BSC – 0,25 QALY.

Z perspektywy NFZ koszt całkowity wynosi w ramieniu Qinlock przy uwzględnieniu RSS (861 482 PLN bez uwzględnienia RSS), a w ramieniu BSC – 34 345 PLN. Współczynnik ICUR z perspektywy NFZ wynosi z uwzględnieniem RSS (480 783 PLN/QALY bez uwzględnienia RSS).

Z perspektywy wspólnej koszt całkowity w ramieniu Qinlock wynosi z RSS (863 132 PLN bez RSS), a w ramieniu BSC wynosi on 34 560 PLN. Współczynnik ICUR z perspektywy wspólnej wynosi z RSS (481 617 PLN/QALY bez uwzględnienia RSS).

Niezależnie od przyjętej perspektywy i uwzględnienia RSS, technologia wnioskowana w porównaniu z komparatorem jest i skuteczniejsza.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca przedstawił oszacowania progowych cen zbytu netto leku Qinlock, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji⁸ dla analizy podstawowej i dla testowanych scenariuszy analizy wrażliwości. Wyniki dla analizy podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Progowe ceny zbytu netto dla analizy podstawowej – perspektywa NFZ i perspektywa wspólna (z RSS i bez RSS)

Wyniki dla analizy podstawowej	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
Cena progowa [PLN]		31 271,25		31 128,45

Oszacowane wartości progowe są od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości Qinlock nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (tj. BSC), w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

⁸ 217 641 PLN/QALY

5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

W jednokierunkowej analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy testowano wpływ na wyniki analizy zmiany następujących parametrów:

- stopy dyskontowej dla kosztów i wyników zdrowotnych (min. 0%, max. 5%),
- horyzontu czasowego (10, 20 i 30 lat),

- kosztu kwalifikacji do leczenia w ramieniu Qinlock (0,00 PLN),
- kosztu hospitalizacji wliczonego w koszt monitorowania w stanie PD (min. 4 926,62 PLN, max. 7 901,80 PLN).

Niezależnie od przyjętej perspektywy i uwzględnienia RSS, największy wpływ na wyniki analizy miały

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził także PSA, uwzględniając następujące parametry:

Szczegółowe wyniki dla perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – perspektywa NFZ, wariant z RSS

Na poniższych rycinach przedstawiono wyniki PSA Wnioskodawcy dla 1 000 symulacji.



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto dożywotni (40 lat) horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości i analizę scenariuszy oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy

W ramach AE Wnioskodawca wskazał następujące ograniczenia:

- „W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych dotyczących przeżycia oraz przeżycia wolnego od progresji wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy.”;
- „Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, odsetek mężczyzn) dla chorych na podstawie badania INVICTUS związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.”.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Wyniki zdrowotne

- Jak wskazano w piśmie ws. wymagań minimalnych:

W ramach uzupełnień wymagań minimalnych wskazano, że:

Warto zaznaczyć, iż nie przedstawiono dowodów z badania INVICTUS potwierdzających powyższe twierdzenia Wnioskodawcy.

- Ponadto, zgodnie z publikacją Blay 2020, również pacjenci w ramieniu BSC, którzy po wystąpieniu progresji choroby rozpoczęli stosowanie leku Qinlock, po ponownym stwierdzeniu progresji mieli możliwość stosowania dwukrotnie wyższej dawki leku, co mogło dodatkowo wpłynąć na wyniki OS w tym ramieniu. W analizie nie przedstawiono informacji, czy powyższa możliwość zmiany dawkowania została uwzględniona w przeprowadzonym dostosowaniu wyników OS w ramieniu BSC.

Koszty

- W związku z kryteriami wyłączenia z uzgodnionego programu lekowego, w analizie przyjęto zakończenie leczenia Qinlock w momencie wystąpienia progresji choroby, co w porównaniu z postępowaniem przyjętym w badaniu INVICTUS zmniejszyło koszty stosowania wnioskowanego leku i w połączeniu z opisanym powyżej nieprzeprowadzeniem dostosowania wyników OS w ramieniu Qinlock z powyższego badania prawdopodobnie poskutkowało uzyskaniem zaniżonego wyniku ICUR.

Inne

- W związku z uwzględnieniem w modelu jedynie zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w badaniu INVICTUS w 3.-4. stopniu nasilenia, w analizie pominięte zostały zdarzenia niepożądane o 1.-2. stopniu nasilenia, w przypadku których stwierdzono istotne statystycznie różnice w występowaniu pomiędzy grupami leczenia (były to: nudności, wymioty, biegunka, łysienie, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, bóle mięśnie, bóle stawów oraz zwiększone stężenie bilirubiny we krwi).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych ani w obliczeniach Wnioskodawcy. Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości i probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu nie zidentyfikowano błędów w formułach użytych w modelu.

W celu zapewnienia wiarygodności Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną oraz walidację konwergencji. Walidacji zewnętrznej nie przeprowadzono ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań oceniających skuteczność analizowanej interwencji. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

Walidację wewnętrzną przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu. Sprawdzone, czy podstawienie zerowych lub skrajnych wartości dla poszczególnych parametrów modelu przynosi oczekiwane skutki oraz czy odsetki pacjentów w rozpatrywanych stanach w obydwu ramionach leczenia sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu.

W ramach walidacji konwergencji wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, w wyniku którego zidentyfikowano 2 publikacje spełniające kryteria włączenia (Liao 2021, NICE TA881). Analiza Liao 2021 wskazywała na wyższą skuteczność i wyższe koszty stosowania leku Qinlock, co jest zbieżne z wynikami AE przedstawionej przez Wnioskodawcę. Wyniki analizy NICE TA881 zostały utajnione.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Qinlock w leczeniu dorosłych pacjentów z GIST, którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem.

W ramach przeprowadzonej CUA Wnioskodawca dokonał porównania leku Qinlock dodanego do BSC ze stosowaniem samego BSC w dożywotnym (40-letnim) horyzoncie czasowym.

Zgodnie z wynikami CUA Wnioskodawcy, efekt zdrowotny w ramieniu Qinlock wynosi 1,97 QALY, a w ramieniu BSC – 0,25 QALY. Z perspektywy NFZ koszt całkowity wynosi w ramieniu Qinlock przy uwzględnieniu RSS [redacted] (861 482 PLN bez uwzględnienia RSS), a w ramieniu BSC – 34 345 PLN. Współczynnik ICUR z perspektywy NFZ wynosi z uwzględnieniem RSS [redacted] (480 783 PLN/QALY bez uwzględnienia RSS) [redacted]. Z perspektywy wspólnej koszt całkowity w ramieniu Qinlock wynosi z RSS [redacted] (863 132 PLN bez RSS), a w ramieniu BSC wynosi on 34 560 PLN. Współczynnik ICUR z perspektywy wspólnej wynosi z RSS [redacted] (481 617 PLN/QALY bez uwzględnienia RSS). Niezależnie od przyjętej perspektywy i uwzględnienia RSS, technologia wnioskowana w porównaniu z komparatorem jest [redacted] i skuteczniejsza.

