REPÚBLICA PORTUGUESA
SAÚDE

Infarmed
Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

QINLOCK (RIPRETINIB)

Tratamento de doentes adultos com tumor estromal gastrointestinal (GIST) avançado que tenham recebido tratamento prévio com três ou mais inibidores da cinase, incluindo imatinib.

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

04/12/2025

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 19/11/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Ripretinib

Nome do medicamento: Qinlock

Apresentação: 90 Unidades, Comprimido, 50 mg, nº registo 5833223

Titular da AIM: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA PARA A QUAL FOI SOLICITADA AVALIAÇÃO: Tratamento de doentes adultos com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) avançado que tenham recebido tratamento anterior com três ou mais inibidores da quinase, incluindo imatinib.

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Tratamento de doentes adultos com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) avançado que tenham recebido tratamento anterior com três ou mais inibidores da quinase, incluindo imatinib.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Qinlock (ripretinib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: *tratamento de doentes adultos com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) avançado que tenham recebido tratamento anterior com três ou mais inibidores da quinase, incluindo imatinib.*

Face a melhores cuidados de suporte, existe prova de que o medicamento apresenta valor terapêutico acrescentado maior.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica do medicamento Qinlock (ripretinib), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS) uma redução do preço.

No seguimento desta recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

Os tumores estromais gastrointestinais (GIST) são neoplasias mesenquimais raras do trato gastrointestinal. Os GIST apresentam-se geralmente como neoplasias subepiteliais no estômago e no intestino delgado, no entanto, também podem surgir em qualquer parte do trato gastrointestinal e, ocasionalmente, no omento, mesentério e peritoneu. A maioria dos GIST apresenta mutações características no gene KIT ou no receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas alfa (PDGFRA), enquanto as mutações na succinato desidrogenase (SDH) ou noutros genes são menos frequentes.

A idade mediana aquando do diagnóstico situa-se na sétima década de vida, e não parece existir uma diferença significativa da incidência por sexo. A ocorrência em crianças é muito rara, e o GIST pediátrico representa um subgrupo clinicamente e molecularmente distinto. Em média, 18% dos doentes têm um diagnóstico incidental (assintomático), com uma variação de 5% a 40%. Os restantes casos podem apresentar-se clinicamente com sintomas gastrointestinais como dor abdominal, fezes sanguinolentas, náuseas ou vómitos, entre outros, mas também cansaço, polaquiúria e/ou massa abdominal palpável. O estômago é a localização anatómica mais frequente do tumor primário (55,6%), seguido pelo intestino delgado (31,8%), colorretal (6,0%), localizações variadas/outras (5,5%) e esófago (0,7). No diagnóstico, cerca de 10% a 20% dos doentes já apresentam metástases e 40% dos GIST localizados acabam por metastizar. Foi reportada uma sobrevivência global aos 9 anos 35% em doentes com GIST avançado sob terapêutica de primeira linha.

Não se conhecem dados relativos à incidência de GIST a nível nacional. Apesar da falta de dados específicos sobre a incidência de GIST, pode ser considerado razoável extrapolar dos dados internacionais para estimar o número de novos casos com base na população total de Portugal.

Segundo uma revisão sistemática publicada em 2016, a incidência de GIST reportada em estudos de coorte de base populacional variou de 4,3 a 22 casos por milhão de pessoas por ano, no entanto, a maioria dos estudos reportava uma taxa de incidência anual mediana de 10 a 15 casos por milhão.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A terapêutica do GIST, em contexto localmente avançado ou metastático, assenta em vários fármacos inibidores de tirosina cinase. Dado a grande prevalência de mutações activantes KIT e PDGFRA, e a sua eficácia clínica na esmagadora maioria dos casos, a terapêutica de primeira linha continua a ser o Imatinib. Este demonstrou uma sobrevida de cerca de 50 meses com bom controlo da doença e apresenta-se como um dos primeiros casos de sucesso da terapêutica alvo. Não obstante 10 a 20% dos casos apresentam resistência primária e até 50% dos casos desenvolvem resistência nos primeiros 2 anos de tratamento, com desenvolvimento de resistência mais tarde na maioria dos restantes casos.

Assim, na progressão estes doentes são tratados com inibidores de tirosina cinase menos específicos como o sunitinib e o regorafenib. A eficácia destes fármacos no controlo da doença em termos de resposta e de controlo no tempo é significativamente inferior à do imatinib apresentando ainda uma toxicidade que pode ser importante.

De forma oficial, não foram aprovadas linhas terapêuticas subsequentes após progressão a estes 3 fármacos. Na prática clínica, nesta etapa tardia do percurso do doente na sua doença, muitas vezes estes doentes são tratados ou com *rechallenge* de fármacos anteriores ou com moléculas com pouca eficácia ou com melhores cuidados de suporte.

É neste contexto que se insere a nova molécula em estudo, ripretinib. Esta molécula é um inibidor de tirosina cinase de design inovador, tipo II, "*switch control*", inibidor KIT/PDGFRA. In vitro constatou-se também uma inibição do PDGFRB, TIE2, VEGFR2 e BRAF. As cinases KIT e PDGFRA apresentam 2 pontos de controlo. Um predominantemente inibidor e outro activante. O ripretinib altera o ponto de controlo activante tornando-o inactivo e tem efeito inibidor na maioria das mutações de resistência primárias ou secundárias do KIT ou PDGFRA, induzindo a apoptose destas células.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Após a 3ª linha de tratamento, poderá ser realizado o *rechallenge* com imatinib ou a continuação do fármaco utilizado em última linha apesar de progressão de doença, mas não existem opções terapêuticas com benefício comprovado e bem estabelecidas na prática clínica, pelo que a melhor

terapêutica de suporte é um comparador possível. A Tabela 1. mostra a população, a intervenção, e o comparador selecionado para avaliação de ripretinib.

Tabela 1. População, intervenção, e comparador selecionado

	População	Intervenção	Comparador
1	Adultos com tumor estromal gastrointestinal (GIST) avançado que tenham recebido tratamento prévio com três ou mais inibidores da cinase, incluindo imatinib.	Ripretinib	Terapêutica à escolha do médico.

Tabela 2. Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Posologia: 150 mg por via oral uma vez por dia (o que representa 3 comprimidos de 50 mg). Mediante tolerabilidade e segurança, a dose diária pode ser reduzida para 100 mg por via oral uma vez por dia.
	Medicamento comparador	N/A
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Medicamento de uso hospitalar (MSRM restrita)
	Medicamento comparador	N/A

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (medidas de resultado) definidos encontram-se na tabela 3. Foram classificadas estas medidas de resultado por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos.”

Tabela 3. Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Medidas de eficácia		
Sobrevivência global	9	Crítica
Qualidade de vida	9	Crítica
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta	5	Importante
Medidas de segurança		
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítica
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	8	Crítico
Eventos adversos grau 3 a 4	8	Crítico
Eventos adversos	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM realizou uma revisão sistemática da literatura em julho de 2020, com atualizações em julho de 2021, março de 2022 e, a 17 de maio de 2023, de modo a identificar todos os estudos de interesse para a presente avaliação.

A revisão sistemática da literatura identificou 30 publicações, 15 das quais consideradas relevantes para esta avaliação. As características dos estudos foram as seguintes:

- INVICTUS Fase III RCT: 9 publicações;
- RCT de fase II, braço único de ripretinib: 2 publicações;
- RCT de fase I, braço único de ripretinib: 2 publicações;

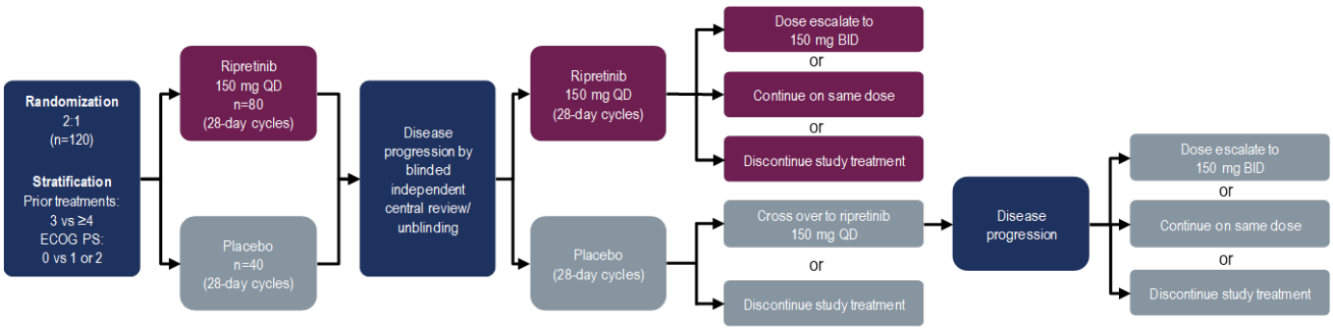
- Fase III do RCT CAPÍTULO-GIST-301 do pimitespib (TAS-116): 1 publicação;
- Fase II de um único braço RCT de pimitespib (TAS-116): 1 publicação.

Considerou-se que apenas o estudo INVICTUS é relevante para a presente avaliação, uma vez que se trata de um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que inclui a população de interesse (doentes com GIST avançado que receberam tratamento prévio com, pelo menos, imatinib, **sunitinib e regorafenib). Este estudo também inclui a intervenção de interesse (ripretinib mais melhores** cuidados de suporte) e um dos comparadores identificados na matriz de avaliação (melhores cuidados de suporte).

