

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
 IPT-220/V1/19012024

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de ripretinib (Qinlock®) para el tratamiento de pacientes adultos con tumor avanzado del estroma gastrointestinal (TEGI) que han recibido tratamiento previo con tres o más inhibidores de quinasa

Fecha de publicación: 19 enero de 2024

## Índice

Introducción.....	1
Ripretinib (Qinlock®) .....	2
Farmacología .....	3
Eficacia.....	3
Estudio DCC-2618-03-001 (INVICTUS) – Estudio pivotal.....	3
Estudio de apoyo: DCC-2618-01-001 .....	6
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	7
Evaluaciones por otros organismos.....	8
Seguridad (15,17).....	8
Conjunto 1 – Estudio INVICTUS.....	9
Datos agregados conjunto 2 y 3.....	9
Valoración del beneficio clínico .....	10
Discusión .....	11
Conclusión.....	13
Grupo de expertos.....	14
Anexo.....	15
Referencias.....	17

## Introducción

El tumor del estroma gastrointestinal (TEGI) es el subtipo más frecuente de neoplasias malignas de origen mesenquimal (1). Su localización es variable, aunque presenta cierta preferencia por la localización gástrica (estómago [50-70%], intestino delgado [20-30%], recto [5%], colon [2%] y esófago) (2,3). Ocasionalmente, los TEGI primarios pueden aparecer en el peritoneo, o en órganos como el hígado, el páncreas, los ovarios, el útero o la próstata.



El TEGI es un tumor raro. La incidencia en nuestro país se estima en 1,11-1,24 casos por 100.000 habitantes/año (4), similar a la incidencia a nivel europeo (5,6).

La edad media al diagnóstico se sitúa entre 60-65 años y casi nunca ocurren antes de los 40 años. Hay una incidencia ligeramente mayor de TEGI en hombres (6).

Los factores pronósticos más importantes son la tasa mitótica, el tamaño del tumor y la localización. El estado mutacional no ha sido incorporado en la clasificación de riesgo hasta la fecha. La rotura del tumor es un factor pronóstico adverso adicional. Los TEGI gástricos tienen un mejor pronóstico que los de intestino delgado o recto (5,7).

Las mutaciones oncogénicas en los genes que codifican el receptor de tirosina quinasa (c-KIT) y receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA) están presentes en la mayoría de los TEGI. El 85% de los TEGI albergan mutaciones de c-KIT (~75%) o PDGFRA (10-20%) (6,8,9). En torno al 5% de todos los TEGI tienen la alteración en PDGFRA D842V como mutación primaria. Cerca de un 95% de los TEGI expresan el antígeno CD117 (10).

El abordaje terapéutico depende de la reseabilidad del tumor, su recurrencia o la presencia de metástasis a distancia, así como de la magnitud de la extensión y del pronóstico de la enfermedad en el momento del diagnóstico. El tratamiento de primera elección del TEGI es la cirugía, siempre y cuando el tumor sea resecable y no exista evidencia de enfermedad metastásica. La resección completa del tumor es potencialmente curativa para los pacientes con TEGI primario localizado, sin embargo, aproximadamente el 50% de los pacientes presentan recaídas entre los 2 y 3 años después de la resección, siendo el porcentaje superior al 50% en aquellos con alto riesgo (tamaño del tumor > 10cm o tasa mitótica > 10/50 high power field [HPF]) (11).

La capacidad de recidiva y metástasis años después de una aparente curación hace necesario estimar el riesgo de recurrencia o metástasis en cada paciente. Recientemente, se han incorporado biomarcadores para predecir este riesgo (3,5). En pacientes con metástasis o con TEGI no resecable, el tratamiento farmacológico frente a dianas moleculares se considera actualmente la terapia de elección.

La finalidad del tratamiento en pacientes con enfermedad irresecable o metastásica es paliativa, aumentar la supervivencia y la calidad de vida del paciente. Actualmente, imatinib, imatinib a dosis altas, sunitinib y regorafenib tienen indicación aprobada para el tratamiento del TEGI irresecable o metastásico o en pacientes recidivantes, y son los tratamientos de referencia en primera, segunda y tercera línea, respectivamente (12). Otros inhibidores de tirosina quinasa (ITK) como sorafenib, nilotinib, dasatinib, pazopanib o cabozantinib podrían ser opciones terapéuticas tras recaída a varias líneas de tratamiento (13), pero no tienen indicación aprobada en la Unión Europea. Recientemente, avapritinib en monoterapia ha recibido autorización para el tratamiento de pacientes adultos con TEGI irresecables o metastásicos portadores de la mutación D842V del PDGFRA (14). Los TEGI con la mutación D842V en PDGFRA se asocian con resistencia a los otros ITK (5).

Recientemente, se ha autorizado el uso de ripretinib en el tratamiento de TEGI en pacientes previamente tratados con tres o más ITK, incluyendo imatinib. Este informe tiene como objetivo presentar un posicionamiento terapéutico sobre su utilización.

## **Ripretinib (Qinlock®) (15)**

Ripretinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con TEGI que han recibido tratamiento previo con tres o más ITK, como imatinib.

La dosis recomendada es de 150 mg de ripretinib (tres comprimidos de 50 mg) una vez al día (QD), a la misma hora, con o sin alimentos. Pueden ser necesarias interrupciones o reducciones de la dosis en función de la seguridad y la tolerabilidad de cada paciente. La reducción de la dosis recomendada para las reacciones adversas es de 100 mg por vía oral QD.

El tratamiento con ripretinib debe continuar mientras se observe un beneficio o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Debe evitarse el uso concomitante de ripretinib con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Si se debe administrar conjuntamente un inductor potente o moderado del CYP3A, la frecuencia de administración de ripretinib puede incrementarse durante el periodo de administración conjunta. En el caso de los inductores potentes, la dosis puede aumentarse de 150 mg QD a 150 mg dos veces al día (BID).

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Solo se dispone de datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina [CLCr] < 30 ml/min). No se ha establecido una dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave. No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), moderada (Child-Pugh B) o grave (Child-Pugh C). Los datos de pacientes con insuficiencia hepática grave son limitados, por eso se recomienda una vigilancia estrecha de la seguridad global en estos pacientes.

Ripretinib se presenta como comprimidos de 50 mg en envases con 30 o 90 comprimidos.

Ripretinib fue designado como medicamento huérfano durante su desarrollo el 7 de noviembre 2017. El Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), reevaluó y decidió mantener la designación de medicamento huérfano el 7 de octubre 2021 (16).

Ripretinib está sujeto a seguimiento adicional (15).

## Farmacología (15)

Ripretinib es un nuevo inhibidor de la tirosina quinasa que inhibe el receptor tirosina quinasa del protooncogén KIT y la quinasa PDGFRA, incluidas la proteína natural y las mutaciones primarias y secundarias. Ripretinib también inhibe otras quinasas in vitro, como PDGFRB, TIE2, VEGFR2 y BRAF.

## Eficacia

### Estudio DCC-2618-03-001 (INVICTUS) – Estudio pivotal (15,17,18,19,20)

Es un estudio de fase 3, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico e internacional. El objetivo principal fue comparar la eficacia de ripretinib vs. placebo en pacientes que habían recibido previamente al menos 3 tratamientos con ITK (imatinib, sunitinib, y regorafenib).

La evaluación de la eficacia fue realizada mediante revisión central independiente enmascarada (RCIE) utilizando los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos RECIST 1.1 modificados (mRECIST), en la que los ganglios linfáticos y las lesiones óseas no eran lesiones diana y un nuevo nódulo tumoral en crecimiento progresivo dentro de una masa tumoral preexistente debía cumplir unos criterios específicos para considerarse una prueba inequívoca de progresión.