Oszacowana przez Wnioskodawcę progowa cena zbytu netto leku Qinlock z perspektywy NFZ wynosi z uwzględnieniem RSS [redacted]. Oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto niezależnie od przyjętej perspektywy i uwzględnienia RSS. W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości Qinlock nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (tj. BSC), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy ekonomicznej jest niepewność dotycząca wyników zdrowotnych w zakresie OS, związana z przyjętą w badaniu INVICTUS możliwością kontynuacji stosowania przez pacjentów leku Qinlock po wystąpieniu progresji choroby (niezgodność z kryteriami wyłączenia z uzgodnionego programu lekowego) oraz możliwością stosowania po wystąpieniu progresji choroby dwukrotnie wyższej dawki leku (dawkowanie niezgodne z ChPL). Z związku z czym istnieje ryzyko, iż wyniki zdrowotne w modelu zostały przeszacowane i tym samym określona wartość ICUR niedoszacowana.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem Wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Qinlock (ripretynib) w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego – NFZ) oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Horyzont czasowy

Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od 1 stycznia 2025 roku.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją

W analizie przyjęto, że w przypadku objęcia refundacją produkt leczniczy Qinlock będzie finansowany w ramach programu lekowego (PL).

Populacja

Wnioskodawca wskazuje, iż populację docelową zdefiniowano w oparciu o ChPL wnioskowanej technologii. Zgodnie z ChPL Qinlock, ripretynib zarejestrowany jest w leczeniu: dorosłych pacjentów z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem.

Scenariusze

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący obrazuje aktualny stan, w którym RIP nie jest refundowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. W scenariuszu tym, uwzględniono koszty stosowania przez chorych standardowego postępowania terapeutycznego.

Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym założono, że terapia RIP będzie finansowana ze środków publicznych w ramach uzgodnionego programu lekowego.

Warianty analizy

Wnioskodawca przedstawił następujące warianty AWB: podstawowy (najbardziej prawdopodobny), minimalny i maksymalny. Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa



Rozpowszechnienie terapii



Tabela 42. Rozpowszechnienie terapii – scenariusz istniejący i nowy

Terapia	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	Udziały na koniec 1. roku analizy	Udziały na koniec 2. roku analizy	Udziały na koniec 1. roku analizy	Udziały na koniec 2. roku analizy
RIP	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Najlepsze leczenie wspomagające	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszty

Koszty określono zgodnie z metodyką przyjętą w analizie ekonomicznej. Założenia i dane wejściowe dla kosztów uwzględnione w ramach analizy ekonomicznej opisane w rozdziale 5.1.2 dotyczą również analizy wpływu na budżet.

W analizie wpływu na budżet uwzględniono poniższe kategorie kosztów jednostkowych, które posłużyły Wnioskodawcy do kalkulacji rocznych wydatków w porównywanych scenariuszach:

- koszty leków (w tym koszty podania);
- koszty zależne od stanu zdrowia (zużycie zasobów);
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty leczenia paliatywnego;
- opieki terminalnej.

W analizie uwzględniono stopniowe równomierne włączanie pacjentów do programu.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z uwzględnieniem RSS – analiza podstawowa, p. NFZ

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Scenariusz istniejący [mln PLN]		
Koszt RIP		
Wydatki całkowite		
Scenariusz nowy [mln PLN]		
Koszt RIP		
Wydatki całkowite		
Wydatki inkrementalne [mln PLN]		
Koszt RIP		
Wydatki całkowite		

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia bez uwzględnienia RSS – analiza podstawowa, p. NFZ

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Scenariusz istniejący [mln PLN]		
Koszt RIP		
Wydatki całkowite	1,39	1,95
Scenariusz nowy [mln PLN]		
Koszt RIP		
Wydatki całkowite	15,79	32,89
Wydatki inkrementalne [mln PLN]		
Koszt RIP		
Wydatki całkowite	14,41	30,93

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w populacji wnioskowanej:

- będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości /14,41 mln PLN w I roku oraz /30,93 mln PLN w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej odpowiednio w wariantcie z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS.

Wyniki analizy wpływu na budżet z p. wspólnej są zbieżne z wynikami z p. NFZ, w związku z powyższym odstąpiono od ich przedstawienia.

Dodatkowo, poniżej przedstawiono wyniki AWB w wariantcie minimalnym i maksymalnym w zestawieniu z wariantem prawdopodobnym z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ – wariant minimalny i maksymalny

Wariant	z RSS / bez RSS	
	I rok	II rok
Koszty całkowite inkrementalne [mln PLN]*		
Prawdopodobny	█ / 14,41	█ / 30,93
Minimalny	█ / 12,35	█ / 25,22
Maksymalny	█ / 16,46	█ / 35,95
Koszty refundacji leku Qinlock [mln PLN]		
Prawdopodobny	█	█
Minimalny	█	█
Maksymalny	█	█

* Wyniki określono na podstawie modelu Wnioskodawcy

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 47. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Długość horyzontu czasowego obejmuje okres dwóch lat. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją. Zgodnie z wynikami badania INVICTUS i zapisami UPL długość terapii nie powinna przekraczać jednego roku.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Kategorie kosztowe zaczerpnięto z AE. Szczegóły znajdują się w rozdziale 5.1.2. Dane wejściowe do modelu niniejszej AWA.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	█
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	█

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono wariant minimalny i maksymalny analizy. AWB zawiera dodatkowo analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

Ograniczenia analizy wskazane przez Wnioskodawcę (wybrane):

- „Liczebność populacji docelowej oraz udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatora w poszczególnych scenariuszach analizy określono na podstawie wyników Badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych.”;

-

6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Liczebność populacji chorych wskazana we wniosku

Ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.3. „Liczebność populacji wnioskowanej”) wskazuje, że obecna liczba pacjentów w Polsce, którzy spełniają kryteria włączenia do UPL to: około 40% ze 100 chorych czyli około 40 pacjentów rocznie.

Zgodnie z danymi NFZ przedstawionymi w rozdz. 3.3. „Liczebność populacji wnioskowanej”, w 2024 roku sorafenibem leczonych było 79 pacjentów. Sorafenib jest finansowany w leczeniu dorosłych pacjentów z histologicznie potwierdzonym zaawansowanym/przerzutowym GIST z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia imatynibem oraz sunitynibem.

Dodatkowo określono, iż w 2024 roku wystawiono recepty na regorafenib (lek zarejestrowany jest w leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego GIST, u których doszło do progresji lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem) dla 3 pacjentów.

W ramach szacowania populacji pacjentów nie uwzględniono formalnie wszystkich kryteriów włączenia do uzgodnionego programu lekowego. Wnioskodawca zadeklarował, iż populację docelową zdefiniowano w oparciu o ChPL wnioskowanej technologii, co może prowadzić do nieznacznego przeszacowania populacji docelowej.

Uwagi dot. uwzględnionych w modelu kosztów oraz danych dot. przeżycia pacjentów stosujących RIP przedstawiono w rozdz. 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem poszczególnych wariantów z perspektywy płatnika publicznego w wariantcie RSS w ramach 2-letniego horyzontu czasowego wraz z opisem zmienności testowanych parametrów. W tabeli pogrubiono koszty mające największy wpływ na wynik AWB względem wariantu prawdopodobnego. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z uwzględnieniem RSS – analiza wrażliwości, p. NFZ

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Wynik inkrementalny (PLN) wariant prawdopodobny	
				I rok	II rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z powyższym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Qinlock (ripretynib) w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od 1 stycznia 2025 roku.

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w populacji wnioskowanej:

- będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości [REDACTED] / 14,41 mln PLN w I roku oraz [REDACTED] / 30,93 mln PLN w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej odpowiednio w wariantcie z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS.

Przedłożona analiza wpływu na budżet prawidłowo określa koszty wprowadzenia finansowania ripretynibu w omawianej populacji pacjentów (nie zidentyfikowano istotnych ograniczeń analizy).