Descrição do estudo INVICTUS (NCT03353753)

Este foi um estudo internacional multicêntrico, aleatorizado, controlado por placebo, em dupla ocultação, que comparou a eficácia e segurança de ripretinib + melhores cuidados de suporte com placebo + melhores cuidados de suporte em pacientes com GIST avançado que tinham recebido tratamento com pelo menos três terapêuticas anteriores (imatinib, sunitinib e regorafenib). Foi realizado em 29 centros em 12 países, da América do Norte, Europa e Ásia. Portugal não participou no estudo.

Figura 1: Desenho do estudo INVICTUS (fonte: CSR)



Abbreviations: BID = twice daily; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; QD = once daily
Randomization was stratified based on prior lines of therapy (3 vs > 3) and ECOG (0 vs 1 or 2) per protocol.

O estudo incluiu doentes com idade ≥ 18 anos, com o diagnóstico histológico de GIST, com progressão da doença sob tratamento com imatinib, sunitinib e regorafenib ou intolerância documentada a qualquer um destes tratamentos, apesar de ajustes na dosagem. O ECOG PS tinha de ser entre 0 e 2 e deviam apresentar, pelo menos 1 lesão mensurável de acordo com mRECIST 1.1.

Os principais critérios de exclusão incluíram:

- Metástases ativas no sistema nervoso central;

- Insuficiência cardíaca classe II-IV (NYHA), doença isquémica ativa ou qualquer outra doença cardíaca não controlada;
- Eventos trombóticos arteriais ou embólicos nos 6 meses antes da primeira administração do medicamento do estudo;
- Eventos trombóticos venosos ou arteriais pulmonares nos 3 meses antes da primeira administração do medicamento do estudo;
- Intervalo QT corrigido > 450 ms em homens ou > 470 ms em mulheres ou antecedentes de síndrome do QT longo;
- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 50%;

Estava prevista a aleatorização de aproximadamente 120 participantes numa proporção de 2:1 para um tratamento inicial de ripretinib 150 mg uma vez por dia (QD) ou placebo por via oral em ciclos de 28 dias, através de um sistema tecnológico de resposta interativa, estratificada pelos seguintes critérios:

- Participantes que receberam 3 tratamentos anteriores *versus* participantes que receberam ≥ 4 tratamentos anteriores (máximo 40% dos doentes recrutados).

- ECOG = 0 *versus* ECOG = 1 ou 2

A resposta primária ao tratamento foi avaliada utilizando os critérios mRECIST Versão 1.1 – específicos para GIST de acordo com uma avaliação radiológica centralizada independente (*independent radiologic review*, IRR). Após progressão da doença por mRECIST, a alocação de tratamento foi desocultada e as seguintes opções de tratamento ficaram disponíveis:

1. Aos participantes aleatorizados para ripretinib 150 mg QD foram dadas as opções de:

- continuar com ripretinib numa dose aumentada de 150 mg BID, ou
- continuar o tratamento com a mesma dose, caso o investigador considerasse que o participante estava a beneficiar do tratamento com ripretinib ou se o aumento de dose não fosse tolerável pelo participante (aumento de dose não foi permitido mais tarde durante o estudo), ou
- descontinuar o ripretinib.

2. Aos participantes aleatorizados para placebo foram dadas as opções de:

- cruzar para receber ripretinib 150 mg QD, ou
- descontinuar o estudo.
- Participantes aleatorizados para o placebo que cruzaram para receber ripretinib 150 mg QD e que subsequentemente tiveram progressão da doença por mRECIST baseada na avaliação do investigador foram dados a opção de:
  - continuar com ripretinib numa dose aumentada de 150 mg BID
  - continuar o tratamento no estudo com a mesma dose de ripretinib, caso o Investigador considerasse que o participante estava a beneficiar do ripretinib ou se o aumento de dose não fosse tolerável pelo paciente (aumento de dose não foi permitido mais tarde durante o estudo)
  - ou descontinuar o ripretinib

Os participantes foram tratados em ciclos de 28 dias. A eficácia foi avaliada através de avaliação radiológica em cada ciclo até ao ciclo 4, e posteriormente, em todos os ciclos alternados durante a fase em ocultação do estudo (ou se desocultado e verificado estar sob ripretinib). Se um participante cruzasse, a imagem era avaliada a cada dois ciclos. As avaliações de segurança foram realizadas em cada ciclo.

Durante a fase em ocultação, cerca de 30 dias após a última dose do medicamento em estudo os doentes tiveram um contacto telefónico para avaliação de segurança e, posteriormente, com periodicidade trimestral, um contacto telefónico para aferir sobrevida a longo prazo.

Dado o potencial para fototoxicidade do ripretinib, todos os participantes foram instruídos para tomar atitudes no sentido de minimizar esse efeito. Não obstante, reforça-se o potencial para quebra da ocultação desta característica do fármaco.

A medida de eficácia primária do estudo foi a sobrevivência livre de progressão (*progression-free survival*, PFS), definida como o intervalo entre a data de aleatorização e a primeira evidência documentada da progressão da doença de acordo com a IRR ou morte por qualquer causa durante o tratamento inicialmente atribuído no estudo, o que acontecer primeiro, e durante a fase em dupla ocultação.

A taxa de taxa de resposta objetiva (*objective response rate*, ORR), trata-se de uma medida de resultado secundária “chave” do estudo e foi definida como a proporção de participantes com resposta completa ou resposta parcial de acordo com a IRR e durante a fase em dupla ocultação.

Outras medidas de resultado secundárias incluíram a sobrevivência global (*overall survival*, OS), a qualidade de vida (*quality of life*, QoL), o tempo até progressão da doença (*time to progression*, TTP), o tempo até à resposta e duração da resposta.

A sobrevivência global foi avaliada durante todo o período do estudo.

Os sintomas relacionados com a doença foram avaliados pelo EORTC-QLQ-C30 e a qualidade de vida foi avaliada pelo EQ-5D-5L e pelo EQ-VAS durante a fase em dupla ocultação entre linha de base e o Dia 1 do Ciclo 2.

As medidas de segurança incluíram eventos adversos decorrentes do tratamento (*treatment-emergent adverse events*, TEAEs - definido como qualquer AE ocorrido após a primeira administração e até 30 dias após a última administração do medicamento em estudo), eventos adversos de especial interesse (*adverse events of special interest*, AESIs), eventos adversos graves (*serious adverse events*, SAEs), redução da dose ou descontinuação do tratamento do estudo devido a toxicidade, avaliações laboratoriais clínicas, avaliações de sinais vitais, ECG, FEVE, alteração do estado de desempenho da ECOG, avaliações dermatológicas e avaliações oftalmológicas. Todos os AE no período *open-label* do estudo foram analisados como TEAE.

A seleção do tamanho da amostra de aproximadamente 120 participantes (n = 80 ripretinib, n = 40 placebo) considerou o poder estatístico do estudo quanto à medida de resultado primária, *à* medida de resultado secundária "chave", à deteção de eventos adversos raros e exposição geral ao ripretinib, assumindo uma taxa de abandono de 15%. Esperava-se que esta amostra tivesse pelo menos 90% de poder estatístico para detetar uma diferença no PFS entre ripretinib e placebo quando se atingissem os 90 eventos, assumindo um PFS mediano de 4,5 meses para o ripretinib e 1 mês para o placebo. Uma amostra mínima de 80 participantes conferiria ao estudo a capacidade de captar com 95% de probabilidade pelo menos uma ocorrência de AE com taxa de incidência mínima de 4%.

Com base no desenho do estudo, foram definidos 2 períodos principais de análise, um período em dupla ocultação e um período em *open-label.*

Na análise de eficácia, foi considerada a população ITT (*intention to treat*), definida como todos os doentes que assinaram o consentimento informado e foram aleatorizados. A população de segurança foi definida como todos os participantes que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo.

Para controlar erros de tipo I, os testes de hipótese para a diferença de tratamento foram realizados com um nível de significância bilateral de 0,05 e sequencialmente na seguinte ordem:

1. A medida de resultado primária PFS baseada em IRR
2. A medida de resultado secundária "chave", ORR baseada em IRR
3. OS
4. QoL, variação face ao basal para o Dia 1 do Ciclo 2 no EORTC-QLQ-C30 *Role function* e *Physical function* (cada um com um nível de significância de 0,025)

Assim que um teste de hipótese fosse não significativo no nível alfa = 0,05, as análises restantes seriam consideradas descritivas.