Los principales criterios de inclusión fueron pacientes adultos con diagnóstico histológico de TEG1 que presentaron progresión de la enfermedad después de haber recibido tratamiento con imatinib, sunitinib y regorafenib, o que presentaron intolerancia a alguno de estos tratamientos, incluso después de haber modificado las dosis según las recomendaciones. Además, se requería acceso a una muestra de tejido tumoral en caso de que no se hubiera administrado ninguna terapia contra el cáncer desde la recogida de la muestra. En caso contrario, se requería una muestra fresca de tejido tumoral. Los pacientes debían tener un ECOG de 0 a 2, así como una función orgánica adecuada y reserva de médula ósea.

Los principales criterios de exclusión fueron la presencia de enfermedades neoplásicas concurrentes, metástasis en el sistema nervioso central (SNC), insuficiencia cardíaca clasificada como NYHA II-IV, hipertensión o insuficiencia cardíaca no controladas, eventos tromboembólicos en los 6 meses previos, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) inferior al 50%, anomalías gastrointestinales (por ejemplo, consecuencias postoperatorias), prolongación del intervalo QTcF o antecedentes de síndrome de QT largo y estar recibiendo cualquier medicamento que pudiera interferir con la evaluación del ripretinib.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 a recibir ripretinib 150 mg QD o placebo, con una estratificación por el número de líneas previas de tratamiento (3 vs.  $\geq 4$ ) y ECOG (0 vs. 1 o 2).

Los participantes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, retirada del consentimiento, pérdida de seguimiento, muerte o interrupción del tratamiento del estudio debido a cualquier otro motivo. En caso de necesidad, la reducción de la dosis se realizó en decrementos de 50 mg.

El estudio se dividió en dos períodos de tratamiento: un período doble ciego en el que los pacientes recibieron el tratamiento asignado al azar, seguido de un período de tratamiento abierto para aquellos pacientes que presentaron progresión de la enfermedad. Durante el período de tratamiento abierto, se permitió el cruce desde el grupo de placebo a ripretinib, así como la continuidad del tratamiento con ripretinib para aquellos pacientes que lo tuvieron inicialmente asignado.

Las características demográficas fueron: mediana de edad de 60 años (de 29 a 83 años), con 79 pacientes (61,2%) de 18 a 64 años, 32 pacientes (24,8%) de 65 a 74 años y 18 pacientes (13,9%)  $\geq 75$  años (no se aleatorizó a ningún paciente  $\geq 85$  años); varones (56,6%); blancos (75,2%) y estado funcional del ECOG de 0 (41,9%), 1 (49,6%) o 2 (8,5%). El 63% de los pacientes había recibido 3 tratamientos previos y aproximadamente el 37% había recibido 4 o más tratamientos previos. La mediana del tiempo desde el diagnóstico inicial fue de 5,69 años. El 66% de los pacientes aleatorizados para recibir placebo pasaron al grupo de ripretinib durante el periodo abierto. En general, los brazos de tratamiento estaban equilibrados para la mayoría de las características demográficas. Hubo más pacientes mayores de 75 años en el brazo de placebo (23%) en comparación con el brazo de ripretinib (9%).

La variable principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP), definida como el tiempo transcurrido entre la fecha de aleatorización y la primera evidencia documentada de progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero.

La variable secundaria clave fue la tasa de respuesta objetiva (TRO), que se definió como la proporción de pacientes con una respuesta completa (CR) o parcial (PR) confirmada por RCIE. También se evaluó la supervivencia global (SG), definida como el tiempo transcurrido entre la fecha de aleatorización y la fecha de muerte por cualquier causa. Otras variables secundarias fueron el tiempo hasta la progresión (TTP), que se definió como el intervalo entre la fecha de aleatorización y la primera evidencia documentada de progresión de la enfermedad en el tratamiento inicial, basada en revisión radiológica independiente; la calidad de vida (CdV) evaluada mediante los cuestionarios EORTC-QLQ-C30 y EQ-5D-5L.

Los análisis de la variable principal y secundarias se realizaron en la población por intención de tratar (ITT) como análisis principal y en la población por protocolo (PP) como análisis de apoyo.

Para controlar el error de tipo I, se realizaron pruebas de hipótesis para la diferencia de tratamiento entre ripretinib y placebo, con un nivel de significación de 0,05. El orden principal secuencial fue el siguiente: primero se analizó la variable SLP, seguida por la variable secundaria clave TRO, y las variables secundarias SG y la CdV. Esta última se determinó por cambios desde el inicio hasta el Día 1 del Ciclo 2 en la función de rol y función física del cuestionario EORTC-QLQ-C30, cada una con un nivel de significación del 0,025. En caso de que alguna prueba de hipótesis no resultara significativa a un nivel alfa de 0,05, los análisis subsiguientes se considerarían descriptivos.

## Resultados

Con fecha de corte 31 de mayo de 2019, tras una mediana de seguimiento de 6,3 meses para el grupo de ripretinib y de 1,6 meses para el grupo placebo, se observó que el número de pacientes con progresión fue de 51 y 37 en los grupos de ripretinib y placebo, respectivamente. En el periodo doble ciego, la mediana de la SLP fue 6,3 meses (IC95%: 4,6 a 6,9) en el grupo de ripretinib comparado con 1,0 meses (IC95%: 0,9 a 1,7) en el grupo placebo. HR= 0,15 (IC95%: 0,09 a 0,25);  $p < 0,0001$ . En relación a las censuras, el porcentaje fue del 40% en el grupo de ripretinib y 15,9% en el grupo control. En el grupo de ripretinib se censuraron 34 pacientes (27 de ellos por no presentar progresión de la enfermedad en la última evaluación, pero tenían al menos una evaluación de la respuesta desde el inicio del estudio) y en el grupo control 7 pacientes.

La TRO observada en el grupo ripretinib fue 9,4% (IC95%: 4,2 a 17,7) vs. 0% (IC95%: 0,0 a 0,8) en el grupo placebo, con un valor de p de 0,0504 y no fue estadísticamente significativo.

En la fecha de corte se alcanzó la mediana de la SG en ambos grupos, los datos se consideran maduros (un 40% de los eventos de muertes se produjeron). En el grupo de ripretinib 26 (30,6%) pacientes fallecieron comparado con 26 (59,1%) de los pacientes del grupo de placebo. La mediana de la SG fue 65,6 (IC95%: 53,6 a 65,6) semanas para el grupo ripretinib y 28,6 (IC95%: 17,9 a 50,4) semanas para el grupo placebo. HR=0,36; IC95%: 0,21 a 0,62; con stratified log-rank test, p nominal = 0,0004 (estadísticamente no significativo debido al test jerárquico pre-especificado para las variables secundarias).

Los resultados de la variable principal y secundarias de la primera fecha de corte se muestran en la tabla 1 del anexo.

Los resultados de la SLP, la TRO y la SG de un corte de datos más reciente (10 de agosto de 2020) se muestran a continuación en la tabla 1. Las figuras 1 y 2 del anexo muestran el Kaplan-Meier de la SLP y la SG. Los resultados de la SLP fueron similares entre los subgrupos en función de la edad, el sexo, la región, el estado ECOG y el número de líneas de tratamiento previas.

**Tabla 1.** Resultados de eficacia del estudio INVICTUS (fecha de corte el 10 de agosto de 2020)

	Ripretinib (n = 85)	Placebo (n = 44)
<b>SLP<sup>a</sup></b>		
Número de acontecimientos (%)	68 (80)	37 (84)
Progresión de la enfermedad (%)	62 (73)	32 (73)
Muertes (%)	6 (7)	32 (73)
Mediana de la SLP (meses) (IC95%)	6,3 (4,6 a 8,1)	1,0 (0,9 a 1,7)
HR (IC del 95 %)	0,16 (0,10 a 0,27)	
<b>TRO<sup>a</sup></b>		
TRO (%)	11,8	0
(IC95%)	(5,8 a 20,6)	(0 a 8)
<b>SG</b>		
Número de muertes (%)	44 (52)	35 (80)
Mediana de la SG (meses) (IC95%)	18,2	6,3

	(13,1 a NE)	(4,1 a 10,0)
<b>HR (IC95%)<sup>b</sup></b>	0,42 (0,27 a 0,67)	

RCIE = revisión central independiente enmascarada; IC = intervalo de confianza; HR = hazard ratio (cociente de riesgos instantáneos); TRO = tasa de respuesta objetiva; NE = no estimable; SLP = supervivencia libre de progresión; SG = supervivencia global.

a. Evaluado según la RCIE.

b. El hazard ratio se basa en el modelo de regresión proporcional de Cox. Este modelo incluye factores de tratamiento y de estratificación de la aleatorización como factores fijos.