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Qinlock (ripretynib) w leczeniu chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Europa - <https://www.eunetha.eu/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Niderlandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Szwecja - <https://www.tlv.se/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 10.01.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Qinlock, ripretynib.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne (HAS 2023, PBAC 2021a), rekomendację warunkowo pozytywną (CADTH 2022), dwie rekomendacje negatywne (NICE 2023, PBAC 2021) oraz ocenę korzyści przeprowadzoną przez IQWIG w 2022 r.

W pozytywnej rekomendacji francuskiej HAS z 2022 roku wskazano, że korzyść kliniczna ze stosowania ripretynibu jest znacząca we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym oraz lek zapewnia umiarkowaną dodaną wartość kliniczną (CAV III) w leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego GIST jako terapia czwartej linii.

Australijski PBAC pierwotnie wydał negatywną rekomendację, wskazując m.in., iż inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej (ICER) był bardzo wysoki i niepewny przy proponowanej cenie. Po ponownej ocenie wydano rekomendację pozytywną uwzględniając zrewidowane szacunki cenowe i finansowe w odpowiedzi na wcześniejsze zgłoszone obawy. PBAC uznał, że ICER ostatecznie jest akceptowalny w kontekście zaawansowanego GIST jako rzadkiego nowotworu z niezaspokojoną potrzebą skutecznego leczenia trzeciej linii (oceniana populacja: pacjenci z GIST, u których nastąpiła progresja lub którzy nie tolerują imatynibu i sunitynibu).

Kanadyjski CADTH wydał rekomendację warunkowo pozytywną wskazując na konieczność spełnienia dodatkowych warunków (dot. m.in. populacji, warunków terapii oraz ceny leku).

W rekomendacji negatywnej NICE decyzję uzasadniono, tym iż model ekonomiczny nie odzwierciedlał praktyki klinicznej dotyczącej tego, kiedy zmienić leczenie, gdy zaawansowany GIST się pogorszy. Oznacza to, że model nie był zgodny ze sposobem, w jaki ripretynib byłby stosowany w ramach NHS. Nie można było ustalić, czy ripretynib jest efektywny-kosztowo na podstawie dostępnych analiz.

Niemiecki IQWIG w 2022 r. wskazał na fakt, że ripretynib jest tzw. lekiem sierocym, czyli lekiem zatwierdzonym do leczenia rzadkiej choroby, tym samym dodatkowa korzyść medyczna leku sierociego jest uznawana za udowodnioną już w momencie rejestracji. GBA natomiast wskazał na statystycznie istotny i znaczący pozytywny efekt przy wysokiej wiarygodności danych w zakresie przeżycia całkowitego. W ramach chorobowości, jakości życia związanej ze zdrowiem i skutków ubocznych wskazuje się na istotną statystycznie przewagę ripretynibu względem BSC.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Qinlock (ripretynib)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
CADTH 2022	Komitet Ekspertów ds. Przeglądu PCODR CADTH (pERC) zaleca , aby ripretynib był refundowany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym GIST, którzy wcześniej byli leczeni imatynibem, sunitynibem i regorafenibem, wyłącznie w przypadku spełnienia dodatkowych warunków (wybrane):

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>Populacja</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dobry stan sprawności (ECOG: 0-2); • Pacjenci nie mogą mieć żadnego z następujących objawów: <ul style="list-style-type: none"> ○ aktywnych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego, ○ klinicznie istotnych chorób serca lub innych chorób współistniejących, ○ problemów żołądkowo-jelitowych uniemożliwiających przyjmowanie lub wchłanianie leków doustnych. <p>Kontynuowanie terapii</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie ripretynibem może być kontynuowane u pacjentów, którzy wykazują odpowiedź na leczenie na podstawie oceny klinicznej stanu sprawności, tolerancji i obrazowania. <ul style="list-style-type: none"> ○ Badania obrazowe należy wykonywać co 2 do 4 miesiące według uznania lekarza. <p>Kryteria przerwania terapii</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przerwanie leczenia będzie oparte na progresji klinicznej i radiologicznej, istotnych zdarzeniach niepożądanych potencjalnie związanych z ripretynibem, wpływie na jakość życia związanej ze zdrowiem oraz preferencjach pacjenta. <p>Lekarze mogą rozważyć leczenie ripretynibem po progresji, jeśli jest tolerowane, ponieważ nie ma innych opcji leczenia u tych pacjentów, a przerwanie leczenia może zaostrzyć progresję choroby i przyczynić się do pogorszenia objawów i HRQoL. Ograniczone dane z badania INVICTUS sugerują, że leczenie po progresji może przynieść pewne korzyści.</p> <p>Obniżenie ceny</p> <ul style="list-style-type: none"> • ICER dla ripretynibu wynosi 242 365 USD za QALY w porównaniu z najlepszą opieką wspomagającą. Aby ripretynib mógł osiągnąć ICER wynoszący 50 000 USD za QALY w porównaniu z BSC, wymagana byłaby obniżka ceny o co najmniej 83%. <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Jedno badanie fazy III, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo (INVICTUS; N = 129) wykazało, że leczenie ripretynibem przyniosło dodatkowe korzyści kliniczne w porównaniu z placebo u pacjentów z GIST, którzy wcześniej otrzymywali leczenie imatynibem, sunitynibem i regorafenibem. Badanie INVICTUS wykazało statystycznie istotną i klinicznie znaczącą poprawę przeżycia bez progresji (PFS) w przypadku ripretynibu w porównaniu z placebo (współczynnik ryzyka [HR] = 0,15; 95% przedział ufności [CI], 0,09 do 0,25; P < 0,0001). Ze względu na hierarchiczne testowanie statystyczne i ograniczenia wynikające z leczenia crossover i post-progression, nie można było formalnie ustalić korzyści w zakresie całkowitego przeżycia (OS) w porównaniu z placebo, ale wyniki sugerowały poprawę przeżycia. Jakość życia pacjentów związana ze zdrowiem (HRQoL) wydawała się stabilna w czasie w porównaniu z placebo, chociaż pERC nie było w stanie wyciągnąć ostatecznych wniosków z powodu ograniczeń dowodów, a mianowicie braku formalnych testów statystycznych, brakujących danych, dużej zmienności szacunków i niepewności co do właściwości pomiarowych. Zmiany objawów GIST nie były bezpośrednio oceniane w badaniu. Pacjenci i lekarze uznali, że profil bezpieczeństwa ripretynibu jest możliwy do opanowania i zgodny z profilem innych leków tej klasy.</p> <p>pERC zgodził się, że istnieje wyraźna niezaspokojona potrzeba skutecznego leczenia zaawansowanego GIST w warunkach czwartej linii ze względu na brak innych możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych. Pacjenci zidentyfikowali potrzebę zmniejszenia lub kontroli choroby, poprawy przeżywalności, zmniejszenia objawów nowotworu, poprawy HRQoL i uniknięcia szkodliwych skutków ubocznych. Biorąc pod uwagę całokształt dowodów, pERC stwierdził, że ripretynib spełnia niektóre z tych potrzeb, opóźniając postęp choroby, co skutkuje potencjalnie dłuższym przeżyciem, przy jednoczesnym zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa i oferowaniu wygodnej do zastosowania opcji terapeutycznej.</p>
IQWIG 2022	<p>Ripretynib to lek stosowany w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Ripretynib jest tzw. lekiem sierocym, czyli lekiem zatwierdzonym do leczenia rzadkiej choroby. Zgodnie z § 35a ust. 1 Kodeksu socjalnego (SGB) V dodatkowa korzyść medyczna leku sierociego jest uznawana za udowodnioną już w momencie rejestracji.</p> <p>Opracowanie IQWIG ogranicza się do oceny dokumentacji przedsiębiorstwa wyłącznie w odniesieniu do informacji o liczbie pacjentów populacji docelowej i kosztach leczenia dla ustawowych zakładów ubezpieczeń zdrowotnych.</p> <p>GBA⁹ wskazuje na statystycznie istotny i znaczący pozytywny efekt przy wysokiej wiarygodności danych w zakresie przeżycia całkowitego. W ramach chorobowości, jakości życia związanej ze zdrowiem i skutków ubocznych wskazuje się na istotną statystycznie przewagę ripretynibu względem BSC.</p>
PBAC 2021	<p>PBAC nie zalecił finansowania ripretynibu w leczeniu zaawansowanego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), u których nastąpiła progresja lub którzy nie tolerują imatynibu i sunitynibu. PBAC uznał, że twierdzenie o wyższej skuteczności w porównaniu z najlepszą opieką wspomagającą (BSC) było uzasadnione na podstawie poprawy przeżycia bez progresji (PFS), przy czym wielkość korzyści w przeżyciu całkowitym (OS) była niepewna, ale klinicznie istotna w kontekście przerzutowego lub nieoperacyjnego GIST będącego rzadkim nowotworem z niezaspokojoną potrzebą skutecznego leczenia trzeciej linii. Ponadto PBAC uznał, że przedstawione dowody wskazują, że ripretynib ma akceptowalny profil bezpieczeństwa. Jednak PBAC uznał, że inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej (ICER) był bardzo wysoki i niepewny przy proponowanej cenie. Ponadto PBAC uznał, że proponowana liczba pacjentów, którzy mają być leczeni ripretynibem, była prawdopodobnie przeszacowana.</p>
PBAC 2021a	<p>PBAC zalecił finansowanie ripretynibu do leczenia zaawansowanego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), u pacjentów u których nastąpiła progresja lub którzy nie tolerują imatynibu i sunitynibu. Ponowne złożenie wniosku zawierało zrewidowane szacunki cenowe i finansowe w odpowiedzi na wcześniejsze</p>

