



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**Qinlock (ripretynib)  
we wskazaniu:  
w leczeniu dorosłych pacjentów  
z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym  
przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli  
wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami  
kinazy, w tym imatynibem.**

**Opracowanie analityczne**

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności  
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022

Nr: 18

Data ukończenia: 18.02.2022

---

## Spis treści

1	KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE.....	4
1.1	Przedmiot analizy .....	4
1.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	4
1.3	Ocena populacji docelowej.....	4
1.4	Ocena jakości dowodów naukowych .....	5
1.5	Ocena siły interwencji.....	5
1.6	Ocena ekonomiczna.....	6
1.7	Ocena niepewności wnioskowania .....	7
2	PRZEDMIOT ANALIZY .....	8
2.1	Informacje podstawowe.....	8
2.2	Szczegółowe warunki stosowania.....	9
2.2.1	Przeciwwskazania .....	9
2.2.2	Diagnostyka.....	9
3	OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ .....	10
3.1	Zdefiniowanie stanu klinicznego .....	10
3.1.1	Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	10
3.1.2	Problem zdrowotny - Informacje ogólne .....	12
3.1.3	Kryteria populacji docelowej .....	13
3.2	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	15
3.3	Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT .....	17
3.4	Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce .....	18
3.4.1	Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .....	18
3.4.2	Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce. ....	19
3.5	Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej .....	19
3.6	Horizon scanning.....	20
4	WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ .....	24
4.1	Szacowanie wielkości populacji .....	24
4.1.1	Opis metodyki.....	24
4.1.2	Wyniki oszacowań .....	25
4.2	Podsumowanie szacowania populacji.....	25
5	JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH .....	26
5.1	Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	26
5.2	Opis badań .....	27
5.3	Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii.....	29
5.4	Ocena jakości badań.....	29
5.4.1	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE .....	29
5.4.2	Opis komparatora .....	29
5.4.3	Opis punktów końcowych .....	30
5.4.4	Ocena innych elementów jakości badania.....	30
5.4.5	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania .....	30
5.4.6	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania .....	31
5.5	Podsumowanie jakości materiału dowodowego .....	32
6	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	33
6.1	Ocena skuteczności klinicznej .....	33
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania .....	39
6.3	Podsumowanie siły interwencji .....	41
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI.....	43

---

7.1	Założenia i dane wejściowe do modelu.....	43
7.1.1	Założenia.....	43
7.1.2	Dane wejściowe .....	43
7.2	Oszacowanie kosztów terapii.....	43
7.2.1	Założenia.....	43
7.2.2	Wyniki.....	44
7.2.3	Podsumowanie.....	44
7.3	Model farmakoekonomiczny .....	44
7.3.1	Założenia.....	44
7.3.2	Wyniki.....	46
7.4	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	47
7.5	Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	48
7.6	Podsumowanie oceny ekonomicznej .....	51
8.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA .....	52
8.1	Niepewność metodyki materiału dowodowego .....	52
8.2	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability) .....	52
8.3	Niepewność dodatkowych danych .....	52
8.4	Niepewność założeń modelu ekonomicznego .....	52
8.5	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego .....	52
8.6	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	53
9.	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH .....	54
9.1	Populacja docelowa .....	54
9.2	Wskaźniki oceny efektywności.....	54
9.3	Oczekiwane korzyści zdrowotne .....	54
10.	PIŚMIENNICTWO .....	55
11.	ZAŁĄCZNIKI.....	56
11.1	Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT .....	56
11.2	Stan kliniczny EPAR.....	57
11.3	Strategia wyszukiwania Qinlock .....	58
11.4	Strategia analizy HTA Qinlock.....	59

# **1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE**

## **1.1 Przedmiot analizy**

Przedmiotem analizy jest produkt leczniczy Qinlock (ripiretynib) zarejestrowany 18.11.2021 r. we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem.

Decyzją wykonawczą KE z 08.11.2017 r. nadano status leku sierocego.

Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającemu dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

Lek ma postać tabletek po 50 mg w opakowaniach po 30 tabl. i 90 tabl. Produkt leczniczy Qinlock podaje się doustnie. Zalecana dawka to 150 mg ripiretynibu (trzy tabletki po 50 mg), przyjmowana raz na dobę. Leczenie produktem Qinlock należy kontynuować, dopóki obserwuje się korzyści z jego stosowania lub do czasu wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności.

Ripiretynib jest nowym inhibitorem kinazy tyrozynowej, który hamuje ekspresję protoonkogenu KIT dla receptora o aktywności kinazy tyrozynowej i kinazy PDGFRA, w tym typu dzikiego oraz mutacji pierwotnych i wtórnych. Ripiretynib hamuje również in vitro inne kinazy, takie jak PDGFRB, TIE2, VEGFR2 i BRAF.

## **1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej**

GIST jest rzadko występującym mięsakiem, jednak najczęstszym złośliwym nowotworem mezenchymalnym przewodu pokarmowego. Najczęstszym umiejscowieniem pierwotnym GIST jest żołądek, ale choroba może wystąpić w całym przewodzie pokarmowym. U mężczyzn choroba występuje nieznacznie częściej. Mediana wieku zachorowania wynosi około 60-65 lat, z szerokim zakresem. Występowanie u dzieci jest bardzo rzadkie. GIST stanowi około 0,1% do 3,0% wszystkich nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego z roczną częstością występowania na poziomie od 4,3 do 22 na milion osób na świecie. W większości badań roczna częstość występowania w krajach europejskich wynosi od 10 do 15 na milion osób.

W odnalezionych wytycznych klinicznych brak jest rekomendowanych z najwyższą siłą opcji terapeutycznych obok ripiretynibu po leczeniu trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem.

Na podstawie wytycznych można wskazać, że poza zastosowaniem ripiretynibu pacjenci mogą wziąć udział w badaniu klinicznym (ESMO 2021, NCCN 2020) lub zastosować opcje terapeutyczne, których zastosowanie oparto na podstawie ograniczonych danych (NCCN 2020).

Brak jest opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. we wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem.

Należy zauważyć że, w roku 2020 Prezes Agencji i Rada Przejrzystości uznała trzykrotnie za zasadne refundowanie regorafenibu w ramach RDTL w IV linii leczenia we wskazaniach: GIST jelita krętego, GIST dwunastnicy i GIST jelita cienkiego. Dlatego regorafenib może stanowić opcję terapeutyczną dla wybranych pacjentów w Polsce w ocenianym wskazaniu. Należy jednak zaznaczyć, że regorafenib jest zalecany w leczeniu III linii zgodnie z wytycznych ESMO 2021 i NCCN 2020.

Zgodnie z dokumentem EPAR nie ma zatwierdzonych opcji leczenia w UE dla tej późnej linii (4. i późniejsza linia) dla populacji pacjentów z GIST. W przypadku pacjentów, u których doszło do progresji podczas leczenia zatwierdzonymi opcjami terapeutycznymi, progresja nowotworów wywołanych przez mutację protoonkogenu KIT (ang. Proto-Oncogene Receptor Tyrosine Kinase) opiera się przede wszystkim na rozwoju dalszych mutacji opornych na KIT. Obecnie nie ma zatwierdzonych terapii celowanych, które w szerokim zakresie hamują wtórne lekooporne mutacje w GIST. Tak więc w Europie nadal istnieje duża niezaspokojona potrzeba zdrowotna na inhibitory kinaz, które są skuteczne przeciwko tym zmutowanym formom KIT i PDGFRA.

## **1.3 Ocena populacji docelowej**

Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej oszacowano na 38 (min 33; max 42) pacjentów w skali roku. Przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować ripiretynib. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy

---

pacjenci otrzymają ocenianą technologię, ww. oszacowania można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej. Istnieje także niepewność w zakresie rzeczywistego odsetka pacjentów, którzy po leczeniu sorafenibem będą leczeni ripretynibem.

## 1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Ripretynib oceniono na podstawie poprawnie zaprojektowanego badania RCT (INVICTUS) o wysokiej wiarygodności wyników. Dla większości domen ryzyko błędu systematycznego, wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration, badania INVICTUS określono jako niskie. Pewne zastrzeżenia określono dla ryzyka błędu wynikającego z procesu randomizacji. Badane grupy były heterogeniczne pod względem wieku. Większy odsetek pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) zakwalifikowano do grupy placebo (50%) w porównaniu z grupą interwencji (33%). W grupie leczonej placebo 22,7% (n=10) stanowili pacjenci w bardzo podeszłym wieku ( $\geq 75$  lat) w porównaniu do 9,4% (n=8) w grupie leczonej ripretynibem.

## 1.5 Ocena siły interwencji

### Wpływ na przeżycie

Mediana OS (w miesiącach) (95% CI) wynosiła 18,2 (13,1; NE) w przypadku ramienia RPT w porównaniu z 6,3 (4,1; 10,0) w przypadku ramienia PLC, nominalna wartość HR = 0,42 (0,27; 0,67). Nie oceniano OS pod względem istotności statystycznej z powodu procedury sekwencyjnego testowania drugorzędowych punktów końcowych. Data odcięcia danych 10 sierpnia 2020 r.

### Jakość życia

Stan zdrowia oceniany przez pacjenta, funkcje fizyczne. Różnica skorygowanych średnich zmian w pierwszym dniu 2. cyklu względem wartości wyjściowej; TD=10,5 (95%CI: 3,4; 17,6). Nie oceniano wyniku pod względem istotności statystycznej z powodu procedury sekwencyjnego testowania drugorzędowych punktów końcowych.

Stan zdrowia oceniany przez pacjenta, pełnienie ról. Różnica skorygowanych średnich zmian w pierwszym dniu 2. cyklu względem wartości wyjściowej; TD=20,6 (95%CI: 8,6; 32,6). Nie oceniano wyniku pod względem istotności statystycznej z powodu procedury sekwencyjnego testowania drugorzędowych punktów końcowych.

### Pozostałe punkty końcowe

Mediana PFS określona przez BICR (w miesiącach) (95% CI) wynosiła 6,3 (4,6; 8,1) w przypadku produktu Qinlock w porównaniu z 1,0 (0,9; 1,7) w przypadku placebo, HR (95% CI) 0,16 (0,10; 0,27), wartość p <0,0001. Data odcięcia danych 10 sierpnia 2020 r.

Odsetek obiektywnych odpowiedzi: ORR (%) wynosił 9,4 (4,2; 18) w przypadku ramienia przyjmującego RPT w porównaniu z 0 (0; 8) w przypadku ramienia przyjmującego PLC, wartość p = 0,0504, wynik nie był statystycznie istotny. Data odcięcia danych: 31 maja 2019 r.

### Bezpieczeństwo

Prawie wszyscy pacjenci doświadczyli co najmniej jednego TEAE podczas okresu leczenia okresie zaślepieniem badania; 98,8% w ramieniu ripretynibu vs 97,7% pacjentów w ramieniu placebo. W grupie ripretynibu u 49,4% pacjentów wystąpiło TEAE stopnia 3/4, u 30,6% pacjentów wystąpiło SAE związane z leczeniem, ale tylko u 7 pacjentów (8,2%) wystąpiło TEAE prowadzące do przerwania leczenia. W sumie 7,1% doświadczyło TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki, 23,5% TEAE prowadzące do przerwania dawkowania, a 5,9% TEAE prowadzące do śmierci. W grupie placebo 44,2% doświadczyło TEAE stopnia 3/4, 44,2% miało SAE związane z leczeniem, 11,6% TEAE prowadzące do przerwania leczenia, 2,3% TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki, 20,9% TEAE prowadzące do przerwania leczenia, a 23,3% TEAE prowadzące do śmierci.

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

Działania niepożądane stopnia 3/4 ( $\geq 2\%$ ) obserwowane u pacjentów leczonych produktem Qinlock w zbiorczej populacji wyodrębnionej do analizy bezpieczeństwa (n=392) obejmowały: wzrost stężenia lipazy (14,8%),

niedokrwistość (14,0%), ból brzucha (8,2%), nadciśnienie (6,9%), zmęczenie (4,1%), hipofosfatemię (4,1%), wymioty (2,6%), duszność (2,0%), biegunkę (2,0%) i wzrost stężenia bilirubiny we krwi (2,0%).

Ciężkie działania niepożądane ( $\geq 1\%$ ) obserwowane u pacjentów leczonych produktem Qinlock to niedokrwistość (3,8%), duszność (2,3%), wymioty (2,0%), nudności (1,8%), zmęczenie (1,5%), wzrost stężenia bilirubiny we krwi (1,3%), zaparcia (1,0%) oraz osłabienie mięśni (1,0%).

## 1.6 Ocena ekonomiczna

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. 71 pacjentów uczestniczących w badaniu, których włączono do fazy open-label badania (po stwierdzeniu progresji), w tym 42 (49,4%) pacjentów w ramieniu RPT i 29 (67,4%) pacjentów w ramieniu PLC, otrzymywało ripretynib po stwierdzeniu progresji choroby. Uniemożliwiło to ocenę bez zakłóceń efektu w grupie PLC dla oceny przeżycia całkowitego.

Ponadto badanie INVICTUS obejmowało możliwość zwiększania dawki ripretynibu ze 150 mg raz na dobę do 150 mg dwa razy na dobę u pacjentów z postępującą chorobą (dotyczyło to 36,5% pacjentów z ramienia RPT 31/85). Brak jest danych dot. całkowitej dawki ripretynibu przyjętej przez pacjentów w badaniu. Zgodnie z ChPL Qinlock zalecana dawka to 150 mg ripretynibu przyjmowana codziennie raz na dobę.

Do wyliczeń kosztu terapii uwzględniono dane z badania rejestracyjnego. Przyjęto, że lek będzie stosowany do progresji choroby, tj. przez 6,3 mies., co przekłada się na 191 dni terapii i przez 1 rok. Nie uwzględniono możliwości zmniejszenia dawki leku przez pacjenta. Koszt leczenia produktem leczniczym Qinlock na pacjenta oszacowano na 860 tys. PLN dla czasu terapii do progresji choroby oraz 1,64 mln PLN dla terapii rocznej.

Oszacowano LYG, zysk lat życia określono na podstawie krzywej K-M dla OS z badania INVICTUS (nie uwzględniono korekty efektu przejścia pacjentów z ramienia PLC do ramienia RPT). Oszacowana wartość LYG dla porównania RPT vs PLC w horyzoncie dożywotnim wyniosła ok. 1,17 roku.

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej ripretynibu we wskazaniu: w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym GIST, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 12 stycznia 2022 roku. Do przeglądu systematycznego włączono dwie analizy (PBAC 2021 i Liao 2021).

Oszacowany w odnalezionych analizach współczynnik efektywności kosztowej wyniósł:

- od 155 000 AUD/QALY do 255 000 AUD/QALY (oszacowania PBAC, wartość ICER na poziomie od 75 000 AUD/QALY do 95 000 AUD/QALY byłaby wymagana, aby uznać ripretynib za kosztowo efektywny; średni kurs dolara australijskiego: 1 AUD = 2,8761 PLN);
- 244,010 USD/QALY (Liao 2021, przy przyjętym progu na poziomie opłacalności: 150 000 USD/QALY; średni kurs dolara amerykańskiego: 1 USD = 3,9879 PLN).