El análisis de sensibilidad de la SLP mostró discrepancias del 20,2% cuando se comparó la evaluación realizada por el investigador y RCIE durante el periodo doble ciego.

En relación al periodo abierto, se registraron 71 pacientes con progresión de la enfermedad, de los cuales 42 (49,4%) pertenecían al grupo de ripretinib y 29 (67,4%) al de placebo. De los 29 pacientes que recibieron placebo durante el periodo de doble ciego y posteriormente pasaron a tomar ripretinib 150 mg QD, la mediana (IC95%) del tiempo estimado hasta el cruce fue de 6,6 (5,1 a 9,1) semanas. De ellos, 10 pacientes seguían participando en el estudio en la fecha de corte. Además, de los pacientes que aumentaron la dosis a 150 mg de ripretinib BID, solo 1 de los 10 pacientes seguía en el estudio en la fecha de corte.

Para evaluar la CdV, se emplearon los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y el EQ-5D-5L, la significancia estadística se basó en el éxito de pruebas anteriores en la jerarquía de test estadísticos. En aquellos pacientes con progresión no se evaluó la CdV. Se evaluó el cambio desde el inicio hasta el día 1 del ciclo 2. En este punto, alrededor del 80% de los pacientes con placebo experimentaron progresión, en comparación con aproximadamente el 20% en el grupo de tratamiento activo. Hubo 9 pacientes sin respuesta en el grupo de placebo para el día 1 del ciclo 2, de un total de 42, mientras que el número de respondientes aumentó de 74 al inicio a 79-80 en el grupo de tratamiento activo. A pesar de que la alopecia fue un evento adverso común en el grupo que recibió ripretinib, se observó que la calidad de vida se mantuvo similar hasta el día 1 del ciclo 10 (aproximadamente 8 meses), tanto en pacientes con alopecia como en aquellos sin este acontecimiento adverso.

### Estudio de apoyo: DCC-2618-01-001 (15,17,21,22)

Es un ensayo clínico de fase 1, abierto, que evalúa dosis crecientes de ripretinib (fase de escalada), administrado como agente único durante ciclos de 28 días en pacientes con enfermedades neoplásicas avanzadas, incluido TEGI. Antes de ingresar al estudio, los pacientes debían haber recibido tratamientos aprobados que proporcionaran beneficios clínicos y presentar una diana molecular que justificase la actividad. Los datos de este informe se centran en los análisis intermedios de datos en pacientes con TEGI avanzado que formaron parte del estudio. Después de la fase de escalada de dosis, la fase de expansión incluyó diferentes cohortes de tumores, incluyendo TEGI y otras neoplasias hematológicas, gliomas malignos, melanomas, sarcomas de tejidos blandos y otros tipos de tumores sólidos asociados con alteraciones genómicas de KIT, PDGFR (A o B), TIE2, CSF1R o VEGFR2. Se estableció como dosis para la fase de expansión 150 mg QD.

Los principales criterios de inclusión para pacientes con TEGI fueron presentar una mutación de KIT y PDGFRA, progresión documentada o intolerancia tras al menos una línea de terapia sistémica contra el cáncer. Los pacientes debían tener una puntuación ECOG PS de 0 a 2 y al menos una lesión medible según los criterios RECIST versión 1.1. También se requería obtener una muestra de tejido tumoral.

Los principales criterios de exclusión de los pacientes con TEGI fueron ser wild-type o tener un estado desconocido para KIT o PDGFRA, haber recibido tratamientos previos contra el cáncer dentro de los 14 días previos, enfermedad cardíaca clase II-IV, eventos tromboticos arteriales o venosos dentro de los 6 o 3 meses, respectivamente, o intervalo QTc<sub>f</sub> prolongado, y comorbilidades clínicamente significativas.

Se realizó un análisis de los resultados en función del número de líneas de tratamientos previas. Tres cohortes incluyeron pacientes con TEGI con mutación en KIT o PDGFRA, incluyendo mutaciones resistentes a imatinib como KIT Exón 17 y PDGFRA D842V, que habían progresado tras al menos una línea de terapia antineoplásica sistémica o que habían sido intolerantes a ella.

Los análisis de eficacia clínica se basaron en la población ITT y en la fecha de corte de datos, el 38,7% de los pacientes seguían en el estudio. La causa más común de abandono del estudio fue la progresión de la enfermedad y la muerte. En todas las cohortes de TEGI, la mediana de seguimiento fue de 9,69 meses.

El criterio de valoración principal del estudio fue la TRO, y en cuanto a las respuestas generales, no se registró ninguna respuesta completa. En el conjunto de todos los pacientes tratados con ripretinib a una dosis de 150 mg QD (n=142), la TRO fue del 11,3%. En comparación, la TRO fue del 19,4% para aquellos que recibieron ripretinib como 2L, 14,3% en 3L (n=28), del 10,9% en 4L y del 7,2% para aquellos que recibieron ripretinib como tratamiento  $\geq$ 4L (N=83).

En comparación, se observó que la misma cohorte de 142 pacientes tenía una TRO del 2,8% respecto a su último tratamiento previo.

En relación a las variables secundarias, se observó una tasa de control de la enfermedad, respuesta o enfermedad estable (DCR por sus siglas en inglés, disease control rate) del 45,9% para todos los pacientes a las 26 semanas, siendo mayor para los pacientes tratados en 2L (60%), 3L (55,6%) y 4L (45,5%) en comparación con los tratados en la línea  $\geq$ 4 (37,2%). A las 52 semanas, la DCR fue del 23,2% para todos los pacientes y del 17,6% para la línea  $\geq$ 4. Además, la probabilidad de mantener el estado de respuesta (todos los pacientes) a las 52 semanas fue del 85,7% (IC95%: 53,9 a 96,2).

La mediana de la SLP en pacientes con TEGI que recibieron 150 mg QD como  $\geq$ 4L de terapia fue de 23,9 semanas (IC95%: 15,9 a 24,3), según la estimación de Kaplan-Meier. La probabilidad de mantener la SLP por 52 semanas fue del 21,7% (IC95%: 13,1% a 31,6%). Para los pacientes de 2L y 3L, la mediana de SLP fue de 41,7 y 36,3 semanas, respectivamente. Además, se observó una separación de las curvas de cada línea de terapia para la SLP.

Véase la tabla 2 en el anexo con los resultados de eficacia del estudio.

## Limitaciones, validez y utilidad práctica

De acuerdo con las recomendaciones actuales de la EMA para la realización de estudios para el desarrollo clínico de medicamentos antineoplásicos, las variables de eficacia utilizadas en el estudio pivotal y los auxiliares se consideran adecuadas (23).

Al ser una indicación para el tratamiento de enfermedad avanzada en recaída o refractariedad tras varias líneas de tratamiento, la variable principal utilizada SLP es adecuada, mientras que la SG se posiciona como una variable secundaria de gran importancia clínica. El cruce de pacientes desde el grupo placebo en el periodo doble ciego a ripretinib 150 mg QD en el periodo abierto y la posibilidad de escalada de dosis a 150 mg BID en pacientes inicialmente aleatorizados a ripretinib tras progresión dificulta y limita el análisis de la SG. Aunque en este caso la SG es una variable secundaria, es la variable clínicamente más significativa.