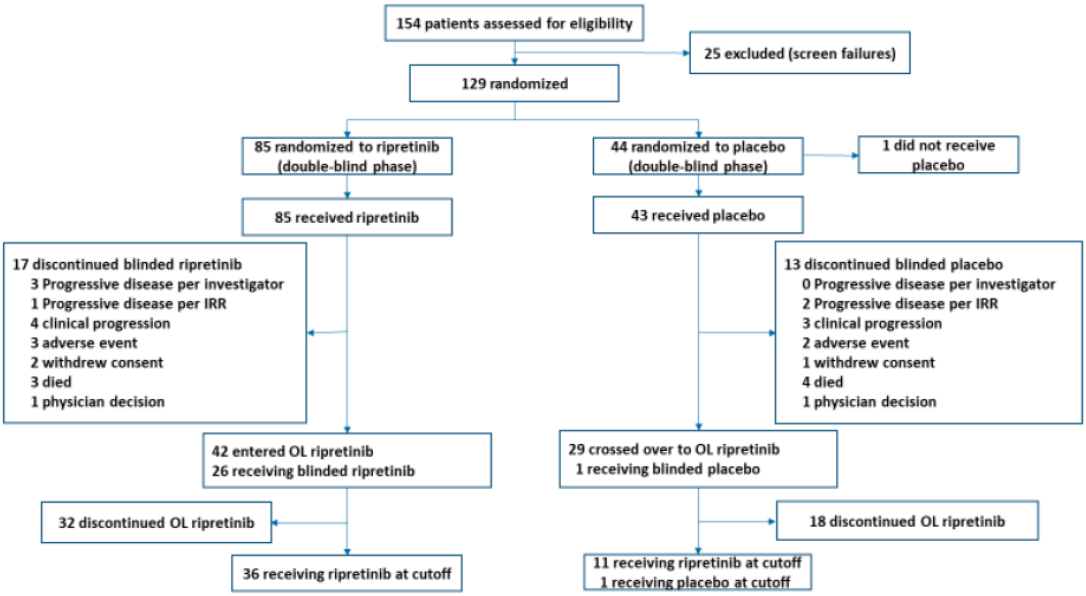
A data de encerramento da base de dados para a análise primária planeou-se para quando se atingissem 90 eventos na avaliação da PFS, o que ocorreu a 31 de maio de 2019. Esta é a data da base de dados para a avaliação de eficácia, exceto a OS. A avaliação de segurança e OS manteve-se até ao final do estudo, definido como a data da última visita do último participante, que ocorreu a 11 de maio de 2022.

Resultados

Fluxo dos doentes

À data do *cut off* de 31 de maio de 2019 (avaliação de eficácia exceto OS) 27 doentes ainda se encontravam em ocultação, 1 no grupo placebo e 26 no grupo ripretinib. A população ITT incluiu 44 (100%) participantes no grupo controlo e 85 (100%) no grupo de intervenção, a população de segurança contou com 43 (97.7%) e 85 (100%) participantes respetivamente. A disposição dos participantes nesta data encontra-se sumarizada na figura seguinte.

Figura 2: Diagrama de fluxo de doentes – período em dupla ocultação e período em open-label (fonte: CSR)



Abbreviations: OL = open-label; IRR = independent radiologic review
Data cutoff date: 31 May 2019

Um total de 94 participantes foram incluídos no período *open-label* após a progressão da doença com base na IRR.

As razões mais frequentes para a descontinuação do tratamento foram progressão de doença confirmada pela avaliação do investigador em 36 (38,3%) participantes, progressão clínica em 17 (18,1%) participantes e evento adverso em 10 (10,6%) participantes.

Figura 3: Disposição dos participantes no período em open-label (adaptado do CSR)

Category	OL: Ripretinib 150 mg QD (originally received placebo in double-blind period) (N=30) n (%)	OL: Ripretinib 150 mg QD (originally received ripretinib in double-blind period) (N=18) n (%)	Ripretinib 150 mg BID (N=62) n (%)	Enter OL: Total (N=94) n (%)
Discontinued Treatment	14 (46.7)	18 (100.0)	62 (100.0)	94 (100.0)
Primary Reason for Treatment Discontinuation				
Adverse Event	1 (3.3)	0	9 (14.5)	10 (10.6)
Clinical Progression	4 (13.3)	2 (11.1)	11 (17.7)	17 (18.1)
Death	0	1 (5.6)	3 (4.8)	4 (4.3)
Physician Decision	0	1 (5.6)	3 (4.8)	4 (4.3)
Confirmed Progressive Disease by Investigator Assessment	5 (16.7)	3 (16.7)	28 (45.2)	36 (38.3)
Confirmed Progressive Disease by Independent Radiologic Review	0	5 (27.8)	1 (1.6)	6 (6.4)
Termination of Study by Sponsor	2 (6.7)	2 (11.1)	2 (3.2)	6 (6.4)
Withdrawal of Consent from Study	1 (3.3)	1 (5.6)	2 (3.2)	4 (4.3)
Withdrawal of Consent from Treatment	1 (3.3)	2 (11.1)	1 (1.6)	4 (4.3)
Other	0	1 (5.6)	2 (3.2)	3 (3.2)
Discontinued Study	14 (46.7)	18 (100.0)	62 (100.0)	94 (100.0)
Primary Reason for Study Discontinuation				
Death	11 (36.7)	10 (55.6)	47 (75.8)	68 (72.3)
Lost to Follow-up	0	0	3 (4.8)	3 (3.2)
Termination of Study by Sponsor	2 (6.7)	5 (27.8)	8 (12.9)	15 (16.0)
Withdrawal of Consent from Study	1 (3.3)	3 (16.7)	3 (4.8)	7 (7.4)
Other	0	0	1 (1.6)	1 (1.1)

Abbreviations: BID=twice daily; IPDE=intra-participant dose escalation; n=number of participants in a category; N=sample size; OL=open-label; QD=once daily.
Note 1: This summary includes participants that entered the OL period and received ripretinib 150 mg QD and/or ripretinib 150 mg BID, with 2 analysis subperiods (Prior to- or Post-IPDE to ripretinib 150 mg BID). 'Prior to IPDE' means the participant entered the OL period with 150 mg QD and was eligible for IPDE. Data from a single participant on OL 150 mg QD whose dose escalated to OL BID can be presented in each period. Among the 48 participants on 150 mg QD, only 16 of the 30 participants from the placebo crossover group entered 150 mg BID period, and the other 32 participants did not. Additionally, 46 participants entered the 150 mg BID period directly from the ripretinib arm of the double-blind period, resulting in a total of 62 participants post IPDE. A total of 94 participants entered the OL period, consisting of the 32 participants who were on 150 mg QD in the OL period but did not enter the BID period and the 62 participants who entered the 150 mg BID period.
Note 2: There were 3 participants discontinued from treatment due to other reasons: 1 participant due to 'Off Study Drug For More Than A Cycle (28 Days)', 1 participant due to 'Subject Started New Cancer Treatment', and 1 participant due to 'Need To Change Treatment.'
Source: Table 14.1.1.2.add

Características demográficas e clínicas no *baseline*

As características dos doentes incluídos no estudo, de forma geral, encontravam-se equilibradas entre os braços do estudo. A idade média da população foi de 60,1 anos (SD 11,84 anos). Cerca de 46,5% da população era oriunda da América do Norte. Os doentes encontravam-se, no início do estudo, em ECOG PS score de 0 ou 1 em 91,5% dos casos. Relativamente às linhas de tratamento prévio, 62,8% tinham recebido 3 linhas prévias e 37,2% pelo menos 4 linhas.

Figura 4: Quadro de características da população baseline no período em dupla-ocultação (adaptado do CSR)

	Statistics	Placebo (N = 44)	Ripretinib (N = 85)	Total (N = 129)
Gender				
Female	n (%)	18 (40.9)	38 (44.7)	56 (43.4)
Male	n (%)	26 (59.1)	47 (55.3)	73 (56.6)
Age at Informed Consent (years) [1]	n	44	85	129
	Mean (SD)	62.0 (13.50)	59.1 (10.84)	60.1 (11.84)
	Median	64.5	59.0	60.0
	Min, Max	33, 83	29, 82	29, 83
Age Category (years)				
18 - 64 Years	n (%)	22 (50.0)	57 (67.1)	79 (61.2)
65 - 74 Years	n (%)	12 (27.3)	20 (23.5)	32 (24.8)
75 Years or Older	n (%)	10 (22.7)	8 (9.4)	18 (14.0)
Race				
Asian	n (%)	5 (11.4)	4 (4.7)	9 (7.0)
Black or African American	n (%)	2 (4.5)	8 (9.4)	10 (7.8)
White	n (%)	33 (75.0)	64 (75.3)	97 (75.2)
Not Reported	n (%)	4 (9.1)	8 (9.4)	12 (9.3)
Other	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.8)
Race Category				
White	n (%)	33 (75.0)	64 (75.3)	97 (75.2)
Non-white	n (%)	7 (15.9)	13 (15.3)	20 (15.5)
Not Reported	n (%)	4 (9.1)	8 (9.4)	12 (9.3)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.8)
Not Hispanic or Latino	n (%)	38 (86.4)	76 (89.4)	114 (88.4)
Not Reported	n (%)	5 (11.4)	5 (5.9)	10 (7.8)
Unknown	n (%)	1 (2.3)	3 (3.5)	4 (3.1)
Region [2]				
US	n (%)	20 (45.5)	40 (47.1)	60 (46.5)
Non-US	n (%)	24 (54.5)	45 (52.9)	69 (53.5)