⁹ https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5469/2022-06-16_AM-RL-XII_Ripretinib_D-782_EN.pdf [dostęp: 14.01.2025 r.]

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>obawy zgłoszone przez PBAC. Ponadto ponowne złożenie wniosku obejmowało zaktualizowane dane dotyczące przeżycia z kluczowego badania klinicznego. PBAC uznał, że zrewidowany inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej (ICER) był wysoki, ale prawdopodobnie zawyżony z powodu niedoszacowania korzyści w zakresie przeżycia w wyniku wykorzystania mniej korzystnego wcześniejszego cięcia danych i przejścia grupy kontrolnej w celu otrzymania leczenia ripretynibem. PBAC uznał, że ICER jest akceptowalny w kontekście zaawansowanego GIST jako rzadkiego nowotworu z niezaspokojoną potrzebą skutecznego leczenia trzeciej linii. Ponadto PBAC uznał, że zrewidowane szacunki finansowe rozwiązują wcześniejsze obawy.</p>
NICE 2023	<p>Ripretynib nie jest zalecany, we wskazaniu zgodnym z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, do leczenia zaawansowanego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) u dorosłych po 3 lub więcej inhibitorach kinazy, w tym imatynibem.</p> <p>Niniejsze zalecenie nie ma wpływu na leczenie ripretynibem, które zostało rozpoczęte w ramach NHS przed opublikowaniem niniejszej rekomendacji. Osoby, które otrzymują leczenie niezgodne z niniejszym zaleceniem, mogą kontynuować je bez zmiany ustaleń dotyczących finansowania obowiązujących przed opublikowaniem niniejszych wytycznych, dopóki one i ich lekarz z NHS nie uznają za stosowne przerwania leczenia.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Obecne leczenie zaawansowanego GIST, po tym, jak pacjenci zastosowali inhibitory kinazy: imatynib, sunitynib i regorafenib, to najlepsza opieka wspomagająca.</p> <p>Dowody z badań klinicznych pokazują, że ripretynib wydłuża czas do progresji i wydłuża życie pacjentów w porównaniu z najlepszą opieką wspomagającą.</p> <p>Ripretynib spełnia kryteria NICE, aby można go było uznać za leczenie przedłużające życie pod koniec życia. Jednak model ekonomiczny nie odzwierciedla praktyki klinicznej dotyczącej tego, kiedy zmienić leczenie, gdy zaawansowany GIST się pogorszy. Oznacza to, że nie jest zgodny ze sposobem, w jaki ripretynib byłby stosowany w ramach NHS. Nie można ustalić, czy ripretynib jest efektywny-kosztowo na podstawie dostępnych analiz, więc nie jest rekomendowany.</p>
HAS 2022	<p>Pozytywna opinia w sprawie leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy wcześniej byli leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem.</p> <p><u>Korzyści kliniczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nieoperacyjne lub przerzutowe nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego to rzadkie i poważne nowotwory mezenchymalne, które zagrażają życiu. • Produkt leczniczy Qinlock (ripretynib) jest produktem leczniczym o działaniu leczniczym. • Stosunek skuteczność/działania niepożądane jest wysoki. • Na tym etapie choroby nie ma alternatywnych metod leczenia poza leczeniem wspomagającym. • Jest to terapia czwartej lub późniejszej linii. <p><u>Wpływ na zdrowie publiczne</u></p> <p>Biorąc pod uwagę:</p> <p>-powagę nieoperacyjnych lub przerzutowych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) oraz ich niską częstość występowania i zapadalność;</p> <p>-obecnie niezaspokojone potrzeby medyczne w przypadku niepowodzenia obecnie dostępnych TKI (imatynib, sunitynib i regorafenib);</p> <p>-dodatkową odpowiedź na zidentyfikowaną potrzebę, w szczególności ze względu na udowodniony dodatkowy wpływ na chorobowość (poprawa pod względem przeżycia bez progresji) i oczekiwany wpływ na śmiertelność w oparciu o wyniki badania INVICTUS, Qinlock (ripretynib) prawdopodobnie będzie miał dodatkowy wpływ na zdrowie publiczne.</p> <p>Biorąc pod uwagę wszystkie te elementy, Komitet uważa, że korzyść kliniczna Qinlock (ripretynib) jest znacząca we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym.</p> <p><u>Kliniczna wartość dodana:</u></p> <p>Biorąc pod uwagę:</p> <p>- wykazanie wyższości ripretynibu w dawce 150 mg/dobę w porównaniu z placebo pod względem przeżycia bez progresji (27,6 tygodnia (CI95% [20,0; 29,9]) z ripretynibem i 4,1 tygodnia (CI95% [4,0; 7,3]) z placebo, HR = 0,15; CI95% [0,09; 0,25]) w badaniu o dobrej jakości metodologicznej (kontrolowanym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym),</p> <p>- korzystny profil bezpieczeństwa ripretynibu, oraz</p> <p>- niezaspokojone potrzeby medyczne w leczeniu czwartej i późniejszej linii,</p> <p>Jednak biorąc pod uwagę:</p> <p>- brak formalnego wykazania wyższości pod względem przeżycia całkowitego i jakości życia ze względu na wczesne przerwanie sekwencji testowania hierarchicznego,</p> <p>Komitet ds. przejrzystości uważa, że Qinlock (ripretynib) zapewni umiarkowaną wartość dodaną kliniczną (CAV III) w leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego GIST jako terapia czwartej linii.</p> <p>Komitet ds. przejrzystości podkreśla wysiłki w zakresie rozwoju klinicznego wdrożone w celu oceny korzyści klinicznych w tej rzadkiej chorobie na tym etapie jej zaawansowania.</p>

Skróty: **CADTH** - Canadian Agency For Drugs And Technologies in Health; **G-BA** - Gemeinsamer Bundesausschuss; **HAS** – Haute Autorité de Santé; **IQWiG** - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; **NICE** - National Institute for Health and Care Excellence; **PBAC** - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspert kliniczny

Ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję wskazał, iż w ramach kryteriów kwalifikacji dodatkowo preferowane powinno być oznaczenie profilu mutacji KIT.PDGFRA w celu wykluczenia PDGFRA D842V.