Otra posible limitación del estudio INVICTUS es el bajo número de participantes, si bien, dado que el TEGI es un tumor infrecuente (<6 casos/100.00 hab/año), y solo una pequeña proporción llega a una cuarta línea, se podría considerar que el estudio estaba correctamente dimensionado para el análisis estadístico de las diferentes variables.

El fracaso temprano de las pruebas estadísticas jerárquicas en el momento del análisis principal impidió analizar la significación estadística de los resultados de la SG y de CdV, los resultados de la SG no tuvieron control de error de tipo I.

Además, en el estudio se permitió la inclusión de pacientes con ECOG PS 0-2, sin embargo, para ECOG=2 sólo representaban el 8,5% de la muestra, a su vez los pacientes  $\geq 75$  años representaban el 14%, por lo que existe incertidumbre sobre si los resultados podrían no ser representativos en pacientes con un peor estado funcional, estando asociados a un peor perfil de eficacia y/o seguridad.

## Evaluaciones por otros organismos

La guía europea European Society for Medical Oncology (ESMO) ha incorporado en sus recomendaciones el uso de ripretinib para TEGI como 4L en pacientes que progresan o intolerantes a imatinib, sunitinib, regorafenib [I, A; Puntuación ESMO-MCBS v1.1: 3] (24,25).

El consenso de expertos del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de 2022 recomienda el tratamiento con ripretinib para TEGI como 4L (categoría 1) en pacientes que progresan tras el tratamiento previo con al menos tres ITK, incluyendo imatinib, además recomiendan aumentar la dosis a 150 mg BID en aquellos pacientes con progresión con el uso de ripretinib 150 mg QD, si bien, el uso de la doble dosis no ha sido aprobado por la EMA (26).

El GBA de Alemania considera que el tratamiento con ripretinib aporta un efecto terapéutico significativo con un beneficio adicional en pacientes adultos con TEGI que han recibido tratamiento previo el tratamiento previo con al menos tres ITK (27).

El CADTH de Canadá considera que ripretinib satisface la necesidad de los pacientes de un tratamiento efectivo de 4L para TEGI avanzado que retrasa la progresión de la enfermedad y prolonga potencialmente la supervivencia (28).

El NICE no recomienda el uso de ripretinib. Su comité reconoce que la evidencia aportada por los ensayos clínicos muestra que ripretinib aumenta la SLP y aumenta la SG en comparación con el mejor cuidado de apoyo y que ripretinib cumple con los criterios de NICE para ser considerado un tratamiento que prolonga la vida en enfermedad terminal (29).

La Guía de la SEOM, elaborada conjuntamente con el grupo GEIS recomienda ripretinib 150 mg diarios como el tratamiento estándar de cuarta línea (grado de evidencia I, A) (10).

El HAS de Francia considera que ripretinib aporta un valor clínico añadido moderado (CAV III) en el tratamiento del TEGI irreseccable o metastásico como terapia de cuarta línea (30).

## Seguridad (15,17)

Los datos de seguridad del tratamiento con ripretinib en pacientes con TEGI provienen de los siguientes conjuntos de datos:

- Conjunto 1: se obtuvo del estudio INVICTUS e incluyó a pacientes que recibieron 150 mg QD, aquellos con escalada de dosis hasta 150 mg BID y aquellos que fueron originalmente asignados al grupo placebo y cruzaron al grupo experimental. El tamaño de la muestra de este conjunto fue de 114 pacientes.

Conjunto 2: se obtuvo de pacientes de los estudios INVICTUS y DCC-2618-01-001 que recibieron 150 mg QD y aquellos con escalada de dosis hasta 150 mg BID. El tamaño de la muestra de este conjunto fue de 256 pacientes.

Conjunto 3: se obtuvo de todos los pacientes tratados con ripretinib. El tamaño de la muestra de este conjunto fue de 372 pacientes.

## Conjunto 1 – Estudio INVICTUS

El número de pacientes con TEGI, tratados con la dosis recomendada, fue 114. Estos 114 pacientes participaron en el estudio pivotal INVICTUS, incluyendo a 85 pacientes que recibieron ripretinib desde el inicio y a 29 pacientes que recibieron placebo antes de cambiar a ripretinib en el periodo abierto.

Durante el periodo doble ciego del estudio INVICTUS, la duración media (DE) del tratamiento fue de 24,44 (13,94) semanas para el grupo que recibió ripretinib y de 8,25 (6,75) semanas para el grupo placebo, con una mediana de 23,86 y 6 semanas, respectivamente. Del grupo de pacientes que recibieron ripretinib, el 46% tuvo una duración del tratamiento  $\geq 6$  meses, el 19%  $\geq 9$  meses y el 3,5% más de 12 meses.

De los 29 pacientes que recibieron placebo durante el periodo doble ciego y optaron por cambiar a ripretinib 150 mg QD durante el periodo abierto, la duración del tratamiento fue más corta, con una duración media (DE) del tratamiento de 16,87 (12,41) semanas y una duración mediana del tratamiento de 12 semanas. Un total del 24,1% tuvo una duración del tratamiento  $\geq 6$  meses, el 6,9%  $\geq 9$  meses y ninguno más allá de los 12 meses.

De los 11 pacientes que recibieron ripretinib 150 mg QD durante el periodo doble ciego y continuaron recibiendo 150 mg QD en el periodo abierto, un paciente (9,1%) tuvo una duración del tratamiento  $\geq 3$  meses, pero ninguno más allá de los 6 meses.

Durante el periodo doble ciego los eventos adversos emergentes con el tratamiento (TEAEs, por sus siglas en inglés) que fueron notificados por  $\geq 20\%$  de los pacientes en el brazo de ripretinib fueron: alopecia (51,8%), fatiga (42,4%), náuseas (38,8%), dolor abdominal (36,5%), estreñimiento (34,1%), mialgia (31,85%), diarrea (28,2%), disminución del apetito (27,1%), síndrome de disestesia palmo-plantar (SEPP) (21,2%) y vómitos (21,2%). En comparación, las proporciones correspondientes de TEAEs en el grupo placebo fueron dolor abdominal (30,2%), fatiga (23,3%) y disminución del apetito (20,9%).

En cuanto a la gravedad de los eventos adversos (EA), se notificaron EA de grado 3/4 en el 49,4% de los pacientes en el grupo de ripretinib, siendo los más comunes: anemia (9,4%), dolor abdominal e hipertensión (7,1% cada uno). En el grupo placebo, el 44,2% de los pacientes notificaron algún EA de grado 3/4, siendo la anemia (14,0%) el más frecuente.

Con respecto a los EA de especial interés (SAE), el 30,6% de los pacientes en el grupo de ripretinib notificaron algún SAE durante el periodo de doble ciego, siendo los más comunes: dolor abdominal (4,7%), anemia (3,5%), muerte (3,5%), náuseas (2,4%) y vómitos (2,4%). En el grupo placebo, el 44,2% de los pacientes notificaron algún SAE, siendo los más comunes la muerte (9,3%), dolor abdominal, lesión renal aguda, sepsis y astenia (4,7% cada uno).

En cuanto a las muertes, de los 25 pacientes que fallecieron durante los periodos de doble ciego y seguimiento a largo plazo, 22 murieron debido a la progresión de la enfermedad (11 pacientes en cada grupo). Cinco (5,9%) pacientes en el grupo de ripretinib y 10 (23,3%) pacientes en el grupo de placebo tuvieron TEAEs que condujeron a la muerte durante el tratamiento del estudio o dentro de los 30 días posteriores a la última dosis. Todas las muertes que ocurrieron durante los periodos abiertos y seguimiento posterior hasta el 31 de mayo de 2019 en ambos grupos de tratamiento fueron debido a la progresión de la enfermedad, excepto por un paciente cuya causa de muerte fue desconocida.