	Statistics	Placebo (N = 44)	Ripretinib (N = 85)	Total (N = 129)
Height (cm)	n	42	84	126
	Mean (SD)	169.7 (11.72)	169.7 (10.38)	169.7 (10.80)
	Median	170.0	169.3	170.0
	Min, Max	151, 190	147, 192	147, 192
Weight (kg)	n	43	85	128
	Mean (SD)	71.4 (18.04)	73.9 (19.02)	73.1 (18.67)
	Median	67.5	73.0	70.6
	Min, Max	44, 110	39, 133	39, 133
BMI (kg/m^2) [3]	n	42	84	126
	Mean (SD)	24.5 (5.08)	25.6 (6.22)	25.3 (5.87)
	Median	22.9	24.4	23.5
	Min, Max	16, 39	13, 47	13, 47
ECOG Score at Screening [4]				
0	n (%)	17 (38.6)	37 (43.5)	54 (41.9)
1	n (%)	24 (54.5)	40 (47.1)	64 (49.6)
2	n (%)	3 (6.8)	8 (9.4)	11 (8.5)
ECOG Stratum at Screening [5]				
0	n (%)	19 (43.2)	38 (44.7)	57 (44.2)
1 or 2	n (%)	25 (56.8)	47 (55.3)	72 (55.8)
Number of Prior Systemic Anticancer Treatments [6]				
3	n (%)	27 (61.4)	54 (63.5)	81 (62.8)
≥ 4	n (%)	17 (38.6)	31 (36.5)	48 (37.2)

Site of Primary Tumor				
Gastric	n (%)	18 (40.9)	40 (47.1)	58 (45.0)
Duodenum	n (%)	8 (18.2)	2 (2.4)	10 (7.8)
Jejunum/Ileum	n (%)	8 (18.2)	20 (23.5)	28 (21.7)
Colon/Rectum	n (%)	0	9 (10.6)	9 (7.0)
Mesenteric/Omental	n (%)	6 (13.6)	6 (7.1)	12 (9.3)
Other	n (%)	4 (9.1)	7 (8.2)	11 (8.5)
Unknown	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.8)
Tumor Mutation Gene				
KIT Exon 9	n (%)	6 (13.6)	14 (16.5)	20 (15.5)
KIT Exon 11	n (%)	28 (63.6)	47 (55.3)	75 (58.1)
KIT Other Exons	n (%)	2 (4.5)	2 (2.4)	4 (3.1)
PDGFRA	n (%)	0	3 (3.5)	3 (2.3)
KIT wt / PDGFRA wt	n (%)	3 (6.8)	7 (8.2)	10 (7.8)
Not Available	n (%)	5 (11.4)	11 (12.9)	16 (12.4)
Not Done	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.8)
Stage at Initial Diagnosis				
Stage I	n (%)	0	2 (2.4)	2 (1.6)
Stage IA	n (%)	1 (2.3)	1 (1.2)	2 (1.6)
Stage IB	n (%)	0	2 (2.4)	2 (1.6)
Stage II	n (%)	1 (2.3)	1 (1.2)	2 (1.6)
Stage IIIA	n (%)	0	7 (8.2)	7 (5.4)
Stage IIIB	n (%)	6 (13.6)	7 (8.2)	13 (10.1)
Stage IV	n (%)	30 (68.2)	56 (65.9)	86 (66.7)
Unknown	n (%)	6 (13.6)	9 (10.6)	15 (11.6)

A maior parte dos doentes (66%) apresentou-se em estadio IV.

Após uma emenda ao protocolo (em fase de recrutamento do ensaio clínico), foi permitido o recrutamento de doentes para este ensaio sem mutações KIT ou PDGFRA, os quais constituíram cerca de 8% dos doentes.

No período do ensaio em dupla ocultação a adesão ao tratamento foi ≥ a 80% em 98,8% dos doentes no braço do ripretinib e 83,7% dos doentes no braço placebo. A intensidade de dose relativa mediana foi de 100% no braço do ripretinib e 97% no braço controlo.

Relativamente aos tratamentos prévios, o número máximo de linhas terapêuticas foi de 7 em ambos os braços. Para além do imatinib, sunitinib, e regorafenib, >10% dos doentes também recebeu sorafenib ou pazopanib.

Tabela com tratamentos prévios (população ITT)

Categories	Placebo (N=44) n (%)	Ripretinib (N=85) n (%)	Total (N=129) n (%)
Any Prior Anti-Cancer Treatment for GIST	44 (100.0)	85 (100.0)	129 (100.0)
Any Systemic Therapy for GIST	44 (100.0)	85 (100.0)	129 (100.0)
Any Surgery for GIST	36 (81.8)	71 (83.5)	107 (82.9)
Any Radiotherapy for GIST	10 (22.7)	18 (21.2)	28 (21.7)

Categories	Placebo (N=44) n (%)	Ripretinib (N=85) n (%)	Total (N=129) n (%)
Systemic Therapy - Single			
Imatinib	44 (100.0)	85 (100.0)	129 (100.0)
Regorafenib	44 (100.0)	85 (100.0)	129 (100.0)
Sunitinib	44 (100.0)	85 (100.0)	129 (100.0)
Sorafenib	3 (6.8)	9 (10.6)	12 (9.3)
Pazopanib	5 (11.4)	8 (9.4)	13 (10.1)
Nilotinib	6 (13.6)	7 (8.2)	13 (10.1)
Masitinib	1 (2.3)	4 (4.7)	5 (3.9)
Avapritinib	3 (6.8)	3 (3.5)	6 (4.7)
Cabozantinib	1 (2.3)	2 (2.4)	3 (2.3)
Nivolumab	0	2 (2.4)	2 (1.6)
Dasatinib	1 (2.3)	1 (1.2)	2 (1.6)
Investigational Drug	0	1 (1.2)	1 (0.8)
Monoclonal Antibodies	0	1 (1.2)	1 (0.8)
Ponatinib	2 (4.5)	1 (1.2)	3 (2.3)
Protein Kinase Inhibitors	0	1 (1.2)	1 (0.8)
Temozolomide	0	1 (1.2)	1 (0.8)
PLX 9486	1 (2.3)	0	1 (0.8)
Systemic Therapy - Combination			
Imatinib + Binimetinib	0	1 (1.2)	1 (0.8)
Imatinib + Infigratinib	0	1 (1.2)	1 (0.8)
Pembrolizumab + Pexidartinib	0	1 (1.2)	1 (0.8)
Pexidartinib + PLX 9486	0	1 (1.2)	1 (0.8)
Sunitinib + Sirolimus	0	1 (1.2)	1 (0.8)
Imatinib + Alpelisib	1 (2.3)	0	1 (0.8)
Ipilimumab + Nivolumab	1 (2.3)	0	1 (0.8)
Monoclonal Antibodies + Spartalizumab	1 (2.3)	0	1 (0.8)
Sunitinib + PLX 9486	1 (2.3)	0	1 (0.8)
Sunitinib + Regorafenib	1 (2.3)	0	1 (0.8)
Total Number of Prior Systemic Anticancer Treatments			
3	26 (59.1)	54 (63.5)	80 (62.0)
4	12 (27.3)	21 (24.7)	33 (25.6)
5	4 (9.1)	6 (7.1)	10 (7.8)

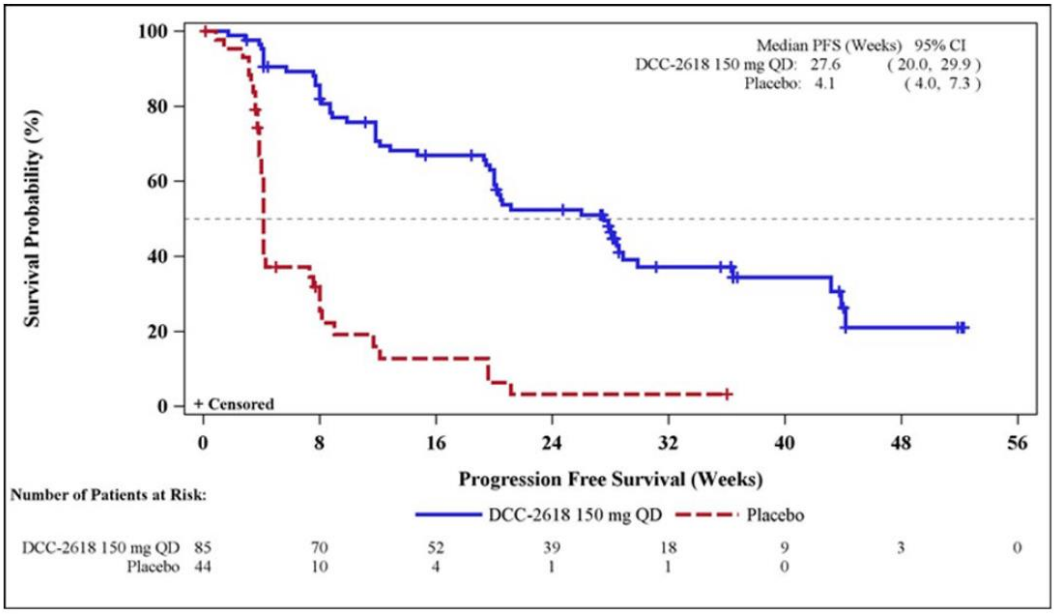
Eficácia

Os parâmetros de eficácia foram estudados utilizando a população ITT (*intention to treat).*

Sobrevivência livre de progressão

A sobrevivência livre de progressão foi de 27,6 semanas (IC 95% 4,6-6,9) para o braço de ripretinib e de 4,1 semanas (IC 95% 0,9-1,7) para o braço placebo (HR de 0,15, IC 0,09 – 0,25, p<0,0001). Dado que o número de eventos de SLP foi de 88 (inferior ao estipulado de 90) foi utilizado o método de O'Brien-Flemming com ajuste do alfa necessário para estabelecer o nível de significância de 5%, o qual, ainda que ajustado a 0,047, foi significativo.