W dokumencie PBAC 2021 wskazano, że wartość ICER na poziomie od 75 000 AUD/QALY do 95 000 AUD/QALY byłaby wymagana, aby uznać ripretynib za kosztowo efektywny. Natomiast w pracy Liao 2021 wskazano, że przyjęto próg opłacalności na poziomie 150 000 USD/QALY, tym samym na podstawie uzyskanych wyników w odnalezionych analizach ekonomicznych można wskazać, iż oszacowany ICER dla porównania RPT (+BSC) vs BSC znajduje się powyżej przyjętego w pracach proggu opłacalności.

Należy także zauważyć, że analiza przedstawiona w dokumencie PBAC 2021 dotyczyła populacji szerszej (pacjenci z zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym GIST, u których doszło do progresji lub nietolerancji podczas leczenia imatynibem i sunitynibem) niż zarejestrowana przez EMA dla leku ripretynib (dorośli pacjenci z zaawansowanym GIST, którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem).

Wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dnia 12.01.2022 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Qinlock i ripretinib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację negatywną oraz 5 wzmianek o rekomendacjach będących w trakcie opracowywania. W odnalezionej rekomendacji negatywnej zwraca się głównie uwagę na niepewność i dużą wysokość inkrementalnego współczynnika efektywności kosztowej (ICER) przy proponowanej cenie produktu leczniczego.

---

## 1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Ripretynib oceniono na podstawie poprawnie zaprojektowanego badania RCT o wysokiej wiarygodności wyników. Dla większości domen ryzyko błędu systematycznego, wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration, badania INVICTUS określono jako niskie. Pewne zastrzeżenia określono dla ryzyka błędu wynikającego z procesu randomizacji.

Uczestnicy zostali przydzieleni drogą randomizacji do grupy otrzymującej produkt Qinlock w dawce 150 mg (n=85) lub do grupy otrzymującej placebo (n=44) doustnie raz na dobę w ciągłych cyklach trwających 28 dni. Placebo odpowiadało najlepszemu leczeniu objawowemu. Na podstawie raportu EPAR, wytycznych praktyki klinicznej oraz Obwieszczenia MZ należy uznać PLC, odpowiadający BSC, za właściwy komparator dla ocenianej technologii.

Zidentyfikowano następujące ograniczenia jakości badania rejestracyjnego:

- Liczebność pacjentów biorących udział w badaniu (85 vs 44 pacjentów) była ograniczona;
- 29 (67,4%) pacjentów w ramieniu placebo, otrzymywało ripretynib po stwierdzeniu progresji choroby. Uniemożliwiło to ocenę bez zakłóceń efektu w grupie PLC dla oceny przeżycia całkowitego;
- Badanie INVICTUS obejmowało możliwość zwiększania dawki ripretynibu ze 150mg raz na dobę do 150 mg dwa razy na dobę u pacjentów z postępującą chorobą (dotyczyło to 36,5% pacjentów z ramienia RPT 31/85). Zgodnie z ChPL Qinlock zalecana dawka to 150 mg ripretynibu przyjmowana codziennie raz na dobę;
- Ponieważ ORR, kluczowy drugorzędowy punkt końcowy, nie osiągnął istotności na poziomie 0,05; ze względu na hierarchiczną strategię analizy statystycznej, nie można było dokonać oceny istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak OS i QoL pod względem ich istotności statystycznej.

W zakresie przenoszalności wyników badania do warunków polskich ustalono, że według danych przedstawionych w EPAR Qinlock spośród wszystkich pacjentów włączonych do badań rejestracyjnych produktu leczniczego Qinlock 97 z 129 (76%) było rasy kaukaskiej. Badanie było przeprowadzane na terenie Polski (czterech pacjentów włączonych do badania było leczonych w Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie). Pozostałe ośrodki badawcze znajdowały się głównie na terenie USA i państw Europy Zachodniej.

## 2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

### 2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie</b>	Qinlock, tabletki, 50 mg, 30 tabl., 90 tabl.
<b>Substancja czynna</b>	ripretynib
<b>Oceniane wskazanie</b>	W leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem., C26.9
<b>Kryteria diagnostyczne</b>	Brak.
<b>Pozostałe zarejestrowane wskazania</b>	Brak.
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka to 150 mg ripretynibu (trzy tabletki po 50 mg), przyjmowana raz na dobę codziennie o tej samej porze podczas posiłku lub niezależnie od posiłków. Leczenie produktem Qinlock należy kontynuować, dopóki obserwuje się korzyści z jego stosowania lub do czasu wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Mechanizm działania</b>	Ripretynib jest nowym inhibitorem kinazy tyrozynowej, który hamuje ekspresję protoonkogenu KIT dla receptora o aktywności kinazy tyrozynowej i kinazy PDGFRA, w tym typu dziki oraz mutacji pierwotnych i wtórnych. Ripretynib hamuje również in vitro inne kinazy, takie jak PDGFRB, TIE2, VEGFR2 i BRAF.
<b>Grupa ATC</b>	L01EX19
<b>Status leku sierociego</b>	Tak, 08.11.2017 r. Decyzja nr: EU/3/17/1936 <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/17/1936-public-summary-opinion-orphan-designation-1-4-bromo-5-1-ethyl-7-methylamino-2-oxo-12-dihydro-16_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/17/1936-public-summary-opinion-orphan-designation-1-4-bromo-5-1-ethyl-7-methylamino-2-oxo-12-dihydro-16_en.pdf</a> [dostęp: 02.02.2022 r.]
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs). Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w planie zarządzania ryzykiem (ang. risk management plan, RMP), przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wsze kich jego kolejnych aktualizacjach. Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.
<b>Data dopuszczenia do obrotu</b>	18.11.2021 r.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V. Atrium Building 4th Floor Strawinskylaan 3051 1077ZX, Amsterdam Holandia

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Qinlock: Ostatnia aktualizacja 13.12.2021 r.:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qinlock-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qinlock-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 02.02.2022 r.]



---

## 2.2 Szczegółowe warunki stosowania

### 2.2.1 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w wykazie substancji pomocniczych, tj.: Krospowidon (E1202), Hypromelozy octano – bursztynian, Laktoza jednowodna, Magnezu stearynian (E470b), Celuloza mikrokrystaliczna (E460), Krzemionka, uwodniona koloidalna (E551).

### 2.2.2 Diagnostyka

W ramach diagnostyki poniżej przedstawiono informacje zgodne z zawartymi w ChPL Qinlock.

#### 2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Czynność nerek: Dostępne są jedynie ograniczone dane kliniczne dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek [klirens kreatyniny (CLcr) <30 ml/min]. Nie ustalono zalecanej dawki produktu leczniczego Qinlock u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Czynność wątroby: Nie ustalono zalecanej dawki produktu leczniczego Qinlock u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U tych pacjentów zaleca się ścisłe monitorowanie ogólnej skuteczności leczenia.

Ciśnienie krwi: Nie wolno rozpoczynać leczenia ripretynibem, dopóki ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane.

Niewydolność serca: W przypadku stosowania ripretynibu obserwowano występowanie niewydolności serca (w tym niewydolności serca, ostrej niewydolności serca, ostrej niewydolności lewokomorowej i zaburzeń czynności rozkurczowej serca). Należy ocenić frakcję wyrzutową na podstawie echokardiogramu lub angiografii izotopowej wielobramkowej (MUGA) przed rozpoczęciem leczenia ripretynibem, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania ripretynibu u pacjentów z wyjściową frakcją wyrzutową lewej komory serca poniżej 50%.

Rak płaskonabłonkowy skóry (ang. Cutaneous squamous cell carcinoma, CuSCC): U pacjentów otrzymujących ripretynib zgłaszano występowanie CuSCC. Należy przeprowadzić ocenę dermatologiczną rozpoczynając leczenie ripretynibem.

Ciąża: Należy sprawdzić, czy kobieta w wieku rozrodczym nie jest w ciąży przed rozpoczęciem stosowania ripretynibu.

#### 2.2.1.2 Monitorowanie

Czynność nerek: Dostępne są jedynie ograniczone dane kliniczne dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek [klirens kreatyniny (CLcr) <30 ml/min]. Nie ustalono zalecanej dawki produktu leczniczego Qinlock u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Czynność wątroby: Nie ustalono zalecanej dawki produktu leczniczego Qinlock u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U tych pacjentów zaleca się ścisłe monitorowanie ogólnej skuteczności leczenia.

Ciśnienie krwi: Ciśnienie krwi należy monitorować zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Niewydolność serca: W przypadku stosowania ripretynibu obserwowano występowanie niewydolności serca (w tym niewydolności serca, ostrej niewydolności serca, ostrej niewydolności lewokomorowej i zaburzeń czynności rozkurczowej serca). Należy oceniać frakcję wyrzutową na podstawie echokardiogramu lub angiografii izotopowej wielobramkowej (MUGA) trakcie leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Rak płaskonabłonkowy skóry: U pacjentów otrzymujących ripretynib zgłaszano występowanie CuSCC. Należy przeprowadzać ocenę dermatologiczną rutynowo w trakcie leczenia.

Ciąża: Należy sprawdzać, czy kobieta w wieku rozrodczym nie jest w ciąży w trakcie leczenia.

### 3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

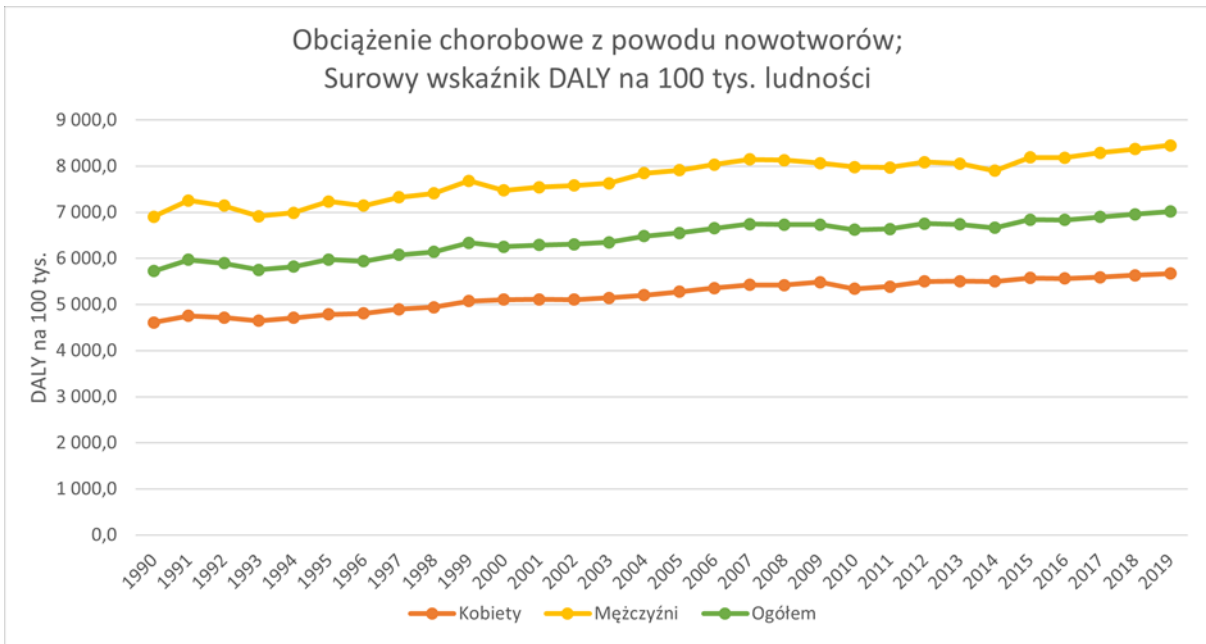
#### 3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

##### 3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Qinlock stosowany we wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem, klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii: Nowotwory (C00-C07, C08-C19.0, C20, C21-C21.8, C22-C22.4, C22.7-C23, C24-C26.1, C26.8-C26.9, C30-C30.1, C31-C33, C34-C34.92, C37-C37.0, C38-C39.9, C40-C41.4, C41.8-C41.9, C43-C45.2, C45,7, C45,9, C47-C4A, C50-C50.629, C50.8-C52, C53-C54.3, C54.8-C56.2, C56.9-C58.0, C60-C64.2, C64.9-C69 0,92, C70-C70.1, C70.9-C73, C74-C75.5, C75.8-C79.9, C80-C81.49, C81.7-C81.79, C81.9-C85.29, C85,7-C86,6, C88-C90.32, C91-C93.7, C93.9-C95.2, C95,7-C97,9, D00-D24.9, D26,0-D39,9, D4-D49.9, E34.0, K51.4-K51.419, K62.0-K62.3, K63.5, N60-N60.99, N84.0-N84.1, N87-N87.9, Z03.1, Z08-Z09.9, Z12-Z12.9, Z80-Z80.9, Z85-Z85,9, Z86.0-Z86.03). W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie 3034.7000 nowych przypadków, chorobowość związana z Nowotwory (C00-C07, C08-C19.0, C20, C21-C21.8, C22-C22.4, C22.7-C23, C24-C26.1, C26.8-C26.9, C30-C30.1, C31-C33, C34-C34.92, C37-C37.0, C38-C39.9, C40-C41.4, C41.8-C41.9, C43-C45.2, C45,7, C45,9, C47-C4A, C50-C50.629, C50.8-C52, C53-C54.3, C54.8-C56.2, C56.9-C58.0, C60-C64.2, C64.9-C69 0,92, C70-C70.1, C70.9-C73, C74-C75.5, C75.8-C79.9, C80-C81.49, C81.7-C81.79, C81.9-C85.29, C85,7-C86,6, C88-C90.32, C91-C93.7, C93.9-C95.2, C95,7-C97,9, D00-D24.9, D26,0-D39,9, D4-D49.9, E34.0, K51.4-K51.419, K62.0-K62.3, K63.5, N60-N60.99, N84.0-N84.1, N87-N87.9, Z03.1, Z08-Z09.9, Z12-Z12.9, Z80-Z80.9, Z85-Z85,9, Z86.0-Z86.03) wynosiła odpowiednio 5024.5000 u obu płci.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wyniosło:

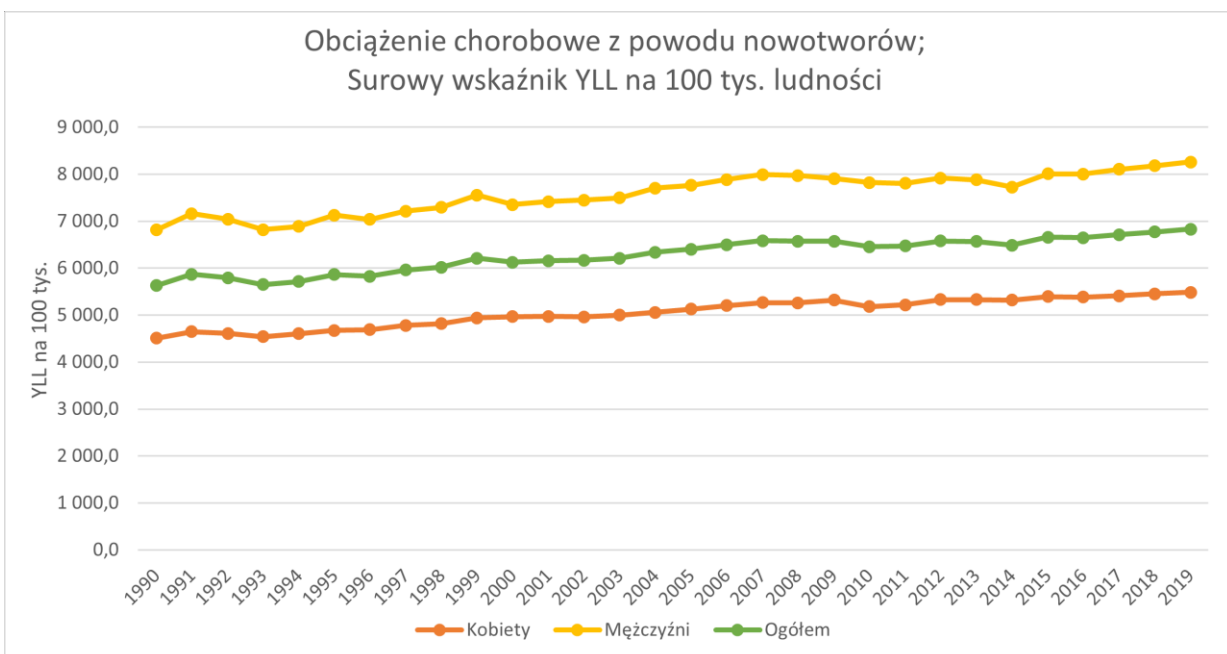
- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life-Years,), liczba bezwzględna:
  - Ogółem: 2697612.1000, (2 267 244,9 - 3 158 277,7)
  - Kobiety: 1124453.7000, (900 408,9 - 1 393 688,1)
  - Mężczyźni: 1573158.4000, (1 248 539,2 - 1 955 790,4)



**Rycina 1. Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990-2019**

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. Years of Life Lost, YLL), liczba bezwzględna:
  - Ogółem: 2624190.6000, (2 198 689,3 - 3 085 690,9)
  - Kobiety: 1087365.1000, (866 459,9 - 1 351 220,0)
  - Mężczyźni: 1536825.4000, (1 210 926,7 - 1 925 530,6)



**Rycina 2. Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990-2019**

**Tabela 2. Wagi niesprawności**

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Nowotwory	Nowotwór, diagnostyka i terapia podstawowa	Pacjent odczuwa ból, nudności, zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.288 (0.193-0.399)
	Nowotwór, przerzuty	Pacjent odczuwa silny ból, skrajne zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.451 (0.307-0.6)
	Faza terminalna, leczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacznie traci na wadze oraz regularnie stosuje silne leki w celu uniknięcia ciągłego bólu; Pacjent nie ma apetytu, odczuwa nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.54 (0.377-0.687)
	Faza terminalna, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacząco stracił na wadze i odczuwa ciągły ból; chory nie ma apetytu, ma nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.569 (0.389-0.727)
	Łagodna anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi	0.57 (0.391-0.727)
	Umiarkowana anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi	0.591 (0.414-0.743)
	Ostra anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi	0.631 (0.456-0.782)

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp 24-27.01.2022 r.]

**Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z Nowotwory (C00-C07, C08-C19.0, C20, C21-C21.8, C22-C22.4, C22.7-C23, C24-C26.1, C26.8-C26.9, C30-C30.1, C31-C33, C34-C34.92, C37-C37.0, C38-C39.9, C40-C41.4, C41.8-C41.9, C43-C45.2, C45,7, C45,9, C47-C4A, C50-C50.629, C50.8-C52, C53-C54.3, C54.8-C56.2, C56.9-C58.0, C60-C64.2, C64.9-C69, 0,92, C70-C70.1, C70.9-C73, C74-C75.5, C75.8-C79.9, C80-C81.49, C81.7-C81.79, C81.9-C85.29, C85,7-C86,6, C88-C90.32, C91-C93.7, C93.9-C95.2, C95,7-C97,9, D00-D24.9, D26,0-D39,9, D4-D49.9, E34.0, K51.4-K51.419, K62.0-K62.3, K63.5, N60-N60.99, N84.0-N84.1, N87-N87.9, Z03.1, Z08-Z09.9, Z12-Z12.9, Z80-Z80.9, Z85-Z85,9, Z86.0-Z86.03)**

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	1087365.1000	1536825.4000	2624190.6000
DALY	1124453.7000	1573158.4000	2697612.1000

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp: 24-27.01.2022 r.]

### 3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

ICD-10: C26.9

Zgodnie z danymi przedstawionymi na stronie [www.orpha.net](http://www.orpha.net) nowotworom podścieliskowym przewodu pokarmowego można przypisać kod ICD-10: C26.9. Natomiast zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2021-12-20 nowotworom podścieliskowym przewodu pokarmowego przypisano kody ICD-10: C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48).

GIST jest rzadko występującym mięsakiem, jednak najczęstszym złośliwym nowotworem mezenchymalnym przewodu pokarmowego. Najczęstszym umiejscowieniem pierwotnym GIST jest żołądek, ale choroba może wystąpić w całym przewodzie pokarmowym. U mężczyzn choroba występuje nieznacznie częściej. Mediana wieku zachorowania wynosi około 60-65 lat, z szerokim zakresem. Występowanie u dzieci jest bardzo rzadkie. GIST stanowi około 0,1% do 3,0% wszystkich nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego z roczną częstością występowania na poziomie od 4,3 do 22 na milion osób na świecie. W większości badań roczna częstość występowania w krajach europejskich wynosi od 10 do 15 na milion osób.

W przypadku choroby zlokalizowanej, potencjalnie resekcyjnej, wstępne leczenie obejmuje zabieg chirurgiczny, a następnie leczenie uzupełniające imatinibem u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem nawrotu z powodu niekorzystnych czynników prognostycznych, takich jak wskaźnik mitotyczny, wielkość guza i umiejscowienie (GIST żołądka mają lepsze rokowanie niż małe GIST jelit lub odbytnicy). Pęknięcie guza jest dodatkowym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym i powinno być rejestrowane, niezależnie od tego, czy nastąpiło przed operacją, czy w jej trakcie.

Krwawienie z przewodu pokarmowego jest najczęstszą kliniczną manifestacją GIST, ale inne objawy mogą obejmować niedrożność jelit, ból brzucha, perforację lub wyczuwalny palpacyjnie guz w miednicy, który może być przypadkowo wykryty podczas zabiegu ginekologicznego, urologicznego, endoskopowego/radiologicznego lub zabiegu chirurgicznego. Pierwotnym miejscem przerzutów jest wątroba.

---

Patologicznie diagnoza GIST opiera się na morfologii i immunohistochemii. Ponadto włączenie analizy mutacji do diagnostyki wszystkich GIST jest uważane za standardową praktykę. Analiza mutacji ma wartość predykcyjną dla wrażliwości na terapię celowaną molekularnie. Status mutacji nie został obecnie włączony do żadnej klasyfikacji ryzyka, chociaż wykazano, że status mutacji ma pewną korelację z rokowaniem.

### 3.1.3 Kryteria populacji docelowej

#### **Informacje: na podstawie ChPL Qinlock:**

Wskazanie: Leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem.

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w wykazie substancji pomocniczych, tj.:

Krospowidon (E1202), Hypromelozy octano – bursztynian, Laktoza jednowodna, Magnezu stearynian (E470b), Celuloza mikrokrystaliczna (E460), Krzemionka, uwodniona koloidalna (E551).

#### Diagnostyka przy kwalifikacji:

**Czynność nerek:** Dostępne są jedynie ograniczone dane kliniczne dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek [klirens kreatyniny (CLcr) <30 ml/min]. Nie ustalono zalecanej dawki produktu leczniczego Qinlock u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

**Czynność wątroby:** Nie ustalono zalecanej dawki produktu leczniczego Qinlock u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U tych pacjentów zaleca się ściśle monitorowanie ogólnej skuteczności leczenia.

**Ciśnienie krwi:** Nie wolno rozpoczynać leczenia ripretynibem, dopóki ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane.

**Niewydolność serca:** W przypadku stosowania ripretynibu obserwowano występowanie niewydolności serca (w tym niewydolności serca, ostrej niewydolności serca, ostrej niewydolności lewokomorowej i zaburzeń czynności rozkurczowej serca). Należy ocenić frakcję wyrzutową na podstawie echokardiogramu lub angiografii izotopowej wielobramkowej (MUGA) przed rozpoczęciem leczenia ripretynibem, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania ripretynibu u pacjentów z wyjściową frakcją wyrzutową lewej komory serca poniżej 50%.

#### **Kryteria kwalifikacji w badaniu rejestracyjnym**

##### Kryteria włączenia:

1. Wiek powyżej 18 r.ż.
2. Histologicznie potwierdzony GIST;
3. Progresja podczas leczenia imatynibem, sunitynibem i regorafenibem lub udokumentowana nietolerancja na któregokolwiek z tych leków;
4. Status sprawności wg ECOG: 0 - 2;
5. Ujemny wynik testu ciążowego ( $\beta$ -hCG) w surowicy podczas badania przesiewowego oraz ujemny wynik testu ciążowego z moczu w 1. dniu cyklu przed podaniem pierwszej dawki badanego leku (pacjentki w wieku rozrodczym);
6. Co najmniej 1 mierzalna zmiana zgodnie ze zmodyfikowaną wersją RECIST 1.1 (zmiany niewęzłowe muszą mieć  $\geq 1,0$  cm w osi długiej lub  $\geq$ dwukrotną grubość szkiełka [ang. double the slide] w osi długiej) w ciągu 21 dni przed pierwszą dawką badanego leku;
7. Prawidłowa czynność narządów i rezerwa szpikowa, zgodnie z następującymi ocenami laboratoryjnymi wykonanymi podczas badania przesiewowego:
  - bezwzględna liczba neutrofilów  $\geq 1000/uL$
  - hemoglobina  $\geq 8$  g/dl

- liczba płytek krwi  $\geq 75\ 000/uL$
- bilirubina całkowita  $\leq 1,5$  x górna granica normy (GGN)
- transaminaza asparaginianowa lub transaminaza alaninowa  $\leq 3$  x GGN ( $\leq 5$ x GGN w obecności przerzutów do wątroby)
- stężenie kreatyniny w surowicy  $\leq 1,5$  x GGN lub klirens kreatyniny  $\geq 50$  ml/min w oparciu o zbiór moczu lub oszacowanie Cockcrofta Gaulta
- czas protrombinowy (PT) lub międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) lub czas częściowej tromboplastyny  $\leq 1,5$  x GGN. Pacjenci poddawani stabilnemu, podtrzymującemu schematowi leczenia przeciwzakrzepowego przez co najmniej 30 dni przed podaniem badanego leku mogą mieć pomiary PT/INR  $> 1,5$  x GGN, jeśli w opinii badacza pacjent kwalifikuje się do badania. Przed randomizacją należy przedstawić sponsorowi odpowiednie uzasadnienie.

Po rozpoczęciu badania kryteria kwalifikacyjne zostały rozszerzone do pacjentów z nowotworami podścieliska przewodu pokarmowego typu KIT i PDGFRA typu dzikiego

#### Kryteria wykluczenia:

1. Terapia przeciwnowotworowa otrzymana w ciągu 14 dni lub w czasie pięciokrotności okresu półtrwania (w zależności od tego, który okres był dłuższy) przed pierwszą dawką badanego leku;
2. Współistniejący nowotwór złośliwy;
3. Przerzuty do OUN;
4. Klasa NYHA II-IV;
5. Niekontrolowane nadciśnienie lub niewydolność serca, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe w ciągu 6 miesięcy;
6. Wydłużenie odstępu QTcF lub zespołu długiego QT w wywiadzie;
7. LVEF  $< 50\%$ ;
8. Nieprawidłowości żołądkowo-jelitowe (np. konsekwencje pooperacyjne);
9. Stosowanie jakiegokolwiek leku, który mógłby zakłócić ocenę ripretynibu.

Porównując kryteria kwalifikacji do badania rejestracyjnego ze wskazaniem rejestracyjnym należy zaznaczyć, że wskazanie rejestracyjne obejmuje szerszą populację, niż populację włączoną do badania klinicznego. W ChPL Qinlock w spośród trzech wcześniej stosowanym inhibitorów TKI wyszczególniono wyłącznie imatynib, natomiast do badania rejestracyjnego sprecyzowano kryterium progresji podczas leczenia imatynibem, sunitynibem i regorafenibem lub udokumentowaną nietolerancję na któregokolwiek z tych leków. Wskazanie rejestracyjne nie obejmuje także statusu sprawności, który był kryterium włączenia do badania klinicznego (włączano pacjentów o statusie sprawności wg ECOG: 0 - 2).