## Datos agregados conjunto 2 y 3

El análisis de los datos agregados de seguridad de los conjuntos de datos 2 y 3 están en línea con lo observado en el conjunto 1 – Estudio INVICTUS.

Se observó que las discontinuaciones debido a EA en el conjunto 3 representaron el 13,1%, siendo los TEAEs más comúnmente notificados el dolor abdominal, la insuficiencia cardíaca y la fatiga (0,9% cada uno); el íleo, el vómito, el deterioro general del estado físico, la sepsis y la disnea (0,6% cada uno).

En la fecha de corte de datos del 31 de agosto de 2019, según la solicitud de la FDA, la proporción correspondiente de cualquier EA que llevara a la discontinuación del tratamiento fue del 15,6% en el conjunto 3, del 13,7% en el subconjunto de TEGI en el conjunto 2 y del 13,2% en el conjunto 1.

Se observó que el porcentaje de pacientes con reducción de dosis debido a cualquier EA fue del 13,2% en el conjunto 3, del 14,5% en el conjunto 2 y del 9,6% en el conjunto 1. Además, las proporciones correspondientes de interrupciones en el tratamiento fueron del 46,8%, 48,4% y 41,2%, respectivamente. En conclusión, los resultados del análisis de datos agregados de seguridad en los conjuntos de datos 2 y 3 se alinearon con los observado en el conjunto 1, lo que sugiere una coherencia en la seguridad del tratamiento en todos los conjuntos.

### Descripción de EA seleccionados:

- SEPP: En el período doble ciego del estudio INVICTUS se notificó SEPP en 19 de los 85 (22,4 %) pacientes del grupo de ripretinib y en ningún paciente del grupo del placebo. El SEPP motivó la suspensión definitiva de la dosis en el 1,2 % de los pacientes, la interrupción temporal de la dosis en el 3,5 % de los pacientes y la reducción de la dosis en el 2,4 % de los pacientes. Todos los acontecimientos fueron de intensidad leve o moderada (58 % de grado 1 y 42 % de grado 2). En la población de seguridad agrupada se produjo SEPP en el 29,8 % de los 392 pacientes, incluidas reacciones adversas de grado 3 en el 0,5 %. La mediana del tiempo hasta el inicio del primer acontecimiento y su duración fue de 8,1 semanas (intervalo: de 0,3 semanas a 112,1 semanas) y 24,3 semanas (intervalo: de 0,9 semanas a 191,7 semanas), respectivamente.
- Hipertensión: Se observó una mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con ripretinib (15,3%) en comparación con el grupo placebo (4,7%). En la población de seguridad agrupada, se observó hipertensión en el 19,4% de los pacientes, incluyendo eventos de grado 3 en el 6,9%.
- Insuficiencia cardíaca: este EA se observó en el 1,2% de los pacientes tratados con ripretinib y motivó la suspensión definitiva de la dosis en todos ellos. En la población de seguridad agrupada, se produjo en el 1,5% de los pacientes, incluyendo eventos de grado 3 en el 1,0%. Además, se observó una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de grado 3 en el 4,0% de los pacientes.
- Aparición de neoplasias malignas cutáneas: En el estudio INVICTUS, se informó de la aparición de carcinoma de células escamosas de la piel (CCECu) y melanoma en pacientes tratados con ripretinib. Durante el periodo doble ciego, el 5,9% de los pacientes que recibieron ripretinib experimentaron CCECu, mientras que ningún paciente tratado con placebo presentó este EA. En la población de seguridad agrupada, el 8,7% de los 392 pacientes tratados con ripretinib experimentaron CCECu, y el 0,3% presentó melanoma. Además, se notificó EA de grado 3 en el 0,5% de los pacientes.

La distribución y proporción de los TEAEs, incluyendo su gravedad y los SAEs, es muy similar entre los conjuntos de datos de seguridad presentados. Esta similitud se mantiene cuando se comparan los datos con pacientes que habían recibido  $\geq 4$  líneas de terapia previa al tratamiento con ripretinib, y también en comparación con los datos de seguridad actualizados, solicitados por la FDA, que incluyen tres meses adicionales de seguimiento y 21 pacientes más. Además, el perfil de seguridad de ripretinib, tal como se caracterizó inicialmente, ha sido confirmado por el análisis de seguridad actualizado con una fecha de corte de datos del 10 de agosto de 2020. No se han encontrado nuevas preocupaciones de seguridad basadas en esta actualización de datos de seguridad.

### Valoración del beneficio clínico

La escala ESMO-MCBS v.1.1 aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. En este caso, para ripretinib, se aplicaría el formulario 2b para tratamientos no curativos cuando la variable principal del estudio pivotal es la SLP. Aplicando la escala 2b la puntuación según ESMO-MCBS scorecard es 3 (24,25).

El estudio INVICTUS proporciona evidencia de una ventaja estadísticamente significativa en SLP de ripretinib sobre el placebo como tratamiento de adultos con TEGI que han recibido tratamiento previo con tres o más inhibidores de quinasa. La variable de SG sugiere un posible beneficio clínico como variable secundaria, aunque sin la solidez de un análisis primario, por incumplimiento de los criterios jerárquicos de análisis de los criterios de valoración predefinidos. La mediana de la SLP fue 6,3 meses (IC95% 4,6 a 8,1) para el grupo tratado con ripretinib y de 1,0 meses (IC95%:0,9 a 1,7) para el grupo tratado con placebo, con un HR de 0,16 (IC95%: 0,10 a 0,27; valor p del test de log-rank estratificado < 0,0001).

## Discusión

Hasta la fecha, el tratamiento para pacientes con TEGI metastásico o irreseccable se basa en el uso de los ITK. El esquema de tratamiento actual implica la administración secuencial de los ITK: imatinib, sunitinib y regorafenib (4,10,13,31,32,33).

En general, los pacientes con TEGI presentan diferentes mutaciones que provocan la aparición de resistencia del tumor a los distintos ITK administrados, lo que resulta en una disminución de la SLP con cada línea de tratamiento.

Imatinib se considera el tratamiento estándar para pacientes con TEGI localmente avanzado, inoperable y metastásico. Sin embargo, la mayoría de los pacientes que inicialmente responden a imatinib acaban desarrollando resistencia, principalmente debido a mutaciones adicionales en c-KIT. La TRO para imatinib es del 68,1%, el porcentaje de enfermedad estable a las 12 semanas es del 15,6% y la mediana de la SLP es de 24 meses (34,35).

En el caso de los pacientes con TEGI metastásico irreseccable con mutación D842V del PDGFRA (son poco frecuentes y, en general, tienen un mal pronóstico) suelen, no responder al tratamiento con imatinib. Avapritinib tiene indicación autorizada en este escenario.

El tratamiento estándar de 2L es sunitinib. Se ha observado que su administración resulta en una TRO del 6,8%, un porcentaje de enfermedad estable a las 12 semanas del 53,0% y una mediana de SLP de 5,6 meses. La aparición de resistencia se debe a mutaciones secundarias adicionales o alternativas en el gen c-KIT, o a la presencia de múltiples mutaciones diferentes de KIT en diferentes áreas del tumor (34,36).

Tras confirmarse la progresión con sunitinib, como 3L el tratamiento estándar es regorafenib, la TRO observada es del 4,5%, el porcentaje de enfermedad estable a las 12 semanas es 53,0% y la mediana de la SLP 4,8 meses. Durante el tratamiento, varias mutaciones secundarias en el gen c-KIT se dan en tumores resistentes, incluyendo aquellas que se encuentran en el exón 13 y el exón 17 en el gen KIT (34,37).

Debido a las diferentes mutaciones, los pacientes que experimentan progresión tras varias líneas de tratamiento necesitan avanzar hacia nuevas opciones de tratamiento. Ripretinib fue diseñado específicamente para inhibir las dos regiones de control del interruptor que regulan estrechamente la transición entre la conformación inactiva y la activa de la quinasa y el interruptor de activación en el bucle de activación (KIT exones 17 y 18, y PDGFRA exones 18 y 19). De este modo, la antagonización del estado activo de la quinasa y su estabilización en su conformación inactiva permite que ripretinib se dirija a diferentes y heterogéneas mutaciones primarias y secundarias en KIT y PDGFRA.