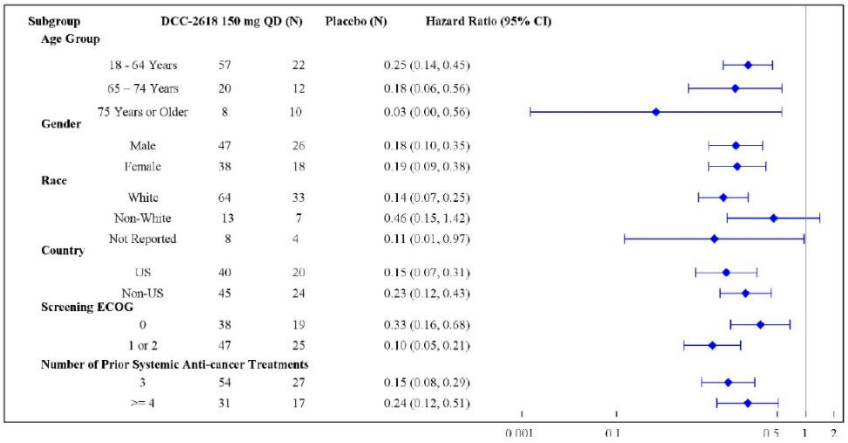
Figura 5: Sobrevida livre de progressão por revisão radiológica independente, durante o período de dupla-ocultação (adaptada do CSR)



Abbreviations: CI = confidence interval; DCC-2618 = ripretinib; IRR= independent radiological review; ITT = intention-to-treat; PFS = progression-free survival; QD = once daily
Data cutoff date: 31 May 2019.

A análise de subgrupos demonstrou um efeito transversal benéfico em termos de SLP, em todos os subgrupos analisados como evidenciado na figura abaixo.

Figura 6: Análise de subgrupos da SLP (adaptada do CSR)



Taxa de resposta

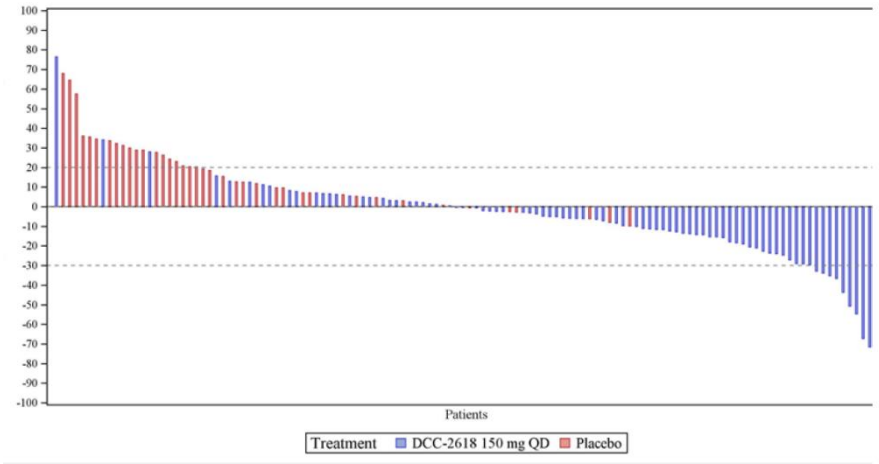
O ripretinib evidenciou uma taxa de resposta de 9,4%, comparado com 0% no braço placebo (p= 0.0504, teste de Fisher), sem significado estatístico. Este resultado inviabilizou o teste formal da sobrevivência global e da qualidade de vida.

Table 23: Summary of Objective Response Based on IRR in Double-blind Period (ITT Population)

Categories	Statistics	Placebo (N=44)	Ripretinib (N=85)	Ripretinib vs Placebo
Complete Response	n (%)	0	0	--
Partial Response	n (%)	0	8 (9.4)	--
Stable Disease (≥ 6 Weeks)	n (%)	9 (20.5)	56 (65.9)	--
Progressive Disease	n (%)	28 (63.6)	16 (18.8)	--
Not Evaluable	n (%)	3 (6.8)	4 (4.7)	--
No Response Assessment	n (%)	4 (9.1)	1 (1.2)	--
Objective Response Rate	n (%)	0	8 (9.4)	--
	95% CI [1]	0.0, 8.0	4.2, 17.7	
Fisher's Exact Test	p-value [2]	--	--	0.0504
Difference in Objective Response Rate	%	--	--	9.4
	95% CI [3]	--	--	0.2, 17.5

Abbreviations: CI = Confidence Interval; IRR= independent radiological review; ITT = intention-to-treat
[1] 95% CI is exact binomial confidence interval.
[2] p-value is based on Fisher's exact test.
[3] 95% CI is Newcombe Score confidence interval of the difference in objective response rate between the treatment arms.
Note 1: Objective Response Rate is defined as the proportion of patients with a confirmed complete response or PR based on the independent radiologic review and during the initial assigned study treatment.
Note 2: Patients groups are based on the treatment initially assigned.

Figura 7: Waterfall plot das respostas nas lesões-alvo (por mRECIST), período de dupla-ocultação do ensaio, população ITT, baseado na revisão radiológica independente (adaptada do CSR)

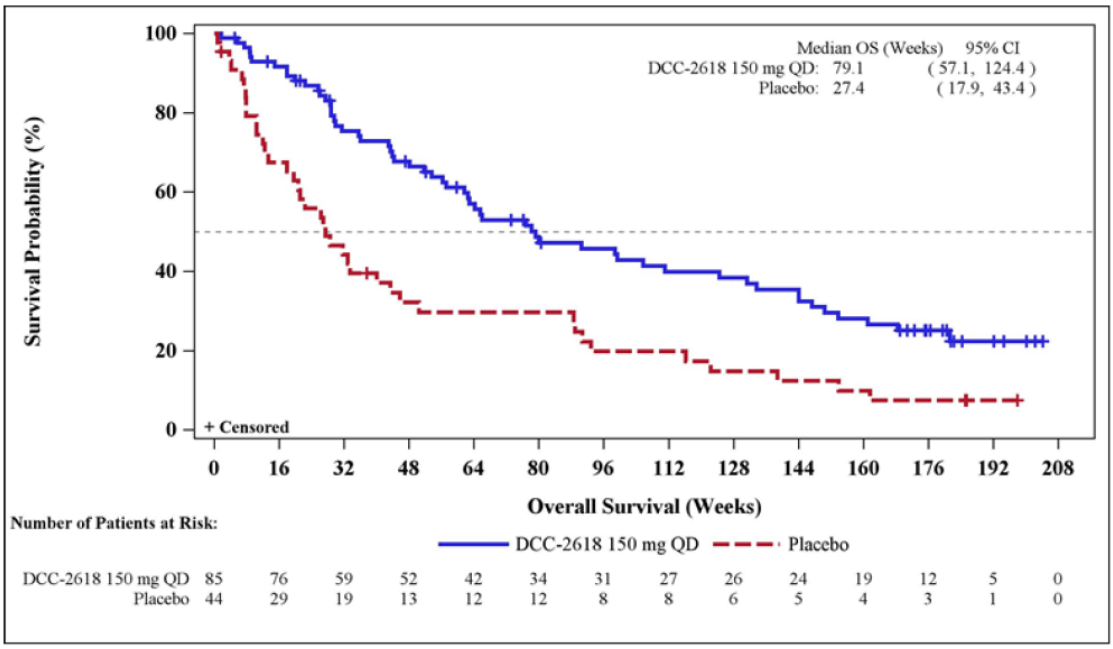


Abbreviations: DCC-2618 = ripretinib; IRR= independent radiological review; ITT = intention-to-treat
Data cutoff: 31 May 2019

<u>Sobrevivência global</u>

A OS mediana foi de 65.6 (IC 95% 53.6, 65.6) semanas para o ripretinib e 28.6 (IC 95% 17.9, 50.4) para o placebo (HR 0,45, IC 95% CI 0,30-0,69; *stratified log-rank test* nominal p=0,0001). No entanto, não é possível concluir sobre o significado estatístico da diferença observada.

Figura 8: Sobrevida global (adaptada do CSR com os dados actualizados - Addendum 1.0)



Categories	Statistics	Placebo (N = 44)	Ripretinib (N = 85)	Ripretinib vs Placebo
Number of Patients with Event	n (%)	26 (59.1)	26 (30.6)	--
Number of Patients Censored	n (%)	18 (40.9)	59 (69.4)	--
Kaplan-Meier Estimate of Overall Survival (Weeks)	25 th Percentile (95% CI)	10.4 (6.9, 20.7)	31.4 (26.0, 53.6)	--
	Median (95% CI)	28.6 (17.9, 50.4)	65.6 (53.6, 65.6)	--
	75 th Percentile (95% CI)	NE (40.0, NE)	65.6 (NE, NE)	--
Log-Rank Test	p-value [1]	--	--	0.0004
Cox Proportional Regression Model [2]	Hazard Ratio	--	--	0.36
	95% CI [3]	--	--	0.21, 0.62
Overall Survival Rate				
26 Weeks	% (95% CI)	55.9 (39.9, 69.2)	84.3 (74.5, 90.6)	--
39 Weeks	% (95% CI)	43.1 (27.9, 57.5)	71.2 (59.3, 80.1)	--
52 Weeks	% (95% CI)	25.9 (7.2, 49.9)	65.4 (51.6, 76.1)	--

Abbreviations: CI=confidence interval; ITT = intention-to-treat; NE= not estimable
[1] p-value is based on 2-sided stratified log -rank test.
[2] Cox regression model includes treatment and randomization stratification factors as fixed factors.
[3] 95% CI based on Wald Method.
Note: Overall Survival is defined as the time interval between the date of randomization until the date of death or censored at the date of last follow-up.
Patients groups are based on the treatment initially assigned.
Source: Table 14.2.4.