## 3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

Przeszukano następujące źródła:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 2022-01-13. Odnaleziono 3 dokumentów wytycznych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
European Society for Medical Oncology ESMO <sup>1</sup> 2021 Europa	Wytyczne dotyczą diagnostyki, leczenia i obserwacji pacjentów z GIST. Leczenie choroby zaawansowanej/z przerzutami, III i dalsze linie leczenia: <ul style="list-style-type: none"><li>• Regorafenib w dawce 160 mg dziennie przez 3 tyg. na 4 tyg. jest standardową terapią trzeciego rzutu u pacjentów z progresją lub bez odpowiedzi na imatynib i sunitynib [I, A; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 3].</li><li>• Ripretynib w dawce 150 mg na dobę jest standardowym leczeniem czwartej linii u pacjentów z progresją lub nietolerancją na imatynib, sunitynib, regorafenib [I, A; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 3].</li></ul> W przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie ripretynibem należy kontynuować leczenie do czasu wystąpienia progresji choroby. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie ripretynibem można zaproponować pacjentowi udział w badaniu klinicznym.
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej PTOK <sup>2</sup> 2019 Polska	Wytyczne dotyczą leczenia mięsaków tkanek miękkich u dorosłych. Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego. Leczenie w stadium zaawansowanym: Dalsza progresja po drugiej linii leczenia: W prospektywnym badaniu klinicznym z losowym doбором chorych i kontrolowanym placebo wykazano wydłużenie przeżyć wolnych od progresji przy leczeniu regorafenibem u chorych na GIST opornych na imatynib i sunitynib i obecnie lek ten stanowi zarejestrowaną opcję w ramach III linii postępowania [I, A]. W Polsce obecnie możliwe jest leczenie chorych po progresji na imatynibie i sunitynibie za pomocą sorafenibu poza wskazaniami rejestracyjnymi w ramach programu lekowego na podstawie pozytywnych wyników badania II fazy oraz badań kohortowych [II, A]. W przypadku dalszej progresji zaleca się możliwość włączenia chorego do badań klinicznych z nowymi lekami (np. BLU-285, DCC-2618 [inaczej ripretynib przyp. analityka Agencji], crenolanib), które w badaniach I fazy wykazały obiecującą aktywność również w przypadku występowania mutacji PDGFRA D842V.
National Comprehensive Cancer Network NCCN <sup>3</sup> 2020 USA	Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z GIST. Terapia systemowa i schematy leczenia nieoperacyjnego GIST o znacznej chorobowości. Terapia czwartej linii (progresja choroby po imatynibie, sunitynibie i regorafenibie): <ul style="list-style-type: none"><li>• Preferowany schemat: ripretynib [Kategoria 1] (TKI zatwierdzone przez FDA do leczenia GIST).</li></ul> Ripretynib jest zalecany u pacjentów o statusie sprawności 0-2. Dodatkowo w wytycznych wskazano, że jeśli choroba postępuje pomimo wcześniejszych terapii, należy rozważyć następujące opcje: <ul style="list-style-type: none"><li>• udział w badaniu klinicznym;</li><li>• inne opcje (awaprytyn b, kabozantyn b, dasatyn b, ewerolimus + TKI, larotrektyl b lub entrektyl b, nilotynib, pazopan b, sorafenib -na podstawie ograniczonych danych);</li><li>• powtórna biopsja guza, aby potencjalnie zidentyfikować rzadkie mutacje, dla których mogą istnieć odpowiednie terapie celowane;</li><li>• najlepsza opieka podtrzymująca (w celu złagodzenia objawów można rozważyć ponowne wprowadzenie wcześniej tolerowanego i skutecznego TKI. Należy rozważyć kontynuację terapią TKI przez całe życie chorego celu złagodzenia objawów w ramach najlepszej opieki podtrzymującej).</li></ul>

<sup>1</sup> [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04480-X/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04480-X/pdf) [dostęp: 02.02.2022 r.]

<sup>2</sup> [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom1\\_11\\_Miesaki\\_tkanek\\_miekkich\\_20190214.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_11_Miesaki_tkanek_miekkich_20190214.pdf) [dostęp: 02.02.2022 r.]

<sup>3</sup> [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/gist.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gist.pdf) [dostęp: 02.02.2022 r.]

## Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy wytyczne: ESMO 2021, NCCN 2020 i PTOK 2019.

Wytyczne ESMO 2021 i NCCN 2020 zalecają zastosowanie ripretynibu jako IV linii leczenia u pacjentów z progresją lub nietolerancją na imatynib, sunitynib i regorafenib. W wytycznych nie jest rekomendowana inna opcja terapeutyczna w ocenianym wskazaniu. Na podstawie wytycznych można wskazać, że poza zastosowaniem ripretynibu pacjenci mogą wziąć udział w badaniu klinicznym (ESMO 2021, NCCN 2020) lub zastosować opcje terapeutyczne, których zastosowanie oparto na podstawie ograniczonych danych (NCCN 2020).

W rekomendacjach PTOK 2019 w przypadku dalszej progresji po III linii leczenia zaleca się możliwość włączenia chorego do badań klinicznych z nowymi lekami (np. BLU-285, DCC-2618 [inaczej ripretynib przyp. analityka Agencji], crenolanib). Należy zaznaczyć, iż wytyczne PTOK 2019 zostały opublikowane przed zarejestrowaniem przez EMA ripretynibu w ocenianym wskazaniu (tj. 14.02.2019 r. - data publikacji wytycznych). Dodatkowo w wytycznych przedstawiono informację, iż w Polsce obecnie możliwe jest leczenie chorych po progresji na imatynibie i sunitynibie za pomocą sorafenibu poza wskazaniami rejestracyjnymi w ramach programu lekowego na podstawie pozytywnych wyników badania II fazy oraz badań kohortowych.



---

### 3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Ripretynib nie był przedmiotem wcześniejszej oceny Agencji.

Przedmiotem oceny AOTMiT były trzy substancje czynne dla III i powyżej linii leczenia GIST: regorafenib, sorafenib i awaprytynib. Jedynie ocena regorafenibu dotyczyła IV linii leczenia GIST. Lek został oceniony pozytywnie do stosowania w ramach RDTL.

W 2015 r. Prezes Agencji i Rada Przejrzystości nie rekomendowali finansowania leku Stivarga (regorafenib) w III linii leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)”. Jednak w roku 2020 uznano trzykrotnie za zasadne refundowanie tej substancji leczniczej w ramach RDTL w IV linii leczenia we wskazaniach: GIST jelita krętego, GIST dwunastnicy i GIST jelita cienkiego.

W przypadku sorafenibu wszystkie oceny były pozytywne, dotyczyły one finansowania leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego w III linii leczenia (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48) – wskazanie pozarejestacyjne.

Dodatkowo w ramach wykazu TLI z 2021 roku oceniany był awaprytynib w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym albo przerzutowym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal stromal tumour, GIST) z mutacją D842V w genie kodującym receptor alfa płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA). Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 r. była pozytywna. Kolejna opinia Rady Przejrzystości dotyczyła wskazania priorytetowych technologii medycznych z listy technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności przygotowywanej przez Ministra Zdrowia – awaprytynib nie został umieszczony na liście leków, które należy traktować priorytetowo. Awaprytynib (w ramach ww. wskazania) został włączony do opublikowanego przez Prezesa AOTMiT Wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 26 lutego 2021 r.

Szczegółowe wyniki przeglądu wcześniejszych ocen AOTMiT stanowi załącznik do niniejszego opracowania.

### 3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

#### 3.4.1 Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR Brak komparatora. Zgodnie z dokumentem EPAR obecnie w Europie dopuszczony do obrotu jest tylko regorafenib jako trzecia linia leczenia i nie ma standardowych opcji leczenia dla tej populacji pacjentów w późniejszych liniach. W 4. linii lub później, gdy pacjenci otrzymali imatynib, sunitynib i regorafenib i doświadczyli progresji choroby lub nie tolerują regorafenibu pomimo zmniejszenia dawki, nie ma zatwierdzonej opcji leczenia (z wyjątkiem mutacji PDGFRA D842V) dla pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym GIST. W maju 2020 r. amerykańska FDA zatwierdziła Qinlock (ripretynib) do leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym GIST, którzy byli wcześniej leczeni 3 lub więcej inhibitorami kinaz, w tym imatynibem. W przypadku pacjentów, u których doszło do progresji podczas leczenia zatwierdzonymi opcjami terapeutycznymi, progresja nowotworów wywołanych przez mutację protoonkogenu KIT (ang. Proto-Oncogene Receptor Tyrosine Kinase) opiera się przede wszystkim na rozwoju dalszych mutacji opornych na KIT. Obecnie nie ma zatwierdzonych terapii celowanych, które w szerokim zakresie hamują wtórne lekooporne mutacje w GIST. Tak więc w Europie nadal istnieje duża niezaspokojona potrzeba zdrowotna na inhibitory kinaz, które są skuteczne przeciwko tym zmutowanym formom KIT i PDGFRA.
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych W odnalezionych wytycznych klinicznych brak jest rekomendowanych z najwyższą siłą opcji terapeutycznych obok ripretynibu po leczeniu trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem. Na podstawie wytycznych można wskazać, że poza zastosowaniem ripretynibu pacjenci mogą wziąć udział w badaniu klinicznym (ESMO 2021, NCCN 2020) lub zastosować opcje terapeutyczne, których zastosowanie oparto na podstawie ograniczonych danych (NCCN 2020).
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego W badaniu rejestracyjnym INVICTUS grupa kontrolna otrzymywała placebo, odpowiadające najlepszemu leczeniu objawowemu (ang. best supportive care, BSC).

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. w ocenianym wskazaniu refundowane są następujące substancje czynne:

Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. obecnie w Polsce w ramach programu lekowego B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)” refundowane są:

- Imatynib stosowany jest w leczeniu adiuwantowym chorych z wysokim ryzykiem nawrotu  $\geq 50\%$  wg klasyfikacji AJCC-NCCN-AFIP po zabiegu radykalnego usunięcia guza GIST żołądka, dwunastnicy, jelita cienkiego i odbytnicy z KIT – CD117 dodatnim wynikiem oraz leczeniu paliatywnym u chorych z rozsiałym lub nieoperacyjnym nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego, które ma na celu zahamowanie rozwoju choroby.
- Kolejną linię leczenia stanowi sunitynib, który jest wskazany przy braku możliwości resekcji zmian lub obecności przerzutów. Progresja w czasie leczenia imatynibem (oporność) lub nietolerancja imatynibu (3-4 stopień toksyczności) musi być udokumentowana i stanowi warunek do rozpoczęcia terapii sunitynibem.

- 
- Kryterium kwalifikacji do terapii sorafenibem stanowi udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem imatynibu (progresja w czasie leczenia imatynibem) oraz udokumentowana progresja w czasie leczenia sunitynibem (oporność) lub nietolerancja sunitynibu.

Zgodnie z Obwieszczeniem, poza lekami stosowanymi w ramach katalogu chemioterapii, które nie są zalecane w wytycznych klinicznych w leczeniu pacjentów w ocenianym wskazaniu, brak jest refundowanych opcji refundowanych terapeutycznych w leczeniu IV i kolejnej linii GIST (po leczeniu trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem).

### **3.4.2 Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.**

Brak jest opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. we wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem.

Należy zauważyć, w roku 2020 Prezes Agencji i Rada Przejrzystości uznała trzykrotnie za zasadne refundowanie regorafenibu w ramach RDTL w IV linii leczenia we wskazaniach: GIST jelita krętego, GIST dwunastnicy i GIST jelita cienkiego. Dlatego regorafenib może stanowić opcję terapeutyczną dla wybranych pacjentów w Polsce w ocenianym wskazaniu. Należy jednak zaznaczyć, że regorafenib jest zalecany w leczeniu III linii zgodnie z wytycznych ESMO 2021 i NCCN 2020.

## **3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej**

GIST jest rzadko występującym mięsakiem, jednak najczęstszym złośliwym nowotworem mezenchymalnym przewodu pokarmowego. Najczęstszym umiejscowieniem pierwotnym GIST jest żołądek, ale choroba może wystąpić w całym przewodzie pokarmowym. U mężczyzn choroba występuje nieznacznie częściej. Mediana wieku zachorowania wynosi około 60-65 lat, z szerokim zakresem. Występowanie u dzieci jest bardzo rzadkie. GIST stanowi około 0,1% do 3,0% wszystkich nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego z roczną częstością występowania na poziomie od 4,3 do 22 na milion osób na świecie. W większości badań roczna częstość występowania w krajach europejskich wynosi od 10 do 15 na milion osób.

W odnalezionych wytycznych klinicznych brak jest rekomendowanych z najwyższą siłą opcji terapeutycznych obok ripretynibu po leczeniu trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem.

Na podstawie wytycznych można wskazać, że poza zastosowaniem ripretynibu pacjenci mogą wziąć udział w badaniu klinicznym (ESMO 2021, NCCN 2020) lub zastosować opcje terapeutyczne, których zastosowanie oparto na podstawie ograniczonych danych (NCCN 2020).

Brak jest opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. we wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem.

Należy zauważyć że, w roku 2020 Prezes Agencji i Rada Przejrzystości uznała trzykrotnie za zasadne refundowanie regorafenibu w ramach RDTL w IV linii leczenia we wskazaniach: GIST jelita krętego, GIST dwunastnicy i GIST jelita cienkiego. Dlatego regorafenib może stanowić opcję terapeutyczną dla wybranych pacjentów w Polsce w ocenianym wskazaniu. Należy jednak zaznaczyć, że regorafenib jest zalecany w leczeniu III linii zgodnie z wytycznych ESMO 2021 i NCCN 2020.

Zgodnie z dokumentem EPAR nie ma zatwierdzonych opcji leczenia w UE dla tej późnej linii (4. i późniejsza linia) dla populacji pacjentów z GIST. W przypadku pacjentów, u których doszło do progresji podczas leczenia zatwierdzonymi opcjami terapeutycznymi, progresja nowotworów wywołanych przez mutację protoonkogenu KIT (ang. Proto-Oncogene Receptor Tyrosine Kinase) opiera się przede wszystkim na rozwoju dalszych mutacji opornych na KIT. Obecnie nie ma zatwierdzonych terapii celowanych, które w szerokim zakresie hamują wtórne lekooporne mutacje w GIST. Tak więc w Europie nadal istnieje duża niezaspokojona potrzeba zdrowotna na inhibitory kinaz, które są skuteczne przeciwko tym zmutowanym formom KIT i PDGFRA.