El estudio de fase 3 INVICTUS evaluó a pacientes con TEGI que habían recibido previamente al menos tres tratamientos con ITK (imatinib, sunitinib y regorafenib), o que presentaron intolerancia a alguno de estos tratamientos, incluso después de haber ajustado las dosis según las recomendaciones. Se comparó la eficacia de ripretinib vs. placebo.

En la primera fecha de corte, el estudio cumplió con su variable principal, ya que ripretinib demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP en comparación con placebo en la población ITT, con una mediana de 6,3 meses frente a 1,0 mes, respectivamente (HR= 0,15; IC95%: 0,09 a 0,25; p < 0,0001). La TRO observada para el grupo de ripretinib fue del 9,4%, mientras que en el grupo de placebo fue del 0%; sin embargo, no fue estadísticamente significativo (P=0,0504). La mediana de la SG fue de 15,1 y 6,6 meses para el grupo de ripretinib y placebo, respectivamente (HR=0,36; IC95%: 0,21 a 0,62).

El análisis de los datos de una segunda fecha de corte confirmó lo observado en la primera: la SLP del grupo ripretinib fue de 6,3 meses en comparación con 1,0 mes para el grupo placebo, con un HR de 0,16 y un IC95% de 0,10 a 0,27. La TRO observada fue del 11,8% en el grupo ripretinib vs. el 0% en el grupo placebo. La mediana de la SG para el grupo ripretinib fue de 18,2 meses, mientras que para el grupo placebo fue de 6,3 meses, con un HR de 0,42 y un IC95% de 0,27 a 0,67.

A pesar de que la SG es la variable con mayor relevancia clínica, se consideró secundaria en este estudio y no se pudo determinar su significación estadística debido al diseño utilizado. En este sentido, la falta de significancia estadística de la TRO impidió una evaluación completa de la SG en este estudio. Aunque los datos de SG son considerados maduros, su interpretación es limitada debido al cruce de pacientes del grupo placebo al tratamiento activo, a pesar de ello, el beneficio clínico respecto a la SG al comparar ambos brazos es indiscutible (HR=0,36; IC95% 0,21 a 0,62). Además, los resultados respecto a la CdV también son limitados y presentan incertidumbre debido a la ausencia de pruebas formales estadísticas, datos faltantes y falta de escalas validadas específicas para TEGI. Es importante destacar que el estudio pivotal no midió cambios en la sintomatología específica en pacientes con TEGI.

Se llevó a cabo un análisis de subgrupos preespecificados previamente en relación con el estado ECOG (0 vs. 1 o 2) y el número de tratamientos previos (3 vs.  $\geq 4$ ), cuyos resultados concuerdan con los hallazgos generales del estudio, sin aparentes diferencias entre ellos. Sin embargo, debido al reducido tamaño de la muestra, la interpretación de estos análisis es muy limitada y solo deben considerarse exploratorios.

Los sujetos incluidos en el estudio y sus características basales pueden representar de forma adecuada a los pacientes que han progresado o presentan intolerancia a imatinib, sunitinib y regorafenib, y que son candidatos a una cuarta línea de tratamiento con ripretinib.

No se tuvo en cuenta el estado mutacional de los pacientes en el estudio pivotal ni se realizaron análisis al respecto.

El titular de la autorización de comercialización presentó los datos de un estudio de fase I abierto como apoyo al estudio INVICTUS. Este estudio incluyó una cohorte de pacientes con TEGI avanzado. La mediana de la SLP observada en esta cohorte que recibieron 150 mg QD como  $\geq 4$ L de terapia (n = 83) fue de 23,9 semanas (IC95%: 15,9 a 24,3), según la estimación de Kaplan-Meier. Para los pacientes de 2L y 3L, la mediana de SLP fue de 41,7 y 36,3 semanas, respectivamente.

Respecto a la evaluación de la seguridad, los datos se basan principalmente en el estudio INVICTUS. Los TEAEs notificados con más frecuencia ( $\geq 10\%$ ) de cualquier grado durante el tratamiento con ripretinib fueron alopecia, náuseas, mialgia, estreñimiento, diarrea, SEPP, pérdida de peso, espasmos musculares, incremento de la lipasa, dolor de cabeza, disnea, artralgia, hipertensión, piel seca, aumento de la bilirrubina en sangre, edema periférico, hipofosfatemia y, en menor frecuencia ( $\geq 1\%$  a  $<10\%$ ), prurito, estomatitis, erupción maculopapular, hiperqueratosis, depresión y dermatitis acneiforme. En el grupo de ripretinib, el 49,4% de los pacientes experimentó un TEAE de grado 3/4, el 30,6% de los pacientes tuvo un SAE, pero solo 7 pacientes (8,2%) tuvieron un TEAE que condujo a la interrupción del tratamiento. Un total de 7,1% experimentó un TEAE que provocó una reducción de la dosis, un 23,5% un TEAE que provocó la interrupción del tratamiento y un 5,9% un TEAE que provocó la muerte.

En general, los EA notificados por los pacientes que cruzaron al grupo de ripretinib estaban en línea con lo observado en el periodo doble ciego. Sin embargo, el pequeño tamaño muestral impide establecer conclusiones sólidas al respecto.

El diseño del estudio y la elección del placebo como comparador se considera aceptable ya que en el momento de iniciarse el estudio no había un tratamiento estándar de 4L aceptado para los pacientes con TEGI avanzado. En la práctica clínica, estos pacientes suelen ser incluidos en ensayos clínicos, o si no son candidatos a ensayos clínicos podrían recibir retratamiento con imatinib si la duración de respuesta inicial fue superior a 6 meses o tratamiento con otros ITK como uso fuera de indicación. Se desconoce el efecto de ripretinib en pacientes con metástasis cerebrales activas, insuficiencia cardíaca clasificada como NYHA II-IV, hipertensión o insuficiencia cardíaca no controladas.

En la actualidad hay diversos estudios con distintos medicamentos que evalúan la eficacia y seguridad en pacientes con TEGI cuando la 3L ha fracasado. Entre estos medicamentos en estudio se encuentran Paclitaxel, THE-630 (38,39).

## Conclusión

Ripretinib ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con TEGI que han recibido tratamiento previo con tres o más ITK, como imatinib. Los datos de eficacia proceden del estudio pivotal INVICTUS, muestran resultados estadísticamente significativos de la variable principal de eficacia SLP, tanto en una primera fecha de corte, como en una posterior. En esta última, su HR= 0,16 (IC95%: 0,10 a 0,27), siendo la mediana de SLP de 6,3 meses en el grupo de ripretinib y 1 mes en el grupo control. El resultado en SG no cumplió el criterio de significación por el análisis jerárquico del diseño del estudio; las medianas de SG fueron 18,2 meses en el grupo de ripretinib y 6,3 meses en el de placebo; HR= 0,42 (IC95% 0,27 a 0,67). El cruce de pacientes permitido del grupo de placebo al de ripretinib limita la valoración de la SG, y podría subestimar la magnitud del beneficio en SG.

Ripretinib ha mostrado un perfil de toxicidad aceptable, con tan sólo 6% de los pacientes requiriendo reducción de dosis y 5% interrupción definitiva como consecuencia de los efectos adversos. Los EA más frecuentes fueron: fatiga, alopecia, náuseas, mialgia, estreñimiento, diarrea, SEPP, pérdida de peso y vómitos. El perfil de seguridad de ripretinib es coherente con el esperado para su clase farmacológica y no se han identificado nuevas alertas de seguridad.