Qualidade de vida

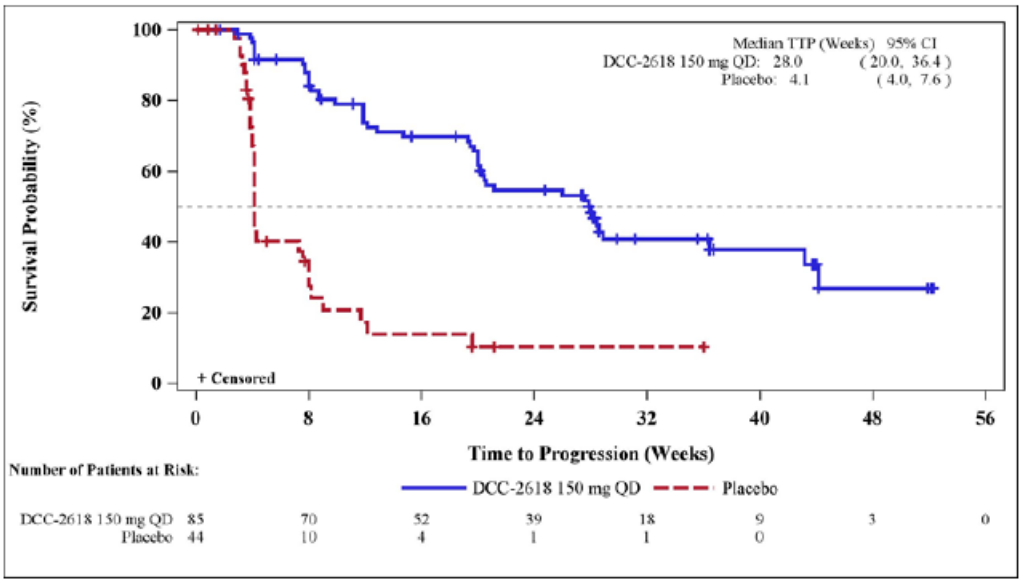
A qualidade de vida foi avaliada utilizando os seguintes instrumentos: EORTC-QLQ-C30, EQ-5D-5L, e EQ-VAS. No planeamento da análise estatística, foi apenas considerada a variação face ao basal para o Dia 1 do Ciclo 2 no EORTC-QLQ-C30 *Role function* (desempenho) e *Physical function* (desempenho físico) (cada um com um nível de significância de 0,025).

No domínio do desempenho, a nível basal, registou-se uma classificação média de 69,4 (SD 30,10) e 73,8 (SD 30,39) nos braços de ripretinib e placebo, respetivamente. A alteração média no início do segundo ciclo de tratamento foi de 3,3 (SD 27,31) e -17,2 (SD 30,38), respetivamente, fixando-se a diferença entre grupos de tratamento em 20,61 (IC 95% 8,58, 32,63). De notar 27,3% de dados em falta no grupo controlo e 17,6% no grupo de intervenção (20,9% no global). No contexto de desempenho físico, para as mesmas medidas e pontos temporais, registou-se uma alteração média de 1,5 (SD 16,03) e -9,0 (19,28) para o braço do ripretinib e placebo, respetivamente. A diferença entre grupos de tratamento foi de 10,48 (IC 95% 3,37, 17,59). De notar 27,3% de dados em falta no grupo controlo e 16,5% no grupo de intervenção (20,2% no global).

No entanto, estes resultados apresentam significado estatístico.

Tempo até à progressão

O tempo mediano até à progressão foi de 28.0 semanas (IC 95% 20.0, 36.4) para o braço do ripretinib e de 4.1 semanas (IC 95% 4.0, 7.6) para o braço placebo.



Abbreviations: CI = confidence interval; DCC-2618 = ripretinib; IRR = independent radiological review; ITT = intention-to-treat; QD = once daily; TTP = time to tumor progression
Data cutoff: 31 May 2019
Source: Figure 14.2.3.

Tempo até à resposta

Dos 8 doentes com resposta no braço do ripretinib, o tempo médio (SD) até à resposta foi de 9.1 (5.83) semanas e a mediana de 8.1 (intervalo: 4.0, 20.1) semanas. Não foram observadas respostas no braço placebo.

Duração da resposta

Na data de *cut-off*, 6 dos 8 doentes com resposta no braço do ripretinib, mantinham a resposta. A duração mediana da resposta tinha sido atingida.

Segurança

No global, 128 doentes receberam pelo menos uma dose do tratamento designado (85 doentes no braço de ripretinib e 43 doentes no braço placebo). A análise dos parâmetros de segurança, incluiu apenas a fase do estudo em dupla ocultação.

No período do estudo em dupla ocultação a duração média do tratamento foi de 38,43 (SD 40,43) semanas e de 8,56 (8,32) semanas nos braços de ripretinib e placebo, respetivamente.

Figura 9: Quadro resumo do perfil de eventos adversos, período de dupla ocultação (adaptada do CSR)

Category	Placebo (N=43) n (%)	Ripretinib (N=85) n (%)	Total (N=128) n (%)
Any TEAE	42 (97.7)	84 (98.8)	126 (98.4)
Any Grade 3/4 TEAE	18 (41.9)	45 (52.9)	63 (49.2)
Any treatment-emergent SAE	19 (44.2)	30 (35.3)	49 (38.3)
Any drug-related TEAE	27 (62.8)	72 (84.7)	99 (77.3)
Any Grade 3/4 drug-related TEAE	7 (16.3)	28 (32.9)	35 (27.3)
Any drug-related treatment-emergent SAE	3 (7.0)	9 (10.6)	12 (9.4)
Any TEAE leading to dose reduction	1 (2.3)	8 (9.4)	9 (7.0)
Any TEAE leading to dose interruption	10 (23.3)	25 (29.4)	35 (27.3)
Any TEAE leading to study treatment discontinuation	5 (11.6)	7 (8.2)	12 (9.4)
Any TEAE leading to death	10 (23.3)	6 (7.1)	16 (12.5)
Any drug-related TEAE leading to dose reduction	1 (2.3)	7 (8.2)	8 (6.3)
Any drug-related TEAE leading to dose interruption	3 (7.0)	15 (17.6)	18 (14.1)
Any drug-related TEAE leading to study treatment discontinuation	1 (2.3)	4 (4.7)	5 (3.9)
Any drug-related TEAE leading to death	1 (2.3)	2 (2.4)	3 (2.3)

Abbreviations: n=number of participants in a category; N=sample size; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note 1: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event that occurs after administration of the first dose of study drug and through 30 days after the last dose of study drug.
Note 2: Drug-related adverse events are defined as those related or possibly related to study drug as assessed by the Investigator.

Mortalidade relacionada com o tratamento

Durante o período de dupla ocultação: 6 doentes (7,1%) no braço de ripretinib e 10 doentes (23,3%) no braço placebo tiveram eventos adversos fatais durante ou até 30 dias a última dose de tratamento. Foi atribuída causalidade ao ripretinib apenas em 1 doente (1,2%) que faleceu de causa desconhecida (durante o sono, sem autópsia realizada). No braço placebo, durante a dupla ocultação, foi registado também um caso fatal cuja causalidade foi atribuída ao placebo, com choque séptico (2,3% dos doentes neste grupo).

Descontinuação do tratamento por eventos adversos

Durante o período em dupla ocultação os eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento foram experienciados em 7 (8,2% - dos doentes no braço do ripretinib). Estes eventos incluíram deterioração do estado geral (2), anemia, insuficiência cardíaca, vómitos, morte e síndrome palmo-plantar (1 doente cada). Os eventos adversos, no mesmo período, que levaram à descontinuação do fármaco no braço controlo, foram registados em 4 doentes (11,6%). Como causa de descontinuação registou-se deterioração do estado geral, dor, astenia, perfuração gastrointestinal, fadiga, herpes

simplex genital, sépsis, infecção urinária, infecção por pseudomonas, fracturas ósseas faciais, aumento da creatinina, anorexia, estado confusional e lesão renal aguda.

Durante o período de dupla-ocultação, as reacções adversas atribuídas ao fármaco que levaram à descontinuação do mesmo verificaram-se em 4 doentes (5%) no grupo do ripretinib (insuficiência cardíaca, morte de causa desconhecida, deterioração do estado geral e síndrome palmo-plantar). No grupo placebo apenas um doente suspendeu a terapêutica por reacção adversa (durante o período de dupla-ocultação, por fadiga).

Eventos adversos grau 3-4

Durante o período de dupla-ocultação, no braço do ripretinib 45 doentes (52,9%) experienciaram um evento adverso grau 3-4 contra 18 doentes (41,9%) sob placebo. Os principais eventos adversos grau 3-4 foram, no braço do ripretinib, anemia (12 doentes – 14,1%), dor abdominal (7 doentes – 8,2%), hipertensão (6 doentes, 7,1%). No braço placebo, estes eventos foram sobretudo anemia (6 doentes – 14%). Os eventos adversos grau 3-4 relacionados com o ripretinib foram aumento da lipase e hipertensão em 4 doentes (4,7%) cada, mialgias (3 doentes – 3,5%), anemia e hipofosfatémia (2 doentes cada – 2,4%). Uma lista completa dos eventos adversos, durante este período do ensaio, encontra-se descrita abaixo.