### 3.6 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 14.01.2022 r.. Jako słowo kluczowe użyto nazwę jednostki chorobowej której dotyczy wyszukiwanie tj.: gastrointestinal stromal tumor treatment, GIST. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 5. Wyniki wyszukiwania ocenianego wskazania w bazie Biomedtracker**

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia	Planowana data zatwierdzenia	Aktualne prawdopodobieństwo zatwierdzenia
ADX-1612	ganetespib	Aldeyra Therapeutics, Inc.	Heat Shock Protein 90 (HSP90)	Suspended	N/A	N/A	
AT13387	Onalespib	Otsuka Holdings Co., Ltd.	Heat Shock Protein 90 (HSP90)	Suspended	N/A	N/A	
Avastin	bevacizumab	Roche Holding AG	VEGF (Vascular endothelial growth factor)	Suspended	N/A	N/A	
Ayvakit	avapritin b	Blueprint Medicines Corporation	KIT/c-KIT Platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)	Approved	100% (zgodne ze średnią)	01/2020	100%
AZD3229	-	AstraZeneca PLC	KIT/c-KIT	Preclinical	N/A	N/A	
BBI503	amcasertib	Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.	Unknown	Suspended	N/A	N/A	
BIIIB021	-	Biogen, Inc.	Heat Shock Protein 90 (HSP90)	Suspended	N/A	N/A	
BLU-285 Companion Diagnostic	-	Qiagen NV	KIT/c-KIT Platelet-derived growth factor (PDGF)	Development	N/A	N/A	
Cabometyx / Cometriq	cabozantinib	Exelixis, Inc.	Angiopoietin Receptors (TIE-1 and TIE-2) FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT-3)  Hepatocyte growth factor receptor (c-Met, HGFR) KIT/c-KIT RET VEGF Receptor (VEGFR)	Investigator Initiated	N/A	N/A	
CGT9486	bezuclastinib	Cogent Biosciences, Inc.	KIT/c-KIT	III	44% (zgodne ze średnią)	N/A	2%
cKIT Inh bitor	-	Clovis Oncology, Inc.	KIT/c-KIT	Suspended	N/A	N/A	
Crenolanib	crenolanib besylate	AROG Pharmaceuticals, Inc	FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT-3)  Platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)	III	44% (zgodne ze średnią)	N/A	24%

Donafenib	donafenib tosilate	Suzhou Zelgen Biopharmaceuticals Co., Ltd.	Raf kinase Tyrosine Kinases	Development Outside U.S.	N/A	N/A	
DS-6157	-	Daiichi Sankyo Co., Ltd.	Ant body-drug Conjugate (ADC) GPR20	I	5% (zgodne ze średnią)	N/A	2%
Emibetuzumab	emibetuzumab	Eli Lilly and Company	Hepatocyte growth factor receptor (c-Met, HGFR)	Suspended	N/A	N/A	
Eniluracil	eniluracil	Processa Pharmaceuticals, Inc.	Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)	I	5% (zgodne ze średnią)	N/A	
Evofofosamide	evofosamide	ImmunoGenesis	DNA	Suspended	N/A	N/A	
Gleevec	imatinib mesylate	Novartis AG	BCR-ABL Fusion Protein KIT/c-KIT Platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) PPAR gamma	Approved	100% (zgodne ze średnią)	02/2002	100%
HQP1351	olverembatinib	Ascentage Pharma Group Corporation	BCR-ABL Fusion Protein	Development Outside U.S.	N/A	N/A	
Iclusig	ponatin b	Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.	BCR-ABL Fusion Protein Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT-3) RET VEGF Receptor (VEGFR)	Suspended	N/A	N/A	19%
Ilixadencel	Ilixadencel	Immunicum AB	Stem Cells/Other Cell Therapies T lymphocytes	I/II	11% (zgodne ze średnią)	N/A	
KN046		Alphamab Oncology	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (CTLA4) Programmed death-1 receptor (PD-1) / Programmed death ligands (PD-L1 and PD-L2)	Development Outside U.S.	N/A	N/A	
Linsitin b	Linsitinib	Astellas Pharma, Inc.	IGF-1R (Insulin-like Growth Factor-1 Receptor)	Investigator Initiated	N/A	N/A	

Masitinib	Masitinib	AB Science S.A.	Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR)  KIT/c-KIT Platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)	Suspended	6% (6% powyżej średniej)	N/A	
Mektovi	binimetin b	Pfizer Inc.	Mitogen-activated ERK kinase (MEK, MAPKK, MAP2K)	I/II	11% (zgodne ze średnią)	N/A	
Motesanib	motesanib	Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.	KIT/c-KIT Platelet-derived growth factor (PDGF) VEGF (Vascular endothelial growth factor)	Suspended	N/A	N/A	
NeoBOMB1	-	Novartis AG	Gastrin Releasing Peptide (GRP)	Suspended	N/A	N/A	
Nexavar	sorafenib	Bayer AG	FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT-3)  KIT/c-KIT Platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) Raf kinase RET Tyrosine Kinases VEGF Receptor (VEGFR)	Suspended	N/A	N/A	
PATHWAY Anti-c-KIT (9.7) Primary Ant body	-	Roche Holding AG	BCR-ABL Fusion Protein KIT/c-KIT Platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)	Approved	100% (zgodne ze średnią)	08/2004	100%
Qinlock	ripretinib	Deciphera Pharmaceuticals, Inc.	KIT/c-KIT Platelet-derived growth factor alpha (PDGFa)	Approved	100% (zgodne ze średnią)	05/2020	100%
Quinamed	amonafide	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	Topoisomerase II (DNA gyrase)	Suspended	N/A	N/A	
Retaspimycin HCl	retaspimycin	Infinity Pharmaceuticals, Inc.	Heat Shock Protein 90 (HSP90)	Suspended	N/A	N/A	
RGX-202 (Inspirna)	-	Inspirna, Inc.	Solute Carrier Family 6 Member 8 (SLC6A8)	I	5% (zgodne ze średnią)	N/A	
Stivarga	regorafen b	Bayer AG	KIT/c-KIT Platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) Raf kinase VEGF Receptor (VEGFR)	Approved	100% (zgodne ze średnią)	02/2013	100%

Sutent	sunitin b	Pfizer Inc.	FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT-3) KIT/c-KIT Platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) VEGF Receptor (VEGFR)	Approved	100% (zgodne ze średnią)	01/2006	100%
TAS-116	pimitespib	Otsuka Holdings Co., Ltd.	Heat Shock Protein 90 (HSP90)	Development Outside U.S.	N/A	N/A	
Tasigna		Novartis AG	BCR-ABL Fusion Protein KIT/c-KIT Platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)	Suspended	N/A	N/A	
TC-ONC-51	nilotinib	TotalClarity, Inc.	Unknown	Preclinical	N/A	N/A	
THE-630	-	Theseus Pharmaceuticals, Inc.	KIT/c-KIT	I/II	11% (zgodne ze średnią)	N/A	
Truseltiq	infigratin b	BridgeBio Pharma, Inc.	Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR)	Investigator Initiated	N/A	N/A	
Votrient (Oral)	pazopanib	Novartis AG	KIT/c-KIT Platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) VEGF Receptor (VEGFR)	Suspended	N/A	N/A	
XL820	-	Exelixis, Inc.	KIT/c-KIT Platelet-derived growth factor (PDGF) VEGF (Vascular endothelial growth factor)	Suspended	N/A	N/A	
XmAb18087	tidutamab	Xencor, Inc.	Cluster of Differentiation 3 (CD3) Somatostatin Receptors	I	5% (zgodne ze średnią)	N/A	2%

## 4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

### 4.1 Szacowanie wielkości populacji

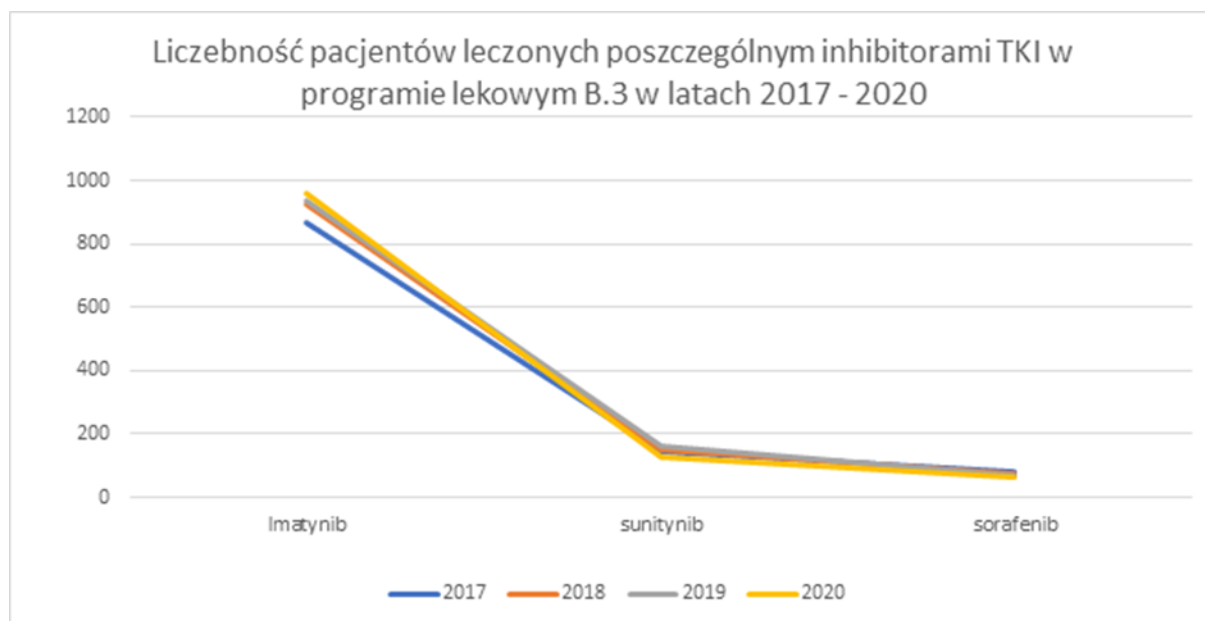
#### 4.1.1 Opis metodyki

Oceniane wskazanie dotyczy dorosłych pacjentów z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w EPAR Qinlock, GIST stanowi około 0,1% do 3,0% wszystkich nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego z roczną częstością występowania na poziomie od 4,3 do 22 na milion osób na świecie. W większości badań roczna częstość występowania w krajach europejskich wynosi od 10 do 15 na milion osób.

W wytycznych PTOK 2019 wskazano, że z retrospektywnych badań populacyjnych w Szwecji wynika, że zachorowania na GIST (łącznie postaci o niskim ryzyku i agresywne) wynoszą 15–16 przypadków/rok/milion — w Polsce odpowiadałoby to ponad 600 nowym zachorowaniom rocznie. Natomiast w Stanach Zjednoczonych liczbę uogólnionych/nieoperacyjnych GIST szacuje się na ponad 1000 nowych zachorowań rocznie (3-4 przypadki na 1 milion mieszkańców) i przyjmując wymieniony wskaźnik, w Polsce można się spodziewać 150–190 nowych przypadków zachorowań na uogólnione GIST rocznie.

Obecnie leczenie pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego w Polsce odbywa się. W ramach programu lekowego B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)”. Pacjenci w ramach programu mogą być leczeni za pomocą imatynibu (leczenie adjuwantowe, leczenie choroby zaawansowanej – I linia), sunitynibu (progresja w czasie leczenia imatynibem – II linia) i sorafenibem (progresja w czasie leczenia imatynibem oraz progresja w czasie leczenia sunitynibem – III linia leczenia). Liczebność pacjentów leczonych poszczególnymi lekami określono na podstawie danych sprawozdawczych NFZ (dostępnych na portalu [statystyki.nfz.gov.pl](http://statystyki.nfz.gov.pl)). Szczegóły przedstawiono na rycinie poniżej.



Rycina 3. Liczebność pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w ramach programu lekowego B.3 w latach 2017-2020 - dane NFZ

Liczebność pacjentów leczonych ripretynibem określono na podstawie liczby pacjentów leczonych sorafenibem w programie lekowym, zakładając taki sam stosunek pacjentów leczonych ripretynibem do sorafenibu, jak stosunek pacjentów leczonych sorafenibem do sunitynibu (średni stosunek z lat 2017-2020 wynosi 0,51).



---

W raporcie Agencji dot. oceny sorafenibu w leczeniu pacjentów z GIST [1], u których nie powiodło się wcześniejsze leczenie obejmujące zarówno imatynib jak i sunitynib, wskazano, że w „zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. współczynnika kontroli choroby (DCR=CR+PR+SD), w 24 tygodniu obserwacji odsetek pacjentów wyniósł 36% (95% CI 19–52%). W medianie czasu obserwacji badania (11,0 m-cy; 9,3–15,8) odsetek ten wyniósł 65%. Nie odnotowano przy tym żadnej kompletnej odpowiedzi, 13% odpowiedzi było częściowych, a 52% pacjentów uzyskało stabilizację choroby. Mediana PFS wyniosła 4,9 mca, mediana OS zaś 9,7 mc”. Biorąc powyższe pod uwagę współczynnik 0,51 reprezentujący odsetek pacjentów, którzy będą leczeni ripretynibem po leczeniu sorafenibem wydaje się prawdopodobny.

Biorąc pod uwagę ww. stosunek oraz liczbę pacjentów leczonych sorafenibem w programie (tj. średnio 74 pacjentów w latach 2017-2020) oszacowano, że liczba pacjentów leczonych ripretynibem będzie wynosić 38 pacjentów ( $74 \text{ pacjentów} \cdot 0,51$ ).

Dolną granicę wielkości populacji docelowej określono biorąc do szacunków rok z najmniejszą liczbą pacjentów leczonych sorafenibem w programie lekowym tj. 2020 rok (65 pacjentów). Dla dolnej granicy wielkości populacji docelowej oszacowano, że liczba pacjentów leczonych ripretynibem będzie wynosić 33 pacjentów ( $65 \text{ pacjentów} \cdot 0,51$ ).

Górną granicę wielkości populacji docelowej określono biorąc do szacunków rok z największą liczbą pacjentów leczonych sorafenibem w programie lekowym tj. 2017 rok (82 pacjentów). Dla górnej granicy wielkości populacji docelowej oszacowano, że liczba pacjentów leczonych ripretynibem będzie wynosić 42 pacjentów ( $82 \text{ pacjentów} \cdot 0,51$ ).

Założono, że liczba pacjentów w I i II roku analizy będzie jednakowa. Uznano również, że terapia ripretynibem nie będzie trwać dłużej niż 1 rok i dlatego nie będzie następowało kumulowanie się pacjentów w II roku analizy. Zgodnie z ChPL Qinlock mediana czasu trwania leczenia ripretynibem, w okresie badania Invictus przeprowadzoną metodą podwójnie ślepej próby, wynosiła 5,49 miesiąca. Natomiast w EPAR Qinlock wskazano, że w fazie open-label badania (do którego włączano pacjentów po stwierdzeniu progresji choroby z obydwu badanych ramion) pacjenci przyjmowali ripretynib średnio 16,24 tyg. (tj. ok. 3,17 mies.). Przy czym czas leczenia pacjentów w fazie open-label, którzy byli leczeni ripretynibem w fazie zaślepionej był krótszy niż czas leczenia pacjentów w fazie open-label, którym w fazie zaślepionej podawano placebo.

[1] „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” sorafenib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C16; C17.8. Raport ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej. AOTM- DS.-431-01-2014. Warszawa, marzec 2014 r.

[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/020/RPT/020\\_RPT\\_DS\\_431\\_01\\_2014\\_sorafenib\\_C16\\_C17.8\\_2014.04.07.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/020/RPT/020_RPT_DS_431_01_2014_sorafenib_C16_C17.8_2014.04.07.pdf)

[dostęp: 31.01.2022 r.]

#### 4.1.2 Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 150–190 (uogólnione GIST, nowe zachorowania [PTOK 2019])

Liczba osób leczonych rocznie: 150–190 (uogólnione GIST, nowe zachorowania [PTOK 2019])

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 38 (33 - 42)

Szacowana populacja w pierwszym roku: 38 (33 - 42)

Szacowana populacja w drugim roku: 38 (33 - 42)

## 4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej oszacowano na 38 (min 33; max 42) pacjentów w skali roku. Przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować ripretynib. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię, ww. oszacowania można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej. Istnieje także niepewność w zakresie rzeczywistego odsetka pacjentów, którzy po leczeniu sorafenibem będą leczeni ripretynibem.

## 5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

### 5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących ripretynib we wskazaniu W leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem. przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 2022-01-14 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku Strategii wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 6. Kryteria włączenia publikacji do analizy

Parametr	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	W leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem.	Populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Interwencja	ripretynib	Niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia .
Komparator	Brak ograniczeń.	
Punkty końcowe	Brak ograniczeń.	
Typ badań	Poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności.	
Inne	Publ kacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi.	Publikacje w innych językach, publ kacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub in vitro.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono dodatkowych badań RCT dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa ripretynibu w ocenianym wskazaniu względem badania rejestracyjnego przedstawionego w EPAR Qinlock.