Uwagi analityków Agencji

W ramach badań przy kwalifikacji oraz monitorowaniu leczenia warto dodać konieczność wykonania testu ciążowego dla kobiet w wieku rozrodczym, gdyż wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią, stanowi jedno z kryteriów włączenia do programu.

W ramach dyskusji warto wskazać, iż program lekowy definiuje progresję choroby ocenioną zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST 1.1, jako jedno z kryteriów wyłączenia z programu. Zgodnie z ChPL Qinlock leczenie produktem Qinlock należy kontynuować, dopóki obserwuje się korzyści z jego stosowania lub do czasu wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 50. Warunki finansowania wnioskowanej technologii (Qinlock, ripretinibum, tabletki, 50 mg, 90 szt.) ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	W pełni refundowany	■
Belgia	Nie	Nie dotyczy	■
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	■
Cypr	Nie	Nie dotyczy	■
Czechy	Nie	Nie dotyczy	■
Dania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Francja	Nie	Nie dotyczy	■
Grecja	Nie	Nie dotyczy	■
Hiszpania	Tak	W pełni refundowany	■
Holandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Islandia	Nie	Nie dotyczy	■
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Luksemburg	Nie	Nie dotyczy	■
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Niemcy	Tak	W pełni refundowany	■
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	■
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Włochy	Tak	W pełni refundowany	■

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita. Wg Komunikatu Prezesa Agencji: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [dostęp: 23.01.2025 r.].

Źródło: Wniosek refundacyjny Qinlock

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę produkt leczniczy **Qinlock, ripretinibum, tabletki, 50 mg, 90 szt.** jest refundowany w 4 wyżej wymienionych krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), w tym w żadnym z krajów (na 9 wskazanych) o zbliżonym PKB do Polski.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 19.11.2024 r., znak PLR.4500.1809.2024.22.DWI (data wpłynięcia do AOTMiT 19.11.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Qinlock, Ripretinibum, tabletki, 50 mg, 90 szt., GTIN: 03400930243640;

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C.15, C.16, C.17, C.18, C.20, C.48)”.

Problem zdrowotny

Guz podścieliskowy przewodu pokarmowego (GIST) jest najczęstszym nowotworem mezenchymalnym przewodu pokarmowego (GI), zwykle występującym u dorosłych w wieku powyżej 40 lat (średni wiek 63 lata), a tylko rzadko u dzieci, w różnych regionach przewodu pokarmowego, najczęściej w żołądku lub jelicie cienkim, ale rzadziej także w przełyku, wyrostku robaczkowym, odbytnicy i okrężnicy. Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego mogą przebiegać bezobjawowo lub z różnymi niespecyficznymi objawami, w zależności od lokalizacji i wielkości guza, takimi jak utrata apetytu, niedokrwistość, utrata masy ciała, zmęczenie, dyskomfort lub uczucie pełności w jamie brzusznej, nudności, wymioty, a także masa w jamie brzusznej, krew w stolcu i niedrożność jelit. GIST można również zaobserwować w zespołach rodzinnych, takich jak triada Carneya i nerwiakowłóknikowatość typu 1.

Epidemiologiczne zestawienia na temat GIST przewodu pokarmowego są publikowane rzadko. Z retrospektywnych badań populacyjnych w Szwecji wynika, że zachorowania na GIST (łącznie postaci o niskim ryzyku i agresywne) wynoszą 15–16 przypadków/rok/milion — w Polsce odpowiadałoby to ponad 600 nowym zachorowaniom rocznie. W Stanach Zjednoczonych liczbę uogólnionych/nieoperacyjnych GIST szacuje się na ponad 1 000 nowych zachorowań rocznie (3–4 przypadki na 1 milion mieszkańców) i, przyjmując wymieniony wskaźnik, w Polsce można się spodziewać 150–190 nowych przypadków zachorowań na zaawansowane GIST rocznie. Analiza Rejestru Klinicznego GIST wskazuje, że są to obecnie najczęściej rozpoznawane złośliwe nowotwory mezenchymalne przewodu pokarmowego. Większość chorych (75%) w momencie rozpoznania ma ukończony 50. rok życia (mediana: 55–65 lat), ale GIST mogą występować w każdym wieku. W około 90% pierwotnym umiejscowieniem GIST jest przewód pokarmowy, znacznie rzadziej występują w przestrzeni zaotrzewnowej lub nie udaje się ustalić umiejscowienia ze względu na wieloogniskowy rozsiew śródtrzewnowy (< 10%). Wyniki badań populacyjnych wskazują, że w obrębie przewodu pokarmowego GIST występują najczęściej w żołądku (40–70%), następnie w jelicie cienkim (20–50%), a znacznie rzadziej w jelicie grubym (ok. 5%) czy przełyku (poniżej 5%). W niewielkim odsetku przypadków GIST są związane z zespołami uwarunkowanymi genetycznie: triadą Carney'a, zespołem Carneya-Stratakisa czy neurofibromatozą typu 1.

W GIST wywodzących się z żołądka rokowanie jest lepsze w przypadku umiejscowienia w jelicie cienkim lub grubym. Pacjent powinien być poinformowany o możliwości nawrotu choroby po długim okresie od wycięcia zmiany pierwotnej. Chorzy z grup o wysokim i pośrednim stopniu agresywności, jeżeli nie są kwalifikowani do leczenia uzupełniającego, powinni być poddani ścisłej obserwacji za pomocą badania KT jamy brzusznej i miednicy z kontrastem co 3–4 miesiące przez pierwsze 2 lata po resekcji guza pierwotnego, następnie co 6 miesięcy do 5 lat od pierwotnej operacji i po upływie 5 lat raz w roku. Te same odstępy badań kontrolnych dotyczą chorych po zakończeniu leczenia uzupełniającego. W przypadku resekcji GIST o niskim stopniu agresywności badania kontrolne mogą być wykonywane raz w roku.

Odległe wyniki badania II fazy (obserwacja > 4 lat) wykazały, że mediana przeżycia całkowitego w grupie chorych na zaawansowany GIST wynosi około 5 lat, co stanowi około 4-krotne wydłużenie w porównaniu z danymi historycznymi (mediana przeżycia: 12–15 miesięcy). Podobne wyniki opublikowała polska wieloośrodkowa grupa w ramach Rejestru Klinicznego GIST.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator uwzględniono najlepsze leczenie wspomagające (BSC). leczenie przy użyciu BSC obejmuje: leczenie przeciwbólowe; leczenie przeciwbakteryjne oraz leczenie przeciwwymiotne. Agencja uważa, że wybór komparatorów dokonany przez Wnioskodawcę jest prawidłowy (zgodny z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi i uzyskaną opinią eksperta klinicznego).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Qinlock (ripretynib, RIP), w postaci tabletek, w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST).