Não obstante uma taxa de eventos adversos grau 3-4 superior no braço do ripretinib, verificou-se neste braço uma incidência inferior de eventos adversos sérios (18 doentes (41,19%)) *vs* 30 doentes (44,2%)).

Figura 10: Eventos adversos grau 3-4 durante a dupla-ocultação (adaptada do CSR)

Preferred Term	Placebo (N=43) n (%)	Ripretinib (N=85) n (%)
Any Grade 3/4 Event	18 (41.9)	45 (52.9)
Anaemia	6 (14.0)	12 (14.1)
Abdominal pain	2 (4.7)	7 (8.2)
Hypertension	0	6 (7.1)
Hypophosphataemia	0	4 (4.7)
Lipase increased	0	4 (4.7)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (2.3)	3 (3.5)
Dehydration	1 (2.3)	3 (3.5)
Fatigue	1 (2.3)	3 (3.5)
Myalgia	0	3 (3.5)
Nausea	0	3 (3.5)
Vomiting	0	3 (3.5)
Acute kidney injury	1 (2.3)	2 (2.4)
Ascites	0	2 (2.4)
Aspartate aminotransferase increased	1 (2.3)	2 (2.4)
Hypoglycaemia	0	2 (2.4)
International normalised ratio increased	0	2 (2.4)
Skin infection	0	2 (2.4)
Syncope	0	2 (2.4)
Urinary tract infection	1 (2.3)	2 (2.4)
Asthenia	2 (4.7)	1 (1.2)
Decreased appetite	2 (4.7)	1 (1.2)
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (4.7)	1 (1.2)
Sepsis	2 (4.7)	1 (1.2)
General physical health deterioration	2 (4.7)	0

Eventos adversos

Durante o período de dupla ocultação, verificou-se uma incidência de eventos adversos em 84 (98,8%) dos doentes no braço do ripretinib e 42 (97,7%) dos doentes no braço placebo. Embora a incidência de eventos adversos em si pareça semelhante a terapêutica com ripretinib parece incluir um aumento substancial da incidência de vários eventos adversos, em relação ao placebo.

Os eventos adversos mais comuns no braço do ripretinib foram a alopécia (44 doentes – 51,8%), fadiga (40 doentes – 47,1%), dor abdominal e náusea (36 doentes cada – 42,4%), obstipação (33 doentes – 38,8%), mialgias (25 doentes – 29,4%), artralgias e vómitos (20 doentes cada – 23,5%), edema periférico e síndrome palmo-plantar (19 doentes cada – 22,4%) e anemia e perda ponderal (17 doentes cada – 20%). De salientar no braço placebo sobretudo dor abdominal (13 doentes – 30,2%), fadiga (10 doentes – 23,3%) e obstipação e anorexia (9 doentes cada – 20,9%).

Uma descrição detalhada dos eventos adversos durante este período do estudo encontra-se na tabela abaixo.

Figura 11: Eventos adversos durante a dupla-ocultação (adaptada do CSR)

Preferred Term	Placebo (N=43) n (%)	Ripretinib (N=85) n (%)
Any Event	42 (97.7)	84 (98.8)
Alopecia	2 (4.7)	44 (51.8)
Fatigue	10 (23.3)	40 (47.1)
Abdominal pain	13 (30.2)	36 (42.4)
Nausea	5 (11.6)	36 (42.4)
Constipation	9 (20.9)	33 (38.8)
Myalgia	5 (11.6)	31 (36.5)
Diarrhoea	6 (14.0)	28 (32.9)
Decreased appetite	9 (20.9)	25 (29.4)
Arthralgia	4 (9.3)	20 (23.5)
Vomiting	3 (7.0)	20 (23.5)
Headache	2 (4.7)	19 (22.4)
Oedema peripheral	3 (7.0)	19 (22.4)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	0	19 (22.4)
Anaemia	8 (18.6)	17 (20.0)
Weight decreased	5 (11.6)	17 (20.0)
Dry skin	5 (11.6)	16 (18.8)
Muscle spasms	2 (4.7)	16 (18.8)
Pruritus	3 (7.0)	16 (18.8)
Blood bilirubin increased	2 (4.7)	15 (17.6)
Dyspnoea	0	14 (16.5)
Back pain	2 (4.7)	13 (15.3)
Hypertension	2 (4.7)	13 (15.3)
Insomnia	6 (14.0)	13 (15.3)
Asthenia	6 (14.0)	12 (14.1)
Abdominal pain upper	2 (4.7)	11 (12.9)
Dizziness	3 (7.0)	10 (11.8)
Anxiety	4 (9.3)	9 (10.6)
Cough	2 (4.7)	9 (10.6)
Hypophosphataemia	0	9 (10.6)
Lipase increased	1 (2.3)	9 (10.6)
Pain in extremity	2 (4.7)	9 (10.6)
Stomatitis	0	9 (10.6)
Dyspepsia	6 (14.0)	7 (8.2)
Abdominal distension	5 (11.6)	4 (4.7)

De destacar ainda alguns aspetos particulares da terapêutica com ripretinib, no contexto de eventos adversos. Este medicamento poderá ter a tendência para formar ou acelerar o aparecimento de algumas neoplasias cutâneas (carcinoma basocelular e espinocelular) pelo que este efeito foi vigiado de forma específica tendo-se registado 4 carcinomas espinocelulares no braço do ripretinib, sem que nenhum destes tumores tenha sido diagnosticado durante o estudo no braço placebo.

Registaram-se também algumas alterações da frequência cardíaca com episódios de bradicardia ou taquicardia ou alterações da frequência cardíaca basal. Estas alterações parecem mais evidentes com o aumento de dose de ripretinib para 150 mg bid.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de ripretinib foi depois avaliado para cada medida de resultado.

Medidas de Resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador	Benefício adicional	Motivo
Medidas de eficácia					
Sobrevivência global	9	Ripretinib	Melhores cuidados de suporte	Não provado	Não formalmente testado (mas diferença clinicamente significativa)
Qualidade de vida	9	Ripretinib	Melhores cuidados de suporte	Não provado	Não formalmente testado
Sobrevivência livre de progressão	6	Ripretinib	Melhores cuidados de suporte	Provado	-
Taxa de resposta	5	Ripretinib	Melhores cuidados de suporte	Não provado	Sem diferença estatística
Medidas de Segurança					
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Ripretinib	Melhores cuidados de suporte	Não provado	Análise descritiva
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	8	Ripretinib	Melhores cuidados de suporte	Não provado	Análise descritiva
Eventos adversos grau 3 a 4	8	Ripretinib	Melhores cuidados de suporte	Não provado	Análise descritiva
Eventos adversos	6	Ripretinib	Melhores cuidados de suporte	Não provado	Análise descritiva

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A qualidade global da evidência foi classificada como moderada.

Avaliação da certeza de resultados											
	Risco de viés										
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Certeza da evidência	Nº de estudos
Sobrevivência global	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	Moderada	1
Qualidade de vida	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Não**	Sim	Sim	NA	Baixa	1
Sobrevivência livre de Progressão	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Elevada	1
Taxa de resposta	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Elevada	1
Mortalidade relacionada com o Tratamento	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	NA	Moderada	1
Descontinuação por eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	NA	Moderada	1
Eventos adversos grau 3 e 4	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	NA	Moderada	1
Eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	NA	Moderada	1

Nota: 'sim' significa ausência de problema no domínio respetivo

*Dados incompletos superiores a 20%; ** não formalmente testado

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Avaliou-se o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de Ripretinib na indicação "para o tratamento de doentes adultos com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) avançado que tenham recebido tratamento anterior com três ou mais inibidores da quinase, incluindo imatinib".

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de Ripretinib numa única população (adultos com tumor estromal gastrointestinal (GIST) avançado que tenham recebido tratamento prévio com três ou mais inibidores da cinase, incluindo imatinib), em que a intervenção era ripretinib, e o comparador a terapêutica à escolha do médico (poderia incluir melhor terapêutica de suporte).

Considerou-se que apenas o estudo INVICTUS era relevante para a presente avaliação, uma vez que se trata de um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que inclui a população de interesse (doentes com GIST avançado que receberam tratamento prévio com, pelo menos, imatinib, sunitinib e regorafenib). Este estudo também inclui a intervenção de interesse (ripretinib mais melhores cuidados de suporte) e um dos comparadores identificados na matriz de avaliação (melhores cuidados de suporte).

Este estudo demonstrou benefício adicional de ripretinib relativamente a melhores cuidados de suporte, apenas em relação à sobrevivência livre de progressão. A sobrevivência livre de progressão foi de 27,6 semanas (IC 95% 4,6-6,9) para o braço de ripretinib e de 4,1 semanas (IC 95% 0,9-1,7) para o braço placebo (HR de 0,15, IC 0,09 – 0,25, p<0,0001).