## 5.2 Opis badań

Do przeglądu systematycznego włączono 1 pierwotnych badań z randomizacją, w tym 1 badanie porównujące ripretynib z placebo (badanie INVICTUS). Charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>Typ: RCT, III fazy, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe badanie.</p> <p>Akronim: INVICTUS (DCC-2618-03-001) / Blay2020</p> <p>NCT03353753*</p> <p>Źródło finansowania: Deciphera Pharmaceuticals</p>	<p>Liczba ośrodków (wielo/jednoośrodkowe): Wielośrodkowe, 35 ośrodków.</p> <p>Liczba ramion: 2</p> <p>Randomizacja: 2:1, randomizację przeprowadzono za pomocą technologii interaktywnego systemu odpowiedzi, stosując losowo permutowane bloki o wielkości sześciu pacjentów. Randomizację stratyfikowano w zależności od wcześniejszych linii leczenia (3 w porównaniu z <math>\geq 4</math>) oraz stanu sprawności ogólnej ocenianej według kryteriów Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 w porównaniu z 1 lub 2); odsetek włączonych pacjentów, którzy otrzymali cztery lub więcej terapii, był ograniczony do mniej niż 40%.</p> <p>Zaślepienie: Badanie podwójnie zaślepienie. Pacjenci, badacze, personel badawczy i osoby zatrudnione przez sponsora były zaślepione co do przydziału pacjenta do czasu oceny przez niezależną centralną komisję weryfikacyjną oceniającą w warunkach zaślepienia (blinded independent central review, BICR) potwierdzającą postępującą chorobę.</p> <p>Typ hipotezy: superiority.</p> <p>Okres obserwacji: Pierwszorzędowa analiza (data odcięcia danych: 31 maja 2019 r.): mediana okresu obserwacji 6,3 mies. dla ramienia stosującego ripretynib oraz 1,6 mies. dla ramienia kontrolnego.</p> <p>Dodatkowa data odcięcia danych: 10 sierpnia 2020 r.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek powyżej 18 r.ż.</li> <li>• Histologicznie potwierdzony GIST;</li> <li>• Progresa podczas leczenia imatyn bem, sunityn bem i regorafenibem lub udokumentowana nietolerancja na któregokolwiek z tych leków;</li> <li>• Status sprawności wg ECOG: 0 - 2;</li> <li>• Ujemny wyn k testu ciążyowego (<math>\beta</math>-hCG) w surowicy podczas badania przesiewowego oraz ujemny wynik testu ciążyowego z moczu w 1. dniu cyklu przed podaniem pierwszej dawki badanego leku (pacjentki w wieku rozrodczym);</li> <li>• Co najmniej 1 mierzalna zmiana zgodnie ze zmodyfikowaną wersją RECIST 1.1 (zmiany niewęzłowe muszą mieć <math>\geq 1,0</math> cm w osi długiej lub <math>\geq</math>dwukrotną grubość szkiełka [ang. double the slide] w osi długiej) w ciągu 21 dni przed pierwszą dawką badanego leku;</li> <li>• Prawidłowa czynność narządów i rezerwa szpikowa, zgodnie z następującymi ocenami laboratoryjnymi wykonanymi podczas badania przesiewowego: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1000/uL</math></li> <li>○ hemoglobina <math>\geq 8</math> g/dl</li> <li>○ liczba płytek krwi <math>\geq 75 000/uL</math></li> <li>○ bilirubina całkowita <math>\leq 1,5</math> x górna granica normy (GGN)</li> <li>○ transaminaza asparaginianowa lub transaminaza alaninowa <math>\leq 3</math> x GGN (<math>\leq 5</math> x GGN w obecności przerzutów do wątroby)</li> <li>○ stężenie kreatyniny w surowicy <math>\leq 1,5</math> x GGN lub klirens kreatyniny</li> </ul> </li> </ul>	<p>Interwencja: Ripretynib (RPT)</p> <p>Ripretynib w dawce 150 mg doustnie raz na dobę w ciągłych cyklach trwających 28 dni.</p> <p>Po stwierdzenie progresji, w fazie open-label badania, pacjenci mogli kontynuować przyjmowanie ripretynibu w dawce 150 mg raz na dobę lub zwiększyć dawkę do 150 mg dwa razy na dobę.</p> <p>Komparator: Placebo (PLC)</p> <p>Placebo doustnie raz na dobę w ciągłych cyklach trwających 28 dni.</p> <p>W chwili stwierdzenia progresji choroby zgodnie z oceną BICR wszystkim pacjentom w grupie otrzymującej placebo zaoferowano zmianę leczenia na ripretynib.</p> <p>PLC odpowiada najlepszemu leczeniu objawowemu (ang. best supportive care, BSC).</p>	<p>Pierwszorzędowy: Przeżycie bez progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS) ustalony na podstawie oceny BIRC według zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1.</p> <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR) według BICR.</li> <li>• Odpowiedź na leczenie: odpowiedź całkowita (ang. complete response, CR), odpowiedź częściowa (ang. partial response, PR), choroba stabilna (ang. stable disease, SD), progresja choroby (ang. progressive disease, PD).</li> <li>• Całkowity czas przeżycia (ang. overall survival, OS) .</li> <li>• Czas do progresji choroby (ang. time to progression, TTP).</li> <li>• Stan zdrowia oceniany przez pacjenta, funkcje fizyczne (ang. physical function, PF) i pełnienie ról (ang. role function, RF), EQ-VAS, Overall Health.</li> <li>• Bezpieczeństwo.</li> </ul>

	<p>Inne informacje: Hipoteza superiority:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wykrycie różnicy w PFS między RPT a PLC, przy założeniu mediany PFS wynoszącej 4,5 miesiąca dla RPT i 1 miesiąca dla PLC.</li> <li>• Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR): 0,22 w ramieniu RPT vs. 0,02 w ramieniu PLC.</li> </ul>	<p>≥50 ml/min w oparciu o zbiór moczu lub oszacowanie Cockcrofta Gaulta</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ czas protrombinowy (PT) lub międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) lub czas częściowej tromboplastyny ≤1,5 x GGN. Pacjenci poddawani stabilnemu, podtrzymującemu schematowi leczenia przeciwzakrzepowego przez co najmniej 30 dni przed podaniem badanego leku mogą mieć pomiary PT/INR &gt;1,5 x GGN, jeśli w opinii badacza pacjent kwalifikuje się do badania. Przed randomizacją należy przedstawić sponsorowi odpowiednie uzasadnienie.</li> </ul> <p>Po rozpoczęciu badania kryteria kwalifikacyjne zostały rozszerzone do pacjentów z nowotworami podścieliska przewodu pokarmowego typu KIT i PDGFRA typu dzkiego.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia przeciwnowotworowa otrzymana w ciągu 14 dni lub w czasie pięciokrotności okresu półtrwania (w zależności od tego, który okres był dłuższy) przed pierwszą dawką badanego leku;</li> <li>• Współistniejący nowotwór złośliwy;</li> <li>• Przerzuty do OUN;</li> <li>• Klasa NYHA II-IV;</li> <li>• Niekontrolowane nadciśnienie lub niewydolność serca, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe w ciągu 6 miesięcy;</li> <li>• Wydłużenie odstępu QTcF lub zespołu długiego QT w wywiadzie;</li> <li>• LVEF &lt;50%;</li> <li>• Nieprawidłowości żołądkowo-jelitowe (np. konsekwencje pooperacyjne);</li> <li>• Stosowanie jakiegokolwiek leku, który mógłby zakłócić ocenę ripretyn bu.</li> </ul> <p>Liczba pacjentów ogółem: 129 - populacja ITT. w grupie interwencji: 85 w grupie komparatora: 44</p>		
--	--	---	--	--

\* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03353753> [dostęp: 03.02.2022 r.]

### 5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

W rejestrze clinicaltrials.gov odnaleziono informacje o 10 badaniach dotyczących zastosowania ripretynibu (w tym badaniu INVICTUS). Jedno badanie było badaniem III fazy, w którym ocenia się zastosowanie ripretynibu w porównaniu do sunitynibu w leczeniu II i kolejnej linii GIST. Nie odnaleziono trwających badań dotyczących zastosowania ripretynibu w ocenianym wskazaniu.

### 5.4 Ocena jakości badań

#### 5.4.1 Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

RCT, III fazy, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe badanie.

Tabela 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanego interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie
Brakujące dane o wynikach	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie

Pewne zastrzeżenia określono dla ryzyka błędu wynikającego z procesu randomizacji. Badane grupy są heterogeniczne pod względem wieku. Większy odsetek pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) zakwalifikowano do grupy placebo (50%) w porównaniu z grupą interwencji (33%). W grupie leczonej placebo 22,7% ( $n=10$ ) stanowili pacjenci w bardzo podeszłym wieku ( $\geq 75$  lat) w porównaniu do 9,4% ( $n=8$ ) w grupie leczonej ripretynibem.

Podsumowanie oceny jakości badań:

Rejestrację ripretynibu w ocenianym wskazaniu dokonano na podstawie poprawnie zaprojektowanego badania RCT o wysokiej wiarygodności wyników. Dla większości domen ryzyko błędu systematycznego, wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration, badania INVICTUS określono jako niskie. Pewne zastrzeżenia określono dla ryzyka błędu wynikającego z procesu randomizacji. Badane grupy są heterogeniczne pod względem wieku. Większy odsetek pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) zakwalifikowano do grupy placebo (50%) w porównaniu z grupą interwencji (33%). W grupie leczonej placebo 22,7% ( $n=10$ ) stanowili pacjenci w bardzo podeszłym wieku ( $\geq 75$  lat) w porównaniu do 9,4% ( $n=8$ ) w grupie leczonej ripretynibem.

#### 5.4.2 Opis komparatora

Uczestnicy zostali przydzieleni drogą randomizacji do grupy otrzymującej produkt Qinlock w dawce 150 mg ( $n=85$ ) lub do grupy otrzymującej placebo ( $n=44$ ) doustnie raz na dobę w ciągłych cyklach trwających 28 dni.

Placebo odpowiada najlepszemu leczeniu objawowemu. Leczenie kontynuowano do czasu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności. Poszczególne grupy terapeutyczne odślepiono w chwili stwierdzenia progresji choroby zgodnie z oceną BICR, a wszystkim pacjentom w grupie otrzymującej placebo zaoferowano zmianę leczenia na ripretynib.

Brak jest opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. we wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem.

Należy zauważyć, w roku 2020 Prezes Agencji i Rada Przejrzystości uznała trzykrotnie za zasadne refundowanie regorafenibu w ramach RDTL w IV linii leczenia we wskazaniach: GIST jelita krętego, GIST dwunastnicy i GIST jelita cienkiego. Dlatego regorafenib może stanowić opcję terapeutyczną dla wybranych pacjentów w Polsce w ocenianym wskazaniu. Należy jednak zaznaczyć, że regorafenib jest zalecany w leczeniu III linii zgodnie z wytycznych ESMO 2021 i NCCN 2020.

Na podstawie powyższego należy uznać PLC za właściwy komparator dla ocenianej technologii.

#### 5.4.3 Opis punktów końcowych

**Śmiertelność:** przeżycie całkowite (OS);

**Jakość życia:** stan zdrowia oceniany przez pacjenta, funkcje fizyczne i pełnienie ról, bezpieczeństwo oraz EQ-VAS, Overall Health;

**Wyleczenie:** nie oceniano;

**Pozostałe punkty końcowe:** PFS (pierwszorzędowy punkt końcowy), ORR, CR, PR, SD, PD, TTP i bezpieczeństwo.

Zastosowano procedurę sekwencyjnego testowania drugorzędowych punktów końcowych. W badaniu dokonano oceny istotnych klinicznie punktów końcowych.

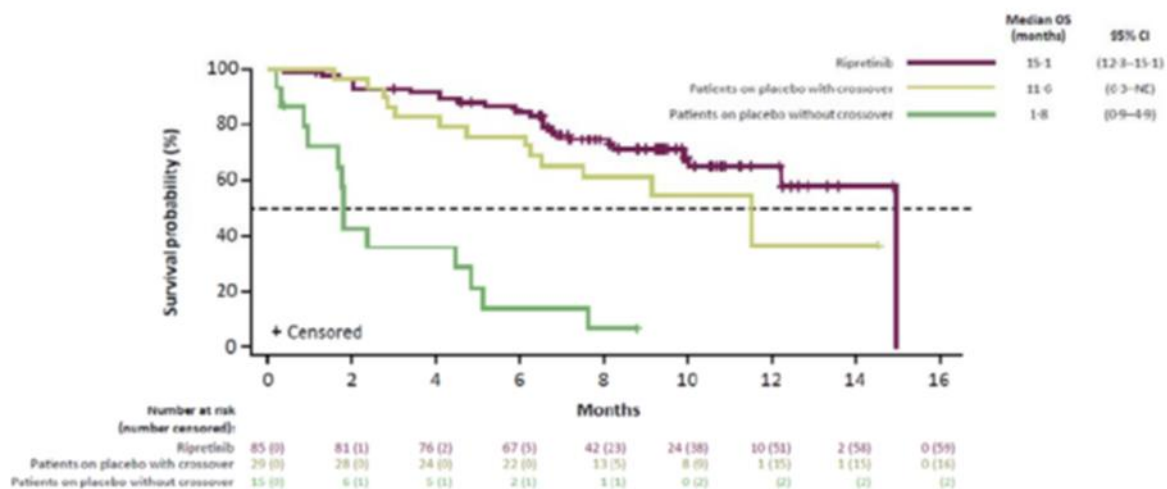
#### 5.4.4 Ocena innych elementów jakości badania

Nie dotyczy.