En general, los datos de eficacia obtenidos se pueden considerar relevantes en el contexto de una población con opciones de tratamiento muy limitadas y que parece ser resistente a la terapia con ITK autorizada. Teniendo en cuenta las limitaciones e incertidumbres de la evidencia disponible hasta el momento, ripretinib, es la única opción de tratamiento autorizada en pacientes con TEGI irreseccable o metastásico que hayan progresado tras tres o más líneas de tratamiento con ITK.

El tratamiento debe continuar mientras se observe un beneficio o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

## Grupo de expertos

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de la Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), el Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos (TTD), la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

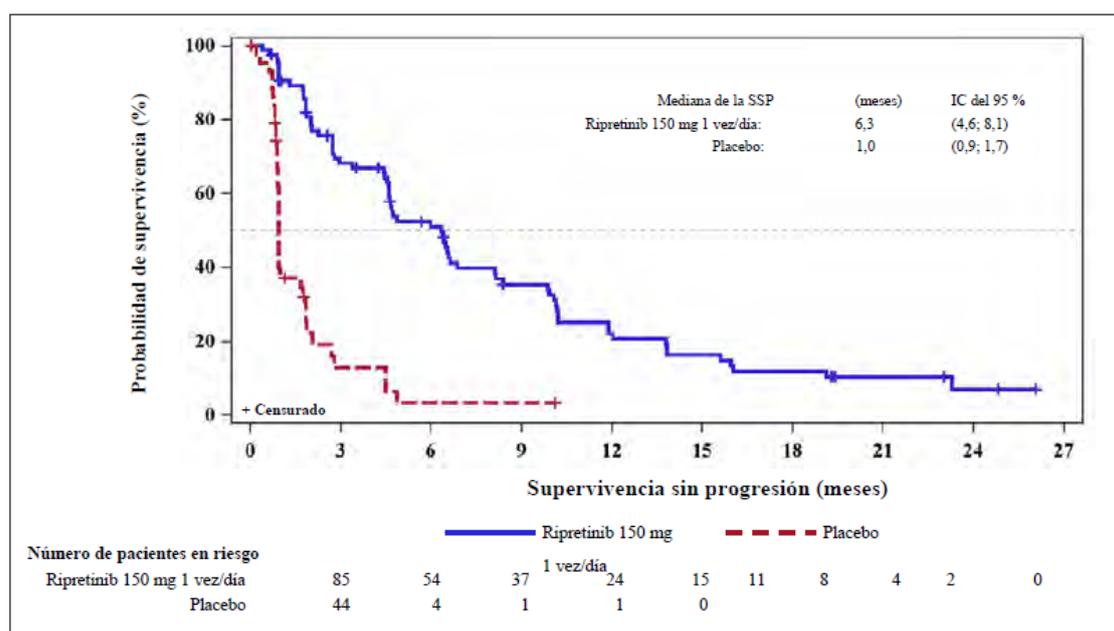
## Anexo

**Tabla 1.** Resultados de análisis principal en población ITT del estudio INVICTUS (fecha de corte 31 de mayo 2019)

Grupos de tratamiento	Ripretinib 150 mg QD	Placebo	Efecto estimado por comparación
Número de participantes	85	44	
SLP Mediana (IC95%)	27,6 (20,0 a 29,9)	4,1 (4,0, 7,3)	HR 0,15 (0,09 a 0,25) stratified log-rank; p < 0,0001
TRO, n (%) Diferencia en TRO (%),IC95%)	8 (9,4) 9,4 (0,2 a 17,5)	0	nominal p = 0,0504
CR n (%)	0	0	NE
PR n (%)	8 (9,4)	0	nominal p = 0,0504
SG (semanas) Mediana (IC95%)	65,6 (53,6 a 65,6)	28,6 (17,9 a 50,4)	HR 0,36 IC95% (0,21, 0,62) p = 0,0004 *
TTP (semanas) Mediana (IC95%)	28,0 (20,0 a 36,4)	4,1 (4,0 a 7,6)	

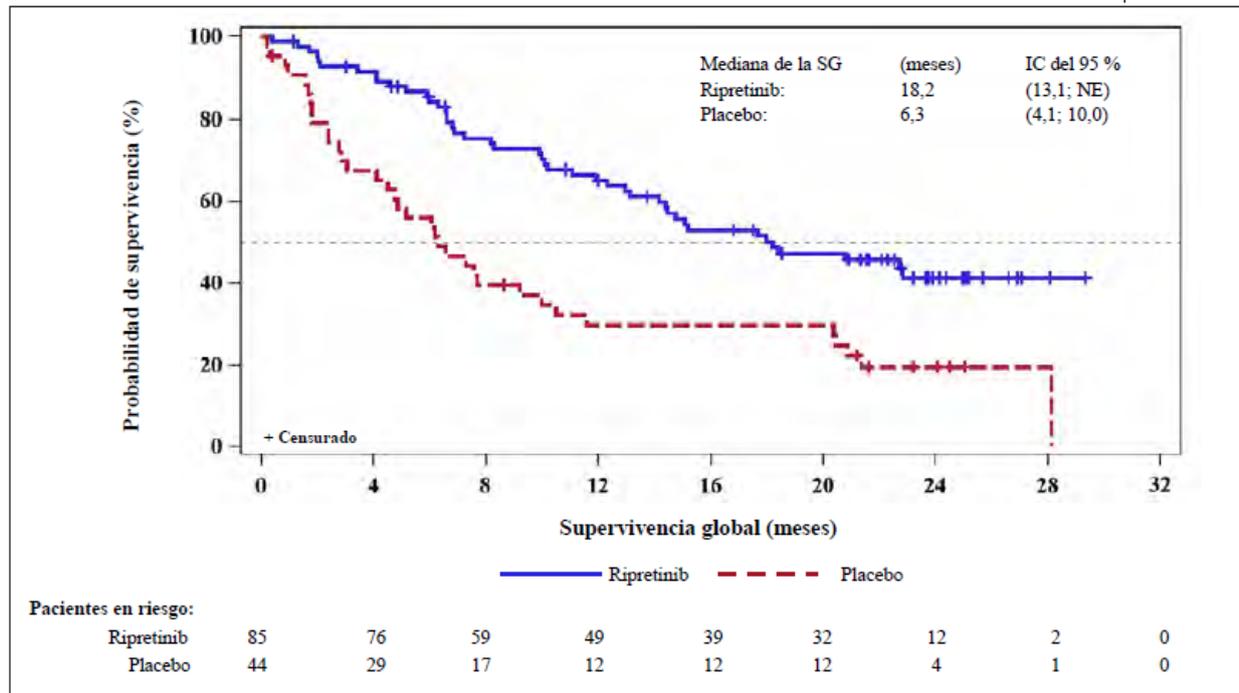
\*estadísticamente no significativo debido a la jerarquía de los test pre-especificado

**Figura 1.** Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión del estudio INVICTUS<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Fecha de corte de los datos: 10 de agosto de 2020

**Figura 2.** Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global del estudio INVICTUS<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Fecha de corte de los datos: 10 de agosto de 2020

**Tabla 2.** Resultados de análisis principal en población ITT del estudio DCC-2618-01-001

Parameters	Second Line (n = 31)	Third Line (n = 28)	Fourth Line or Greater (n = 83)	Total (N = 142)
Best overall response, No. (%) <sup>a</sup>				
CR	0	0	0	0
PR, confirmed	6 (19.4)	4 (14.3)	6 (7.2)	16 (11.3)
Stable disease	21 (67.7)	18 (64.3)	48 (57.8)	87 (61.3)
Progressive disease	4 (12.9)	6 (21.4)	22 (26.5)	32 (22.5)
Not evaluable	0	0	1 (1.2)	1 (0.7)
No response assessment	0	0	6 (7.2)	6 (4.2)
ORR (95% CI), %	19.4 (7.5 to 37.5)	14.3 (4.0 to 32.7)	7.2 (2.7 to 15.1)	11.3 (6.6 to 17.7)
Duration of response, No.	6	4	6	16
No. of patients with event (disease progression)	3	1	3	7
Median (95% CI), months	18.4 (5.7 to 18.4)	NE (12.0 to NE)	17.5 (5.6 to NE)	18.4 (11.1 to NE)
Time to response				
Median (range), months	3.8 (1.7-8.2)	1.9 (1.8-5.7)	3.7 (1.8-13.6)	3.7 (1.7-13.6)
Duration of treatment <sup>b</sup>				
Median (range), months	14.8 (1.0-31.1)	11.7 (1.8-29.1)	6.8 (0.1-32.8)	10.6 (0.1-32.8)
PFS				
No. of censored patients	8	6	13	27
Median (95% CI), months	10.7 (5.5 to 13.8)	8.3 (5.5 to 11.1)	5.5 (3.6 to 6.2)	5.6 (5.5 to 8.2)

Abbreviations: CR, complete response; GIST, gastrointestinal stromal tumor; NE, not estimable; ORR, objective response rate; PFS, progression-free survival; PR, partial response.