Embora a diferença entre os braços do estudo, em relação à sobrevivência global, seja clinicamente significativa (65.6 semanas para ripretinib e 28.6 para placebo; HR 0,45, IC 95% CI 0,30-0,69; p nominal = 0,0001), esta diferença não foi formalmente testada.

Não foi demonstrado benefício adicional de ripretinib relativamente às outras medidas de eficácia, nomeadamente qualidade de vida e taxa de resposta.

Não foi demonstrado benefício adicional de ripretinib relativamente a melhores cuidados de suporte, em relação às medidas de segurança.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de Ripretinib na indicação "para o tratamento de doentes adultos com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) avançado que tenham recebido tratamento anterior com três ou mais inibidores da quinase, incluindo imatinib".

É considerado que existe indicação de VTA maior de ripretinib face ao comparador melhores cuidados de suporte.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Nos resultados do estudo INVICTUS, um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que inclui a população de interesse (doentes com GIST avançado que receberam tratamento prévio com, pelo menos, imatinib, sunitinib e regorafenib). Este estudo também inclui a intervenção de interesse (ripretinib mais melhores cuidados de suporte) e um dos comparadores identificados na matriz de avaliação (melhores cuidados de suporte).
- O estudo INVICTUS, demonstrou benefício adicional de ripretinib relativamente a melhores cuidados de suporte, apenas em relação à sobrevivência livre de progressão. A sobrevivência livre de progressão foi de 27,6 semanas (IC 95% 4,6-6,9) para o braço de ripretinib e de 4,1 semanas (IC 95% 0,9-1,7) para o braço placebo (HR de 0,15, IC 0,09 – 0,25, p<0,0001).
- Em relação à sobrevivência global, a diferença entre os braços do estudo é clinicamente significativa (65.6 semanas para ripretinib e 28.6 para placebo; HR 0,45, IC 95% CI 0,30-0,69; p nominal = 0,0001). Apesar desta diferença não ter sido formalmente testada, optou-se por quantificar o VTA com base neste resultado.
- Não foi demonstrado benefício adicional de ripretinib relativamente às outras medidas de eficácia, nomeadamente qualidade de vida e taxa de resposta.
- Não foi demonstrado benefício adicional de ripretinib relativamente a melhores cuidados de suporte, em relação às medidas de segurança.

10. Avaliação económica

Foi realizada avaliação económica do medicamento Ripretinib no tratamento de doentes adultos com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) avançado que tenham recebido tratamento prévio com três ou mais inibidores da cinase, incluindo imatinib.

O comparador foram os Melhores Cuidados de Suporte (MCS), correspondendo à terapêutica escolhida pelo médico, de acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica da CE-CATS.

Foi considerado um horizonte temporal de 15 anos lifetime. Considerando que a idade dos doentes no baseline é de 60, esta opção não permite incorporar todos os custos e benefícios ao longo da vida. No entanto, foi realizada uma análise de cenário com um horizonte lifetime (com máximo de 100 anos), que demonstrou um impacto marginal nos resultados.

Foi desenvolvido um partitioned survival model, tendo por base as caraterísticas do ensaio clínico INVICTUS, que serve de base ao estudo relacionado. O modelo incluiu três estados de saúde relacionados com a doença: sem progressão (PF), progressão de doença (PD) e morte. Para capturar o efeito dos doentes que permanecem em tratamento com ripretinib após a progressão, o estado PD no braço do ripretinib foi dividido em PD com tratamento e PD sem tratamento. Os ciclos foram de 28 dias, com correção de meio ciclo. Os doentes entram no modelo com 60.1 anos, sendo que 56,6% são homens. Estas características correspondem às verificadas no ensaio INVICTUS.

Os parâmetros de eficácia clínica basearam-se nos dados do estudo INVICTUS. Trata-se de um ensaio clínico de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que inclui a população de interesse (doentes com GIST avançado que receberam tratamento prévio com, pelo menos, imatinib, sunitinib e regorafenib), de acordo com a evidência apreciada na recomendação farmacoterapêutica da CE-CATS.

O estudo INVICTUS teve uma duração média de observação de 6,3 meses para os doentes tratados com ripretinib e de 1,6 meses para os doentes no braço placebo. O estudo demonstrou uma diferença estatisticamente significativa na sobrevivência livre de progressão PFS [27,6 semanas (IC 95% 4,6-6,9) para o braço de ripretinib e de 4,1 semanas (IC 95% 0,9-1,7) para o braço placebo (HR de 0,15, IC 0,09 – 0,25, p<0,0001)] e na sobrevivência global (OS) (65.6 semanas para ripretinib e 28.6 para placebo; HR 0,45, IC 95% CI 0,30-0,69; p nominal = 0,0001). A CE-CATS conclui na existência de indicação de VTA maior.

Tendo em consideração o horizonte temporal alargado, foi necessária uma extrapolação da análise de sobrevivência para informar as transições entre estadios no modelo.

Para a PFS, os modelos paramétricos foram ajustados diretamente aos dados de ripretinib + MCS e MCS (placebo) para fornecer extrapolações a longo prazo. A distribuição log-normal foi selecionada, de acordo com os métodos habituais, para a extrapolação da PFS em ambos os braços. Em análise de cenários foram consideradas distribuições alternativas, que não afetaram substancialmente as estimativas apresentadas.

Para a OS, foi selecionada a distribuição log-logística para realizar a extrapolação dos dados ajustados, identificada com base nos métodos habituais. A mortalidade de base da população portuguesa

dependente da idade foi aplicada a todos os estados de saúde para garantir que a sobrevivência não excedesse a sobrevivência da população em geral.

Para o tempo em tratamento (TTD), aos doentes no braço do ripretinib do estudo INVICTUS foi oferecida a opção de continuar o tratamento com ripretinib após a progressão na fase aberta. O efeito do tratamento pós-progressão com ripretinib na OS não pôde ser quantificado, mas o estado de PD foi dividido "em tratamento" e "não tratamento" para capturar com os custos do tratamento com ripretinib após a progressão. Foram utilizados modelos de sobrevivência paramétricos para dividir o estado PD em "em tratamento" e "não tratamento", com base numa análise de um parâmetro composto de PFS e descontinuação do tratamento. Com base nas análises habituais, foi selecionado o modelo exponencial.

Foram considerados os eventos adversos (EA) graves (nível de gravidade 3 e 4) que tenham sido verificados em mais do que 5% dos casos, com base em dados do ensaio clínico INVICTUS que suporta o estudo realizado.

A qualidade de vida dos diferentes estados de saúde foi estimada com base nos dados recolhidos no ensaio INVICTUS, utilizando a escala EQ-5D-5L. A partir dos dados individuais de 129 doentes, foi possível estimar os valores de utilidade para os 4 estados considerados no modelo, após mapeamento para as utilidades portuguesas, e validados por peritos portugueses. As desutilidades associadas aos eventos adversos foram estimadas com base na literatura publicada e em submissões anteriores.

Foram considerados diversos custos para a avaliação económica, nomeadamente i) Custos relacionados com o tratamento, ii) Custos relacionados com o estado de saúde, iii) Custos relacionados com os EA e iv) Custos relacionados com o fim de vida. Quando aplicável, os custos foram atualizados para preços de 2023.

Para os custos associados ao estado de saúde, a frequência de consumo de cada recurso foi estimada com base em literatura e no resultado de um painel de peritos, e valorizados com base em fontes oficiais. Os EA foram considerados todos como causa de internamento, valorizados com base em dados oficiais. Foi considerando um custo único para o final de vida, estimado com base na literatura publicada, tendo sido atualizado à taxa de inflação.

Com base na literatura foram identificadas as terapêuticas utilizadas habitualmente para os MCS. Tal resultou na estimativa de consumos para um conjunto de medicamentos i) específicos para gestão da dor no braço placebo e ii) concomitantes entre os dois braços. Os preços dos medicamentos foram extraídos da base de dados Infomed.

A variável com maior influência no RCEI foi o TTD do braço do ripretinib. Variações nesta variável podem resultar num aumento do RCEI. Tal sinaliza a elevada incerteza associada ao tempo até descontinuação do tratamento. As restantes variáveis têm impactos significativamente inferiores, destacando-se a OS do ripretinib, a PFS do ripretinib e a intensidade da dose relativa. Adicionalmente, foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística e fornecida uma análise de impacto orçamental e de montante de encargos.

A CE-CATS considera o estudo adequado para a tomada de decisão. As maiores fontes de incerteza relacionam-se com o tempo em tratamento e a dificuldade em estimar o efeito do tratamento na sobrevivência global após progressão. No entanto, os resultados são relativamente robustos em análises de sensibilidade. Considerando o RCEI, a CE-CATS considera que o medicamento não é custo-efetivo no contexto português, devendo ser a decisão de financiamento condicionada à redução do seu preço.

No seguimento desta recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

1. 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 (INVICTUS) CLINICAL STUDY REPORT - Study ongoing; Data cutoff 31 May 2019.

2. ADDENDUM TO CLINICAL STUDY REPORT Study Number DCC-2618-03-001 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 (INVICTUS) - Date of Addendum: 05 Jan 2023

3. 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: Original (10 AUG 2017), Amendment 1 (07 NOV 2017), Amendment 2 (01 MAR 2018), Amendment 3 (22 MAR 2018), Amendment 4 (27 AUG 2018), Amendment 5 (30 OCT 2018), Amendment 6 (06 MAR 2020)

4. DOSSIER DE VTA DO QINLOCK®