Odnalezione w toku prac nad AWA wytyczne kliniczne są spójne i wskazują ripretynib jako preferowaną opcję terapeutyczną u pacjentów wykazujących progresję po zastosowaniu trzech TKIs, w tym imatynibu. Zgodnie z wytycznymi w trzeciej linii leczenia zalecany jest regorafenib, a nie finansowany w Polsce w tej linii leczenia sorafenib.

Analizę kliniczną oparto głównie o wyniki badania RCT INVICTUS, mającego na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia RIP+BSC względem PLC+BSC, u pacjentów z zaawansowanym nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego. Ponadto do analizy Wnioskodawcy włączono jednoramienne badanie I fazy z etapem zwiększania dawki Janku 2020a, 2 badania dotyczące skuteczności praktycznej UK RWE (Lim 2024) i Zhang 2023 oraz 6 przeglądów systematycznych tj. Chen 2024, Hu 2023, van de Wal 2022, Xiao 2022, Xiong 2022, Zhang 2021. W ramach wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli dodatkową publikację Brinch 2022 będącą przeglądem systematycznym dotyczącym leczenia onkologicznego pacjentów z GIST, spełniającą kryteria włączenia do analizy klinicznej.

Przeżycie wolne od progresji choroby

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Ocena według BICR - pierwszorzędowy punkt końcowy

Mediana PFS oceniana wg BICR wyniosła 6,3 miesiąca w grupie badanej oraz 1,0 miesiąca w grupie kontrolnej. Ryzyko progresji choroby lub zgonu oceniane przez zaślepioną, niezależną centralną komisję (BICR) w populacji ogółem było o 85% niższe w grupie chorych leczonych RIP+BSC względem grupy kontrolnej [HR=0,15 (95% CI: 0,09; 0,25), p<0,0001]. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść RIP. Zbliżone wyniki wykazano również w przypadku danych dla dłuższego okresu obserwacji.

Ocena według badacza – dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy

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

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby

Dla daty odcięcia danych 31.05.2019 r. prawdopodobieństwo 6-miesięcznego PFS w populacji ogólnej wynosiło 51% w grupie badanej oraz 3,2% w grupie kontrolnej. Według danych przedstawionych w dokumencie EMA EPAR 2021, prawdopodobieństwo rocznego PFS i 104 tyg. PFS w populacji ogólnej wynosiło odpowiednio około 22% i 7% w grupie RIP i było ono niemożliwe do określenia w grupie kontrolnej.

Czas do progresji choroby na podstawie niezależnego przeglądu radiologicznego

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

Odpowiedź na leczenie

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

W badaniu INVICTUS, dla daty odcięcia danych 31.05.2019 r. ORR stanowiący kluczowy drugorzędowy punkt końcowy, raportowano częściej w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną, odpowiednio 9,4% vs 0%. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie [OR=4,98 (95% CI: 1,11; 22,39), p=0,0504]. W przypadku dłuższego okresu obserwacji (DCO: 10.08.2020 r.), ORR odnotowano u 11,8% chorych stosujących RIP i nie odnotowano u żadnego chorego w grupie kontrolnej.

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

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

Przeżycie całkowite

Czas przeżycia całkowitego

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

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

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

Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego

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

Ocena jakości życia

Wynik EORTC-QLQ-C30

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

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

Wynik EQ-VAS

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

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

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

Czas do definitywnego pogorszenia

W badaniu INVICTUS raportowano również czas do definitywnego pogorszenia (TUDD). Definitywne pogorszenie (DD) zdefiniowano jako klinicznie istotną redukcję wyniku raportowanego przez chorego, która nie ulegała poprawie. Wynik raportowany przez chorego oceniano na podstawie skali EQ-VAS oraz pytań z kwestionariusza EORTC-QLQ-C30. Czas do definitywnego pogorszenia analizowano dla VAS indywidualnie i dla dwóch miar: funkcjonowania fizycznego i w rolach społecznych oraz zdrowia i jakości życia. W przypadku jednej miary, DD musiało wystąpić w obu składowych.

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

Bezpieczeństwo

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

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

Profil bezpieczeństwa ogółem

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

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

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

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

Ograniczenia

Wśród różnic w wyjściowej charakterystyce między ramionami badania INVICTUS większy odsetek pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) zakwalifikowano do grupy PLC+BSC (50%) w porównaniu z grupą badanej interwencji RIP+BSC (33%). W grupie przyjmującej PLC+BSC 22,7% (n=10) stanowili pacjenci w bardzo podeszłym wieku (≥ 75 lat) w porównaniu do 9,4% (n=8) w grupie leczonej RIP+BSC. Ponadto większość pacjentów włączonych do badania posiadała wynik 1. lub 2. w skali ECOG tj. 56,5% (n=48) w ramieniu RIP+BSC oraz 61,4% (n=27) w ramieniu PLC+BSC.

W ramach badania INVICTUS w momencie wystąpienia progresji choroby pacjenci w ramieniu RIP+BSC mogli kontynuować przyjmowanie RIP lub zwiększyć przyjmowaną dawkę RIP do 150 mg dwa razy na dobę. Powyższy schemat dawkowania (150 mg dwa razy na dobę) jest niezgodny z treścią ChPL Qinlock i zapisami uzgodnionego Programu Lekowego. Pacjenci z grupy placebo również mogli otrzymywać RIP po stwierdzeniu progresji choroby. Powyższe może wpływać na ocenę efektu dla oceny przeżycia całkowitego.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Qinlock w leczeniu dorosłych pacjentów z GIST, którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem.

W ramach przeprowadzonej CUA Wnioskodawca dokonał porównania leku Qinlock dodanego do BSC ze stosowaniem samego BSC w dożywnym (40-letnim) horyzoncie czasowym.

Zgodnie z wynikami CUA Wnioskodawcy, efekt zdrowotny w ramieniu Qinlock wynosi 1,97 QALY, a w ramieniu BSC – 0,25 QALY. Z perspektywy NFZ koszt całkowity wynosi w ramieniu Qinlock przy uwzględnieniu RSS [redacted] (861 482 PLN bez uwzględnienia RSS), a w ramieniu BSC – 34 345 PLN. Współczynnik ICUR z perspektywy NFZ wynosi z uwzględnieniem RSS [redacted] (480 783 PLN/QALY bez uwzględnienia RSS) [redacted]. Z perspektywy wspólnej koszt całkowity w ramieniu Qinlock wynosi z RSS [redacted] (863 132 PLN bez RSS), a w ramieniu BSC wynosi on 34 560 PLN. Współczynnik ICUR z perspektywy wspólnej wynosi z RSS [redacted] (481 617 PLN/QALY bez uwzględnienia RSS). Niezależnie od przyjętej perspektywy i uwzględnienia RSS, technologia wnioskowana w porównaniu z komparatorem jest [redacted] i skuteczniejsza.

Oszacowana przez Wnioskodawcę progowa cena zbytu netto leku Qinlock z perspektywy NFZ wynosi z uwzględnieniem RSS [redacted]. Oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto niezależnie od przyjętej perspektywy i uwzględnienia RSS. W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości Qinlock nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (tj. BSC), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy ekonomicznej jest niepewność dotycząca wyników zdrowotnych w zakresie OS, związana z przyjętą w badaniu INVICTUS możliwością kontynuacji stosowania przez pacjentów leku Qinlock po wystąpieniu progresji choroby (niezgodność z kryteriami wyłączenia z uzgodnionego programu lekowego) oraz możliwością stosowania po wystąpieniu progresji choroby dwukrotnie wyższej dawki leku (dawkowanie niezgodne z ChPL). Z związku z czym istnieje ryzyko, iż wyniki zdrowotne w modelu zostały przeszacowane i tym samym określona wartość ICUR niedoszacowana.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Qinlock (ripretynib) w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od 1 stycznia 2025 roku.