<sup>a</sup>Investigator response assessment.

<sup>b</sup>Sixty-four patients escalated to 150 mg twice a day among patients with GIST in the 150 mg once-daily dose group.

## Referencias

1. Ducimetière F, Lurkin A, Ranchère-Vince D, Decouvelaere AV, Péoc'h M, Istier L, et al. Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. *PLoS One*. 2011;6(8):e20294. doi: 10.1371/journal.pone.0020294. Epub 2011 Aug 3. PMID: 21826194.
2. Martí Obiol R, Garcés Albir M, López Mozos F, Ortega Serrano J. [Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumours. Analysis of our experience]. *Cir Esp*. 2013 Jan;91(1):38-43.
3. Mazzei MA, Cioffi Squitieri N, Vindigni C, Guerrini S, Gentili F, Sadotti G, Mercuri P, Righi L, Lucii G, Mazzei FG, Marrelli D, Volterrani L. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): a proposal of a "CT-based predictive model of Miettinen index" in predicting the risk of malignancy. *Abdom Radiol*. 2020;45(10):2989-96.
4. Rubió-Casadevall J, Borràs JL, Carmona C, Amejjide A, Osca G, Vilardell L, Izquierdo A, et al. Temporal trends of incidence and survival of sarcoma of digestive tract including Gastrointestinal Stromal Tumours (GIST) in two areas of the north-east of Spain in the period 1981-2005: a population-based study. *Clin Transl Oncol*. 2014 Jul;16(7):660-7.
5. Casali PG, Blay JY, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN–GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. septiembre de 2021. Disponible en: [https://www.annalsofncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2821%2904480-X\\_S0923-7534\(21\)04480-X](https://www.annalsofncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2821%2904480-X_S0923-7534(21)04480-X). doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.005. Online ahead of print. PMID: 34560242
6. Nilsson B, Bummig P, Meis-Kindblom JM et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era—a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005; 103: 821–829.
7. Gold JS, Gönen M, Gutiérrez A, Broto JM, García-del-Muro X, Smyrk TC, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumor: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2009;10(11):1045-52.
8. Ducimetiere F, Lurkin A, Ranchere-Vince D, et al. Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. *PLoS One* 2011; 6: e20294.
9. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2008;26:5352e9.
10. Serrano C, Álvarez R, Carrasco JA, Marquina G, Martínez-García J, Martínez-Marín V, Sala MÁ, Sebio A, Sevilla I, Martín-Broto J. SEOM-GEIS clinical guideline for gastrointestinal stromal tumors (2022). *Clin Transl Oncol*. 2023 Sep;25(9):2707-2717. (Acceso diciembre 2023).
11. Essat M, Cooper K. Imatinib as adjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumors: a systematic review. *Int J Cancer*. 2011 May 1;128(9):2202-14.
12. Serrano C, George S. Gastrointestinal Stromal Tumor: Challenges and Opportunities for a New Decade. *Clin Cancer Res*. 2020 Oct 1;26(19):5078-5085.
13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs). Versión 1.2021. Disponible en: NCCN.org. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/gist.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gist.pdf). Version 1.2021 — October 30, 2020. (Acceso julio 2021).
14. Ficha técnica de Avyakyt® (avapritinib). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information_es.pdf) ( Acceso abril 2023)
15. Ficha técnica de Qinlock® (ripratenib). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qinlock-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qinlock-epar-product-information_es.pdf) (Acceso abril 2023)
16. EMA/OD/0000057360: Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) meeting report on the review of applications for orphan designation. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/qinlock-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/qinlock-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf) (Acceso abril 2023).
17. EPAR Qinlock® (ripratenib). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/qinlock-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/qinlock-epar-public-assessment-report_en.pdf) (Acceso abril 2023).
18. 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. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03353753> (Acceso abril 2023)



19. A Phase 3 study of DCC-2618 versus placebo in patients with advanced Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) to learn more about the safety of DCC-2618 and how well it works against GIST in patients who have received prior anticancer treatments. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002446-76/ES> (Acceso abril 2023)
20. Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, Zalcborg J, Bauer S, Gelderblom H, 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
21. A Multicenter Phase 1, Open-Label Study of DCC-2618 to Assess Safety, Tolerability, Efficacy, and Pharmacokinetics in Patients With Advanced Malignancies. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02571036> (Acceso abril 2023)
22. Janku F, Abdul Razak AR, Chi P, Heinrich MC, von Mehren M, Jones RL, 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.
23. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA/CHMP/205/95 Rev.6) Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf) (Acceso abril 2023)
24. La guía europea European Society for Medical Oncology (ESMO) Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04480-X/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04480-X/pdf) (Acceso abril 2023)
25. ESMO-MCBS Scorecards para Ripretinib. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-228-1> (Acceso abril 2023)
26. von Mehren M, Kane JM, Riedel RF, Sicklick JK, Pollack SM, Agulnik M, et al. NCCN Guidelines® Insights: Gastrointestinal Stromal Tumors, Version 2.2022. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022 Nov;20(11):1204-1214.
27. Evaluación del GBA. Disponible en: [https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5469/2022-06-16\\_AM-RL-XII\\_Ripretinib\\_D-782\\_EN.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5469/2022-06-16_AM-RL-XII_Ripretinib_D-782_EN.pdf) (Acceso Abril 2023)
28. Evaluación del CADTH. Disponible en: <https://www.cadth.ca/riporetinib> (Acceso Abril 2023)
29. Evaluación del NICE. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta881/chapter/1-Recommendations> (Acceso Mayo 2023)
30. Evaluación del HAS para ripretinib en TEGI. Disponible en: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3324543/en/qinlock-riporetinib-gist#toc\\_1\\_1\\_2](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3324543/en/qinlock-riporetinib-gist#toc_1_1_2) (Acceso diciembre 2023)
31. Ficha técnica de Glivec® (imatinib). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/glivec-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/glivec-epar-product-information_es.pdf) (Acceso Abril 2023)
32. Ficha técnica de Sutent® (sunitinib). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sutent-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sutent-epar-product-information_es.pdf) (Acceso Abril 2023)
33. Ficha técnica de Stivarga® (regorafenib). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stivarga-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stivarga-epar-product-information_es.pdf) (Acceso Abril 2023)
34. Schaefer IM, DeMatteo RP, Serrano C. The GIST of Advances in Treatment of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2022 Apr;42:1-15.
35. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med.* 2002;347:472-480.
36. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet.* 006;368:1329-1338.
37. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al; GRID study investigators. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381:295-302.
38. A Phase II Study of Paclitaxel in Patients With Metastatic or Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) With Low P-glycoprotein Expression After Failure of at Least Imatinib, Sunitinib, and Regorafenib. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03944304> (Acceso Mayo 2023)
39. A Phase 1/2 Study of the Safety, Pharmacokinetics and Anti-Tumor Activity of the Oral KIT Inhibitor THE-630 in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05160168> (Acceso Mayo 2023)