#### 5.4.5 Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Na podstawie raportu EPAR zidentyfikowano następujące ograniczenia jakości badania rejestracyjnego:

- Liczebność pacjentów biorących udział w badaniu (85 vs 44 pacjentów) była ograniczona, przez co nie można wiarygodnie ocenić skuteczności w podgrupach i nie można mieć pewności, że randomizacja zapewniła pełną równowagę między grupami pod względem rokowania.
- Badane grupy są heterogeniczne pod względem wieku. Większy odsetek pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) zakwalifikowano do grupy placebo (50%) w porównaniu z grupą interwencji (33%). W grupie leczonej placebo 22,7% (n=10) stanowili pacjenci w bardzo podeszłym wieku ( $\geq 75$  lat) w porównaniu do 9,4% (n=8) w grupie leczonej ripretynibem.
- Liczebność pacjentów z GIST przyjmujących zalecaną dawkę uwzględniona w analizie bezpieczeństwa jest ograniczona.
- 71 pacjentów uczestniczących w badaniu, których włączono do fazy open-label (po stwierdzeniu progresji), w tym 42 (49,4%) pacjentów w ramieniu ripretynibu i 29 (67,4%) pacjentów w ramieniu placebo, otrzymywało ripretynib po stwierdzeniu progresji choroby. Uniemożliwiło to ocenę bez zakłóceń efektu w grupie placebo dla oceny przeżycia całkowitego. Zgodnie z ChPL Qinlock leczenie ripretynibem należy kontynuować, dopóki obserwuje się korzyści z jego stosowania lub do czasu wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności (progresja choroby nie stanowi kryterium zakończenia leczenia ripretynibem). Poniżej na rycinie przedstawiono wykres krzywej K-M dla OS, na którym przedstawiono oddzielnie wyniki przeżycia całkowitego pacjentów z grupy PLC, którzy po progresji choroby otrzymywali RPT lub nie otrzymywali RPT. Mediana OS wyniosła 11,6 miesiąca u pacjentów, którzy przeszli na RPT i 1,8 miesiąca u pacjentów, którzy nie przeszli na RPT po progresji choroby.



Rycina 4. Krzywa K-M dla OS - wyniki przeżycia całkowitego pacjentów z grupy PLC, którzy po progresji choroby otrzymywali RPT lub nie otrzymywali RPT

- Badanie INVICTUS obejmowało możliwość zwiększania dawki ripretynibu ze 150mg raz na dobę do 150 mg dwa razy na dobę u pacjentów z postępującą chorobą (dotyczyło to 36,5% pacjentów z ramienia RPT 31/85). Ocenę skuteczności zwiększenia dawki oceniano w fazie otwartej próby badania, tym samym brak grupy kontrolnej ogranicza możliwość wyciągania wniosków o wielkości efektu leczenia. Dostępne dane nie są wystarczające, aby uzasadnić zapis dotyczący tej strategii leczenia w ChPL. Zgodnie z ChPL Qinlock zalecana dawka to 150 mg ripretynibu przyjmowana codziennie raz na dobę.
- ORR, będący kluczowym drugorzędowym punktem końcowym, nie osiągnął istotności statystycznej. Tym samym ze względu na założenia analizy statystycznej (hierarchiczna ocena) nie było możliwe przeprowadzenie analizy dla istotnego klinicznie punktu końcowego jakim jest przeżycie całkowite (OS). Jednakże uznano, że w momencie odcięcia danych mediana OS została osiągnięta w obu ramionach, a dane uważa się za dojrzałe, a kliniczne znaczenie wyników OS jest niepodważalne. Z uwagi na zaplanowane hierarchiczne analizy punktów końcowych nie było możliwe również przeprowadzenie formalnej oceny istotności statystycznej dla punktów końcowych oceniających jakość życia.

#### 5.4.6 Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą z badania, w których liczebność pacjentów była ograniczona.

71 pacjentów uczestniczących w badaniu, których włączono do fazy open-label badania (po stwierdzeniu progresji), w tym 42 (49,4%) pacjentów w ramieniu ripretynibu i 29 (67,4%) pacjentów w ramieniu placebo, otrzymywało ripretynib po stwierdzeniu progresji choroby. Uniemożliwiło to ocenę bez zakłóceń efektu w grupie PLC dla oceny przeżycia całkowitego.

Badanie INVICTUS obejmowało możliwość zwiększania dawki ripretynibu ze 150mg raz na dobę do 150 mg dwa razy na dobę u pacjentów z postępującą chorobą (dotyczyło to 36,5% pacjentów z ramienia RPT 31/85). Zgodnie z ChPL Qinlock zalecana dawka to 150 mg ripretynibu przyjmowana codziennie raz na dobę.

## 5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Ripretynib oceniono na podstawie poprawnie zaprojektowanego badania RCT o wysokiej wiarygodności wyników. Dla większości domen ryzyko błędu systematycznego, wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration, badania INVICTUS określono jako niskie. Pewne zastrzeżenia określono dla ryzyka błędu wynikającego z procesu randomizacji. Badane grupy były heterogeniczne pod względem wieku. Większy odsetek pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) zakwalifikowano do grupy placebo (50%) w porównaniu z grupą interwencji (33%). W grupie leczonej placebo 22,7% ( $n=10$ ) stanowili pacjenci w bardzo podeszłym wieku ( $\geq 75$  lat) w porównaniu do 9,4% ( $n=8$ ) w grupie leczonej ripretynibem.

Uczestnicy zostali przydzieleni drogą randomizacji do grupy otrzymującej produkt Qinlock w dawce 150 mg ( $n=85$ ) lub do grupy otrzymującej placebo ( $n=44$ ) doustnie raz na dobę w ciągłych cyklach trwających 28 dni. Placebo odpowiadało najlepszemu leczeniu objawowemu. Na podstawie raportu EPAR, wytycznych praktyki klinicznej oraz Obwieszczenia MZ należy uznać PLC, odpowiadający BSC, za właściwy komparator dla ocenianej technologii.

Zidentyfikowano następujące ograniczenia jakości badania rejestracyjnego:

- Liczebność pacjentów biorących udział w badaniu (85 vs 44 pacjentów) była ograniczona;
- 29 (67,4%) pacjentów w ramieniu placebo, otrzymywało ripretynib po stwierdzeniu progresji choroby. Uniemożliwiło to ocenę bez zakłóceń efektu w grupie PLC dla oceny przeżycia całkowitego;
- Badanie INVICTUS obejmowało możliwość zwiększania dawki ripretynibu ze 150mg raz na dobę do 150 mg dwa razy na dobę u pacjentów z postępującą chorobą (dotyczyło to 36,5% pacjentów z ramienia RPT 31/85). Zgodnie z ChPL Qinlock zalecana dawka to 150 mg ripretynibu przyjmowana codziennie raz na dobę;
- Ponieważ ORR, kluczowy drugorzędowy punkt końcowy, nie osiągnął istotności na poziomie 0,05; ze względu na hierarchiczną strategię analizy statystycznej, nie można było dokonać oceny istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak OS i QoL pod względem ich istotności statystycznej.



## 6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

### 6.1 Ocena skuteczności klinicznej

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badań włączonych do przeglądu.

Badanie 1	INVICTUS (DCC-2618-03-001) / Blay, 2020																																													
<b>Punkt końcowy 1</b>																																														
Charakterystyka populacji	Populacja ITT.																																													
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)																																													
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty																																													
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy																																													
Nazwa punktu końcowego	PFS																																													
Parametr	Parametr względny																																													
Typ parametru	HR																																													
Wartość parametru	0,16																																													
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0,10																																													
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0,27																																													
Wartość p	<0,0001																																													
Parametr interwencja	6,3																																													
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	4,6																																													
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	8,1																																													
Parametr komparator	1,0																																													
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0,9																																													
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	1,7																																													
Wykres Kaplana-Meiera	<p><b>Rycina 1: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia bez progresji choroby w badaniu INVICTUS*</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Mediana PFS (w miesiącach)</th> <th colspan="2">95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ripetynub 150 mg 1x d.</td> <td>6,3</td> <td>(4,6; 8,1)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>1,0</td> <td>(0,9; 1,7)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Liczba pacjentów narażonych na ryzyko</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> <th>24</th> <th>27</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ripetynub 150 mg 1x d.</td> <td>85</td> <td>54</td> <td>37</td> <td>24</td> <td>15</td> <td>11</td> <td>8</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>44</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>* Data odcięcia danych: 10 sierpnia 2020 r.</p>	Mediana PFS (w miesiącach)		95% CI		Ripetynub 150 mg 1x d.	6,3	(4,6; 8,1)		Placebo	1,0	(0,9; 1,7)			0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	Ripetynub 150 mg 1x d.	85	54	37	24	15	11	8	4	2	0	Placebo	44	4	1	1	0					
Mediana PFS (w miesiącach)		95% CI																																												
Ripetynub 150 mg 1x d.	6,3	(4,6; 8,1)																																												
Placebo	1,0	(0,9; 1,7)																																												
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27																																				
Ripetynub 150 mg 1x d.	85	54	37	24	15	11	8	4	2	0																																				
Placebo	44	4	1	1	0																																									
Komentarz	Data odcięcia danych 10 sierpnia 2020 r.																																													

Punkt końcowy 2																																														
Charakterystyka populacji	Populacja ITT.																																													
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)																																													
Kategoria punktów końcowych	przeżycie																																													
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy																																													
Nazwa punktu końcowego	OS																																													
Parametr	Parametr względny																																													
Typ parametru	HR																																													
Wartość parametru	0,42																																													
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0,27																																													
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0,67																																													
Wartość p	Nie określono																																													
Parametr interwencja	18,2																																													
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	13,1																																													
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	Nie określono																																													
Parametr komparator	6,3																																													
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	4,1																																													
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	10,0																																													
Wykres Kaplana-Meiera	<p><b>Rycina 2: Krzywa Kaplana-Meiera dla całkowitego czasu przeżycia w badaniu INVICTUS*</b></p> <table border="1" style="margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th colspan="2">Mediana OS (w miesiącach)</th> <th colspan="2">95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ripretynib:</td> <td>18,2</td> <td>(13,1; NE)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Placebo:</td> <td>6,3</td> <td>(4,1; 10,0)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th colspan="2">Pacjenci narażeni na ryzyko:</th> <th>0</th> <th>4</th> <th>8</th> <th>12</th> <th>16</th> <th>20</th> <th>24</th> <th>28</th> <th>32</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ripretynib</td> <td>85</td> <td>76</td> <td>59</td> <td>49</td> <td>39</td> <td>32</td> <td>12</td> <td>2</td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>44</td> <td>29</td> <td>17</td> <td>12</td> <td>12</td> <td>12</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>0</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>*Data odcięcia danych: 10 sierpnia 2020r.</p>	Mediana OS (w miesiącach)		95% CI		Ripretynib:	18,2	(13,1; NE)		Placebo:	6,3	(4,1; 10,0)		Pacjenci narażeni na ryzyko:		0	4	8	12	16	20	24	28	32	Ripretynib	85	76	59	49	39	32	12	2	0		Placebo	44	29	17	12	12	12	4	1	0	
Mediana OS (w miesiącach)		95% CI																																												
Ripretynib:	18,2	(13,1; NE)																																												
Placebo:	6,3	(4,1; 10,0)																																												
Pacjenci narażeni na ryzyko:		0	4	8	12	16	20	24	28	32																																				
Ripretynib	85	76	59	49	39	32	12	2	0																																					
Placebo	44	29	17	12	12	12	4	1	0																																					
Komentarz	Nie oceniano OS pod względem istotności statystycznej z powodu procedury sekwencyjnego testowania drugorzędowych punktów końcowych. Data odcięcia danych 10 sierpnia 2020 r.																																													
Punkt końcowy 3																																														
Charakterystyka populacji	Populacja ITT.																																													
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)																																													
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty																																													

Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	ORR
Parametr	Inny
Typ parametru	RD (różnica ryzyka, risk difference) [%]
Wartość parametru	9,4
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0,2
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	17,5
Wartość p	0,0504
Parametr interwencja	9,4
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	4,2
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	17,7
Parametr komparator	0,0
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0,0
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	8,0
Komentarz	Pierwszorzędowa analiza (data odcięcia danych: 31 maja 2019 r.).
<b>Punkt końcowy 4</b>	
Charakterystyka populacji	Populacja ITT.
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	CR
Parametr	Inny
Typ parametru	Zestawienie wyników obydwu ramion [%].
Parametr interwencja	0,0
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0,0
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	4,0
Parametr komparator	0,0
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0,0
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	8,0
<b>Punkt końcowy 5</b>	
Charakterystyka populacji	Populacja ITT.
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty

Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	PR
Parametr	Inny
Typ parametru	Zestawienie wyników obydwu ramion [%].
Parametr interwencja	9,4
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	4,2
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	17,7
Parametr komparator	0,0
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0,0
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	8,0
<b>Punkt końcowy 6</b>	
Charakterystyka populacji	Populacja ITT.
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	SD
Parametr	Inny
Typ parametru	Zestawienie wyników obydwu ramion 6 tyg. od rozpoczęcia leczenia [%].
Parametr interwencja	66,0
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	55,0
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	76,0
Parametr komparator	20,0
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	10,0
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	35,0
<b>Punkt końcowy 7</b>	
Charakterystyka populacji	Populacja ITT.
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	PD
Parametr	Inny
Typ parametru	Zestawienie wyników obydwu ramion [%]
Parametr interwencja	19,0

Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	11,0
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	29,0
Parametr komparator	64,0
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	48,0
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	78,0
<b>Punkt końcowy 8</b>	
Charakterystyka populacji	Populacja ITT.
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	TTP
Parametr	Inny
Typ parametru	Zestawienie wyników obydwu ramion, mediana [tyg.]
Parametr interwencja	28,0
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	20,0
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	36,4
Parametr komparator	4,1
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	4,0
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	7,6
<b>Punkt końcowy 9</b>	
Charakterystyka populacji	Wyniki dla stanu zdrowia ocenianego przez pacjenta przedstawiono dla 74 pacjentów z ramieniu RPT (87,1% pacjentów pierwotnie przypisanych do ramienia RPT) oraz 42 pacjentów z ramienia PLC (95,5% pacjentów pierwotnie przypisanych do ramienia PLC).
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	jakość życia
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Stan zdrowia oceniany przez pacjenta, funkcje fizyczne (ang. physical function, PF) EORTC-QLQ-30.
Parametr	Inny
Typ parametru	TD (ang. treatment difference)
Wartość parametru	10,5
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	3,4
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	17,6
Wartość p	Nie określono
Parametr interwencja	1,6

Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-2,5
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	5,7
Parametr komparator	-8,9
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-14,8
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-3,0
Komentarz	TD - Treatment difference, różnica skorygowanych średnich zmian w pierwszym dniu 2. cyklu względem wartości wyjściowej. Nie oceniano wyn ku pod względem istotności statystycznej z powodu procedury sekwencyjnego testowania drugorzędowych punktów końcowych. Zakres skali (0-100), wyższe wyniki oznaczają lepszy wyn ki QoL. Poglądowo Minimalna różnica istotna klinicznie (MCID) dla pacjentów z nowotworami OUN: dla poprawy (6 pkt), pogorszenia (9 pkt). Źródło: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21324954/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21324954/</a>
<b>Punkt końcowy 10</b>	
Charakterystyka populacji	Wyn ki dla stanu zdrowia ocenianego przez pacjenta przedstawiono dla 74 pacjentów z ramieniu RPT (87,1% pacjentów pierwotnie przypisanych do ramienia RPT) oraz 42 pacjentów z ramienia PLC (95,5% pacjentów pierwotnie przypisanych do ramienia PLC).
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyn ków (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	jakość życia
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Stan zdrowia oceniany przez pacjenta - pełnienie ról (ang. role function, RF) EORTC-QLQ-30
Parametr	Inny
Typ parametru	TD (ang. treatment difference)
Wartość parametru	20,6
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	8,6
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	32,6
Wartość p	Nie określono
Parametr interwencja	3,5
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-3,4
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	10,5
Parametr komparator	-17,1
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-27,0
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-7,1
Komentarz	TD - Treatment difference, różnica skorygowanych średnich zmian w pierwszym dniu 2. cyklu względem wartości wyjściowej. Nie oceniano wyn ku pod względem istotności statystycznej z powodu procedury sekwencyjnego testowania drugorzędowych punktów końcowych. Zakres skali (0-100), wyższe wyniki oznaczają lepszy wyn ki QoL. Poglądowo Minimalna różnica istotna klinicznie (MCID) dla pacjentów z nowotworami OUN: dla poprawy (14 pkt), pogorszenia (12 pkt). Źródło: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21324954/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21324954/</a>

## 6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

W rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii na podstawie odnalezionych dowodów naukowych.