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w populacji wnioskowanej:

- będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości /14,41 mln PLN w I roku oraz /30,93 mln PLN w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej odpowiednio w wariantach z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS.

Przedłożona analiza wpływu na budżet prawidłowo określa koszty wprowadzenia finansowania ripretynibu w omawianej populacji pacjentów (nie zidentyfikowano istotnych ograniczeń analizy).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspert kliniczny

Ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję wskazał, iż w ramach kryteriów kwalifikacji dodatkowo preferowane powinno być oznaczenie profilu mutacji KIT.PDGFRA w celu wykluczenia PDGFRA D842V.

Uwagi analityków Agencji

W ramach badań przy kwalifikacji oraz monitorowaniu leczenia warto dodać konieczność wykonania testu ciążowego dla kobiet w wieku rozrodczym, gdyż wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią, stanowi jedno z kryteriów włączenia do programu.

W ramach dyskusji warto wskazać iż program lekowy definiuje progresję choroby ocenioną zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST 1.1, jako jedno z kryteriów wyłączenia z programu. Zgodnie z ChPL Qinlock leczenie produktem Qinlock należy kontynuować, dopóki obserwuje się korzyści z jego stosowania lub do czasu wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje dwie pozytywne (HAS 2023, PBAC 2021a), rekomendację warunkowo pozytywną (CADTH 2022), dwie rekomendacje negatywne (NICE 2023, PBAC 2021) oraz ocenę korzyści przeprowadzoną przez IQWiG w 2022 r.

W pozytywnej rekomendacji francuskiej HAS z 2022 roku wskazano, że korzyść kliniczna z stosowania ripretynibu jest znacząca we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym oraz lek zapewnia umiarkowaną dodaną wartość kliniczną (CAV III) w leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego GIST jako terapia czwartej linii.

Australijski PBAC pierwotnie wydał negatywną rekomendację, wskazując m.in., iż inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej (ICER) był bardzo wysoki i niepewny przy proponowanej cenie. Po ponownej ocenie wydano rekomendację pozytywną uwzględniając zrewidowane szacunki cenowe i finansowe w odpowiedzi na wcześniejsze zgłoszone obawy. PBAC uznał, że ICER ostatecznie jest akceptowalny w kontekście zaawansowanego GIST jako rzadkiego nowotworu z niezaspokojoną potrzebą skutecznego leczenia trzeciej linii (oceniana populacja: pacjenci z GIST, u których nastąpiła progresja lub którzy nie tolerują imatynibu i sunitynibu).

Kanadyjski CADTH wydał rekomendację warunkowo pozytywną wskazując na konieczność spełnienia dodatkowych warunków (dot. m.in. populacji, warunków terapii oraz ceny leku).

W rekomendacji negatywnej NICE decyzję uzasadniono, tym iż model ekonomiczny nie odzwierciedla praktyki klinicznej dotyczącej tego, kiedy zmienić leczenie, gdy zaawansowany GIST się pogorszy. Oznacza to, że model nie był zgodny ze sposobem, w jaki ripretynib byłby stosowany w ramach NHS. Nie można było ustalić, czy ripretynib jest efektywny-kosztowo na podstawie dostępnych analiz.

Niemiecki IQWiG w 2022 r. wskazał na fakt, że ripretynib jest tzw. lekiem sierocym, czyli lekiem zatwierdzonym do leczenia rzadkiej choroby, tym samym dodatkowa korzyść medyczna leku sierociego jest uznawana za udowodnioną już w momencie rejestracji. GBA natomiast wskazał na statystycznie istotny i znaczący pozytywny efekt przy wysokiej wiarygodności danych w zakresie przeżycia całkowitego. W ramach chorobowości, jakości życia związanej ze zdrowiem i skutków ubocznych wskazuje się na istotną statystycznie przewagę ripretynibu względem BSC.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na ostatnim etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 51. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach analizy ekonomicznej		
[Redacted content]	NIE	Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Brinch 2022** Brinch CM, Aggerholm-Pedersen N, Hogdall E, Krarup-Hansen A. Medical oncological treatment for patients with Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) - A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022 Apr;172:103650. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103650. Epub 2022 Mar 10. PMID: 35283299. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35283299/> [dostęp: 24.01.2025 r.]
- Chen 2024** Chen YC, Chen JH, Hsieh FI. Major adverse cardiovascular events of vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors among patients with different malignancy: A systemic review and network meta-analysis. *J Chin Med Assoc.* 2024 Jan 1;87(1):48-57. doi: 10.1097/JCMA.0000000000001026. Epub 2023 Nov 22. PMID: 37991373. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37991373/> [dostęp: 24.01.2025 r.]
- Hu 2023** Hu K, Zhang H, Shu M, Wang X. Efficacy of post-first-line agents for advanced gastrointestinal stromal tumors following imatinib failure: A network meta-analysis. *Cancer Med.* 2023 Jun;12(11):12187-12197. doi: 10.1002/cam4.5912. Epub 2023 Apr 21. PMID: 37084005; PMCID: PMC10278495. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37084005/> [dostęp: 24.01.2025 r.]
- INVICTUS (Bauer 2021)** Bauer S.; Heinrich M.; George S.; Zalcberg J.R, Clinical benefit with ripretinib as ≥4th line treatment in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): Update from the phase III INVICTUS study, *Oncology Research and Treatment* (2021) 44:SUPPL 2 (11).
- INVICTUS (Bauer 2021a)** Bauer S, Heinrich MC, George S, et al. Clinical Activity of Ripretinib in Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor Harboring Heterogeneous KIT/PDGFR Mutations in the Phase III INVICTUS Study. *Clin Cancer Res.* 2021 Dec 1;27(23):6333-6342. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1864. Epub 2021 Sep 9. PMID: 34503977; PMCID: PMC9401492. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34503977/> [dostęp: 24.01.2025 r.]
- INVICTUS (Becker 2022)** Becker C., Harrow B., Heinrich M.C., Schöffski P., POSB342 Time Until Definitive Deterioration (TUDD) in Patient Reported Outcomes (PROS) in a Phase 3 Trial for Ripretinib in 4L Patients with Gastrointestinal Stromal Tumour (GIST), *Value in Health* (2022) 25:1 Supplement (S227). [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(21\)02904-1/fulltext](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(21)02904-1/fulltext) [dostęp: 24.01.2025 r.]
- INVICTUS (Blay 2020)** Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Jul;21(7):923-934. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30168-6. Epub 2020 Jun 5. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020 Jul;21(7):e341. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30353-3. PMID: 32511981; PMCID: PMC8383051. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32511981/> [dostęp: 24.01.2025 r.]
- INVICTUS (Heinrich 2020)** Heinrich M.C., George S., Zalcberg J.R., Bauer S., Quality of life (QoL) and self-reported function with ripretinib in ≥4th-line therapy for patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST): Analyses from INVICTUS, *Journal of Clinical Oncology* (2020) 38:15.
- INVICTUS (protokół)** CLINICAL STUDY PROTOCOL. Protocol DCC-2618-03-001 (INVICTUS). A Phase 3, InterVentional, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of DCC-2618 In Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors who have Received Treatment with Prior Anticancer Therapies NCT Number: 03353753. Document Date: Amendment 5 (30 October 2018) https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/53/NCT03353753/Prot_000.pdf [dostęp: 12.02.2025 r.]
- INVICTUS (Schöffski 2022)** Schöffski P, George S, Heinrich MC, et al. Patient-reported outcomes in individuals with advanced gastrointestinal stromal tumor treated with ripretinib in the fourth-line setting: analysis from the phase 3 INVICTUS trial. *BMC Cancer.* 2022 Dec 13;22(1):1302. doi: 10.1186/s12885-022-10379-9. PMID: 36514034; PMCID: PMC9746146. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36514034/> [dostęp: 24.01.2025 r.]
- INVICTUS (von Mehren 2021)** von Mehren M., Heinrich M.C., George S., Zalcberg J.R., 1540P Ripretinib as ≥4th-line treatment in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor: Long-term update from the phase III INVICTUS study *Annals of Oncology* (2021) 32 Supplement 5 (S1120-S1121). [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)03099-4/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)03099-4/fulltext) [dostęp: 24.01.2025 r.]
- Janku 2020a** Janku F, Abdul Razak AR, Chi P, et al. Switch Control Inhibition of KIT and PDGFRA in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor: A Phase I Study of Ripretinib. *J Clin Oncol.* 2020 Oct 1;38(28):3294-3303. doi: 10.1200/JCO.20.00522. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32804590; PMCID: PMC7526717. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32804590/> [dostęp: 24.01.2025 r.]
- UK RWE (Lim 2024)** Lim SY, Ferro-López L, Barquin E, Lindsay D, Thway K, Smith MJ, Benson C, Jones RL, Napolitano A. Efficacy and Safety of Ripretinib in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors within an Expanded Access Program: A Cohort Study. *Cancers (Basel).* 2024 Feb 28;16(5):985. doi: 10.3390/cancers16050985. PMID: 38473346; PMCID: PMC10930637. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38473346/> [dostęp: 24.01.2025 r.]
- van de Wal 2022** van de Wal D, Elie M, Le Cesne A, Fumagalli E, den Hollander D, Jones RL, Marquina G, Steeghs N, van der Graaf WTA, Husson O. 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. *Cancers (Basel).* 2022 Apr 5;14(7):1832. doi: 10.3390/cancers14071832. PMID: 35406604; PMCID: PMC8997462. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35406604/> [dostęp: 24.01.2025 r.]
- Xiao 2022** Xiao X, Yuan W, Wang C, Song H. A systematic review and network meta-analysis of the efficacy and safety of third-line and over third-line therapy after imatinib and TKI resistance in advanced gastrointestinal stromal tumor. *Front Pharmacol.* 2022 Nov 21;13:978885. doi: 10.3389/fphar.2022.978885. PMID: 36479203; PMCID: PMC9720279. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36479203/> [dostęp: 24.01.2025 r.]

- Xiong 2022** Xiong Y, Wang Q, Liu Y, Wei J, Chen X. Renal adverse reactions of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of tumours: A Bayesian network meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022 Nov 3;13:1023660. doi: 10.3389/fphar.2022.1023660. PMID: 36408227; PMCID: PMC9669664. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36408227/> [dostęp: 24.01.2025 r.]
- Zhang 2021** Zhang X, Liang Y, Li Y, Yin J. Comparative Efficacy and Safety of Different Regimens of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors After Failure Prior Tyrosine Kinase Inhibitors: A Network Meta-Analysis. *Adv Ther.* 2021 Jan;38(1):399-412. doi: 10.1007/s12325-020-01545-1. Epub 2020 Nov 1. PMID: 33131035. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33131035/> [dostęp: 24.01.2025 r.]
- Zhang 2023** Zhang X, Zhang P, Qiu H, Fang Y, Liu H, Zhou Y, Xu H, Yu J, Zhang J, Wang M, Shen L, Li J. Large-Scale, Multicenter, Prospective Registry Study of Ripretinib in Advanced GIST: A Real-World Study from China. *Adv Ther.* 2023 Sep;40(9):3817-3829. doi: 10.1007/s12325-023-02576-0. Epub 2023 Jun 25. PMID: 37356078; PMCID: PMC10427548. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37356078/> [dostęp: 24.01.2025 r.]

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- CADTH 2024** Canada's Drug Agency. CADTH Reimbursement Recommendation. Ripretinib (Qinlock). May 2022 Volume 2 Issue 5. <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0265%20Qinlock%20-%20Confidential%20Final%20CADTH%20Rec-meta.pdf> [dostęp: 14.01.2025 r.]
- ESMO 2021** Casali, P.G. et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN–GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, Volume 33, Issue 1, 20 – 33 Epub 2021 Sep 21. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04480-X/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04480-X/pdf) [dostęp: 22.01.2025 r.]
- HAS 2022** Haute Autorité de Santé. Ripretinib QINLOCK 50 mg tablets. First assessment. TRANSPARENCY COMMITTEE SUMMARY. 9 MARCH 2022. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/qinlock_090322_summary_ct19556.pdf [dostęp: 14.01.2025 r.]
- IQWiG 2022** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ripretinib (gastrointestinale Stromatumore) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Version 1.0. 29.03.2022 https://www.iqwig.de/download/g22-02_ripretinib_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf [dostęp: 14.01.2025 r.]
- NCCN 2024** National Comprehensive Cancer Network. Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs). Version 2.2024 — July 31, 2024
- NICE 2023** National Institute for Health and Care Excellence. Ripretinib for treating advanced gastrointestinal stromal tumour after 3 or more treatments Technology appraisal guidance Published: 3 May 2023 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta881/resources/ripretinib-for-treating-advanced-gastrointestinal-stromal-tumour-after-3-or-more-treatments-pdf-82613728579525> [dostęp: 14.01.2025 r.]
- PBAC 2021** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. RIPRETINIB, Tablet 50 mg, Qinlock®, Specialised Therapeutics PM Pty Ltd. Public Summary Document – March 2021 PBAC Meeting. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/files/ripretinib-psd-mar-2021.pdf> [dostęp: 14.01.2025 r.]
- PBAC 2021a** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. RIPRETINIB, Tablet 50 mg, Qinlock®, Specialised Therapeutics PM Pty Ltd. Public Summary Document – July 2021 PBAC Meeting. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-07/files/ripretinib-psd-july-2021.pdf> [dostęp: 14.01.2025 r.]
- PTOK 2022** Rutkowski P, Kosela-Paterczyk H, Kozak K et al. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na mięsaki tkanek miękkich u dorosłych — zalecenia ekspertów. *ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA* http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom1_11_Miesaki_tkanek_miekkich_20221212.pdf [dostęp: 15.01.2025 r.]

Pozostałe publikacje

- ChPL Qinlock** Charakterystyka Produktu Leczniczego Qinlock. Data ostatniej aktualizacji: 11.10.2024 r. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/qinlock-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 22.01.2025 r.]
- EMA EPAR 2021** EMA, Assessment report, Qinlock, International non-proprietary name: ripretinib, Procedure No. EMEA/H/C/005614/0000. 16 September 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/qinlock-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 24.01.2025 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.

13. Załączniki

- Zał. 1. Qinlock (ripretynib) w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.2. Warszawa, 06.02.2025 r.
- Zał. 2. Qinlock (ripretynib) w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST). Analiza kliniczna. Wersja 1.2. Warszawa, 06.02.2025 r.
- Zał. 3. Qinlock (ripretynib) w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST). Analiza ekonomiczna. Wersja 1.2. Warszawa, 06.02.2025 r.
- Zał. 4. Qinlock (ripretynib) w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.3. 06.02.2025 r.
- Zał. 5. Qinlock (ripretynib) w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST). Odpowiedź na pismo OT.423.1.76.2024.10.DD z dnia 03.01.2025 r.