Prawie wszyscy pacjenci doświadczyli co najmniej jednego TEAE podczas okresu leczenia okresie zaślepionym badania INVICTUS; 98,8% w ramieniu ripretynibu vs 97,7% pacjentów w ramieniu placebo. W grupie ripretynibu u 49,4% pacjentów wystąpiło TEAE stopnia 3/4, u 30,6% pacjentów wystąpiło SAE związane z leczeniem, ale tylko u 7 pacjentów (8,2%) wystąpiło TEAE prowadzące do przerwania leczenia. W sumie 7,1% doświadczyło TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki, 23,5% TEAE prowadzące do przerwania dawkowania, a 5,9% TEAE prowadzące do śmierci. W grupie placebo 44,2% doświadczyło TEAE stopnia 3/4, 44,2% miało SAE związane z leczeniem, 11,6% TEAE prowadzące do przerwania leczenia, 2,3% TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki, 20,9% TEAE prowadzące do przerwania leczenia, a 23,3% TEAE prowadzące do śmierci.

W przypadku 41 pacjentów, u których zwiększono dawkę i otrzymywali ripretynib 150 mg dwa razy na dobę w okresie badania otwartego, TEAE zgłoszono u 95,1%, wszelkie TEAE stopnia 3/4 u 58,5%, a wszelkie TEAE prowadzące do przerwania dawkowania u 36,6%. TEAE prowadzące do zgonu zgłoszono u 17,1%.

Ogólnie, obserwacje pacjentów, którzy kontynuowali leczenie ripretynibem 150 dwa razy na dobę (N=11) oraz grupy pacjentów, którzy zdecydowali się na przejście z placebo na ripretynib w okresie otwartej próby (N=29) są zgodne z ustaleniami odnotowanymi podczas zaślepionej fazy leczenia, jednak jakiegokolwiek ostateczne wnioski są utrudnione przez ograniczoną liczbę pacjentów.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki bezpieczeństwa dla zdarzeń niepożądanych ogółem z badania INVICTUS przedstawione rekomendacji refundacyjnej PBAC 2021.

**Tabela 9. Zdarzenia niepożądane ogółem – badanie INVICTUS [PBAC 2021]**

Categories	Ripretinib (n=85) n (%)	Placebo (n=43)* n (%)	Risk difference % (95%CI) ***
Any TEAE	84 (98.8)	42 (97.7)	1.0 (-0.4, 11)
Any grade 3/4 TEAE	42 (49.4)	19 (44.2)	0.5 (-13, 23)
Any treatment-emergent SAE	26 (30.6)	19 (44.2)	-14 (-31, 4)
Any treatment-related TEAE	72 (84.7)	26 (60.5)	<b>24 (8, 41)</b>
Any grade 3/4 treatment-related TEAE	21 (24.7)	7 (16.3)	8 (-7, 22)
Any treatment-related treatment-emergent SAE	8 (9.4)	3 (7.0)	2 (-10, 12)
Any TEAE leading to dose reduction	6 (7.1)	1 (2.3)	5 (-6, 13)
Any TEAE leading to dose interruption	20 (23.5)	9 (20.9)	3 (-14, 17)
Any TEAE leading to treatment discontinuation	7 (8.2)	5 (11.6)	-3 (-17, 7)
Any TEAE leading to death	5 (5.9)	10 (23.3)	<b>-17 (-33, -5)</b>
Any treatment-related TEAE leading to dose reduction	5 (5.9)	1 (2.3)	4 (-7, 11)
Any treatment-related TEAE leading to dose interruption	12 (14.1)	3 (7.0)	7 (-6, 18)
Any treatment-related TEAE leading to treatment discontinuation	4 (4.7)	1 (2.3)	2 (-8, 10)
Any treatment-related TEAE leading to death	1 (1.2)	1 (2.3)	-1 (-11, 4)
Death	1 (1.2)	0	1 (-7, 6)
Pulmonary oedema	0	1 (2.3)**	-2 (-12, 2)
Septic shock	0	1 (2.3)**	-2 (-12, 2)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki bezpieczeństwa dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych z badania INVICTUS przedstawione w pracy Blay 2020.

**Tabela 10. Poszczególne zdarzenia niepożądane – badanie INVICTUS [Blay 2020]**

	Ripretinib group (n=85)				Placebo group (n=43)*			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Alopecia	42 (49%)†	..	..	..	1 (2%)	..	..	..
Myalgia	23 (27%)	1 (1%)	..	..	4 (9%)	0	..	..
Nausea	21 (25%)	1 (1%)	..	..	1 (2%)	0	..	..
Fatigue	20 (24%)	2 (2%)	..	..	6 (14%)	1 (2%)	..	..
Palmar–plantar erythrodysesthesia syndrome	18 (21%)	0	..	..	0	0	..	..
Diarrhoea	17 (20%)	1 (1%)	0	0	2 (5%)	1 (2%)	0	0
Constipation	13 (15%)	0	0	0	3 (7%)	0	0	0
Decreased appetite	12 (14%)	1 (1%)	0	0	2 (5%)	1 (2%)	0	0
Weight loss	13 (15%)	0	..	..	3 (7%)	0	..	..
Blood bilirubin increased	12 (14%)	0	0	..	0	0	0	..
Arthralgia	10 (12%)	0	..	..	0	0	..	..
Muscle spasms	10 (12%)	0	..	..	2 (5%)	0	..	..
Hypertension	4 (5%)	3 (4%)	0	0	1 (2%)	0	0	0
Lipase increase	4 (5%)	4 (5%)	0	..	0	0	0	..
Pain in extremity	5 (6%)	1 (1%)	..	..	1 (2%)	0	..	..
Hypophosphataemia	3 (4%)	2 (2%)	0	0	0	0	0	0
Anaemia	2 (2%)	0	1 (1%)	0	1 (2%)	2 (5%)	1 (2%)	0
Blood triglycerides increase	1 (1%)	1 (1%)	0	0	0	0	0	0
Dermatosis	1 (1%)	1 (1%)	0	0	0	0	0	0
Dehydration	1 (1%)	0	0	0	0	1 (2%)	0	0
Gastroesophageal reflux disease	1 (1%)	1 (1%)	..	..	0	0	..	..
Hyperkalaemia	0	1 (1%)	0	0	0	1 (2%)	0	0
Hypokalaemia	0	1 (1%)	0	0	0	0	0	0
Anal abscess	0	1 (1%)	0	0	0	0	0	0
Ascites	0	1 (1%)	0	0	0	0	0	0
Cardiac failure	0	1 (1%)	0	0	0	0	0	0
Death, reason unknown	..	..	..	1 (1%)	..	..	..	0
Fecaloma	0	1 (1%)	0	0	0	0	0	0
Skin infection	0	1 (1%)	0	0	0	0	0	0
Syncope	..	1 (1%)	..	..	..	0	..	..
Upper gastrointestinal haemorrhage	0	1 (1%)	0	0	0	0	0	0
Acute kidney injury	0	0	0	0	0	1 (2%)	0	0
Pulmonary oedema	0	0	0	0	0	0	1 (2%)	0
Septic shock	..	..	0	0	..	..	0	1 (2%)

### Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Qinlock:

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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



---

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

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

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

Ciężkie działania niepożądane ( $\geq 1\%$ ) obserwowane u pacjentów leczonych produktem Qinlock to niedokrwistość (3,8%), duszność (2,3%), wymioty (2,0%), nudności (1,8%), zmęczenie (1,5%), wzrost stężenia bilirubiny we krwi (1,3%), zaparcia (1,0%) oraz osłabienie mięśni (1,0%).

### 6.3 Podsumowanie siły interwencji

Ripretynib oceniono na podstawie poprawnie zaprojektowanego badania RCT. Uczestnicy zostali przydzieleni drogą randomizacji do grupy otrzymującej produkt Qinlock w dawce 150 mg ( $n=85$ ) lub do grupy otrzymującej placebo ( $n=44$ ) doustnie raz na dobę w ciągłych cyklach trwających 28 dni. Placebo odpowiada najlepszemu leczeniu objawowemu.

#### Wpływ na przeżycie

Mediana OS (w miesiącach) (95% CI) wynosiła 18,2 (13,1; NE) w przypadku ramienia RPT w porównaniu z 6,3 (4,1; 10,0) w przypadku ramienia PLC, nominalna wartość HR = 0,42 (0,27; 0,67). Nie oceniano OS pod względem istotności statystycznej z powodu procedury sekwencyjnego testowania drugorzędowych punktów końcowych. Data odcięcia danych 10 sierpnia 2020 r.

#### Jakość życia

Stan zdrowia oceniany przez pacjenta, funkcje fizyczne. Różnica skorygowanych średnich zmian w pierwszym dniu 2. cyklu względem wartości wyjściowej; TD=10,5 (95%CI: 3,4; 17,6). Nie oceniano wyniku pod względem istotności statystycznej z powodu procedury sekwencyjnego testowania drugorzędowych punktów końcowych.

Stan zdrowia oceniany przez pacjenta, pełnienie ról. Różnica skorygowanych średnich zmian w pierwszym dniu 2. cyklu względem wartości wyjściowej; TD=20,6 (95%CI: 8,6; 32,6). Nie oceniano wyniku pod względem istotności statystycznej z powodu procedury sekwencyjnego testowania drugorzędowych punktów końcowych.

#### Pozostałe punkty końcowe

Mediana PFS określona przez BICR (w miesiącach) (95% CI) wynosiła 6,3 (4,6; 8,1) w przypadku produktu Qinlock w porównaniu z 1,0 (0,9; 1,7) w przypadku placebo, HR (95% CI) 0,16 (0,10; 0,27), wartość  $p < 0,0001$ . Data odcięcia danych 10 sierpnia 2020 r.

Odsetek obiektywnych odpowiedzi: ORR (%) wynosił 9,4 (4,2; 18) w przypadku ramienia przyjmującego RPT w porównaniu z 0 (0; 8) w przypadku ramienia przyjmującego PLC, wartość  $p = 0,0504$ , wynik nie był statystycznie istotny. Data odcięcia danych: 31 maja 2019 r.

#### Bezpieczeństwo

Prawie wszyscy pacjenci doświadczyli co najmniej jednego TEAE podczas okresu leczenia okresie zaślepieniem badania; 98,8% w ramieniu ripretynibu vs 97,7% pacjentów w ramieniu placebo. W grupie ripretynibu u 49,4% pacjentów wystąpiło TEAE stopnia 3/4, u 30,6% pacjentów wystąpiło SAE związane z leczeniem, ale tylko u 7 pacjentów (8,2%) wystąpiło TEAE prowadzące do przerwania leczenia. W sumie 7,1% doświadczyło TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki, 23,5% TEAE prowadzące do przerwania dawkowania, a 5,9% TEAE

prowadzące do śmierci. W grupie placebo 44,2% doświadczyło TEAE stopnia 3/4, 44,2% miało SAE związane z leczeniem, 11,6% TEAE prowadzące do przerwania leczenia, 2,3% TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki, 20,9% TEAE prowadzące do przerwania leczenia, a 23,3% TEAE prowadzące do śmierci.

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

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

Ciężkie działania niepożądane ( $\geq 1\%$ ) obserwowane u pacjentów leczonych produktem Qinlock to niedokrwistość (3,8%), duszność (2,3%), wymioty (2,0%), nudności (1,8%), zmęczenie (1,5%), wzrost stężenia bilirubiny we krwi (1,3%), zaparcia (1,0%) oraz osłabienie mięśni (1,0%).

---

## 7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

### 7.1 Założenia i dane wejściowe do modelu

#### 7.1.1 Założenia

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego

#### 7.1.2 Dane wejściowe

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. 71 pacjentów uczestniczących w badaniu, których włączono do fazy open-label badania (po stwierdzeniu progresji), w tym 42 (49,4%) pacjentów w ramieniu RPT i 29 (67,4%) pacjentów w ramieniu PLC, otrzymywało ripretynib po stwierdzeniu progresji choroby. Uniemożliwiło to ocenę bez zakłóceń efektu w grupie PLC dla oceny przeżycia całkowitego.

Ponadto badanie INVICTUS obejmowało możliwość zwiększania dawki ripretynibu ze 150 mg raz na dobę do 150 mg dwa razy na dobę u pacjentów z postępującą chorobą (dotyczyło to 36,5% pacjentów z ramienia RPT 31/85). Brak jest danych dot. całkowitej dawki ripretynibu przyjętej przez pacjentów w badaniu. Zgodnie z ChPL Qinlock zalecana dawka to 150 mg ripretynibu przyjmowana codziennie raz na dobę.

Oszacowaniu kosztu terapii na jednego pacjenta wykonano, przy założeniu, że leczenie ripretynibem będzie odbywało się do czasu progresji choroby.

Dodatkowo oszacowano LYG, zysk lat życia określono na podstawie krzywej K-M dla OS z badania INVIVTUS (nie uwzględniono korekty efektu przejścia pacjentów z ramienia PLC do ramienia RPT).

### 7.2 Oszacowanie kosztów terapii

#### 7.2.1 Założenia

Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionych w ChPL. "Zalecana dawka to 150 mg ripretynibu (trzy tabletki po 50 mg), przyjmowana raz na dobę codziennie o tej samej porze podczas posiłku lub niezależnie od posiłków."

Leczenie produktem Qinlock należy kontynuować, dopóki obserwuje się korzyści z jego stosowania lub do czasu wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności. Jednak do wyliczeń kosztu terapii uwzględniono medianę czasu do progresji choroby wynikającą z badania klinicznego, która wyniosła 6,3 miesiąca oraz przedstawiono koszt terapii rocznej na pacjenta.

W kosztach terapii uwzględniono tylko koszt Qinlock, nie uwzględniono kosztów dodatkowych.

W bazie EURIPID nie było informacji o leku Qinlock w związku z tym trzeba było jej szukać w innych źródłach. Do wyliczeń przyjęto cenę znaną na stronie <https://www.empr.com/drug/qinlock/> [dostęp: 03.02.2022 r.]

Założono, że odszukana cena jest to cena apteczna brutto, którą przeliczono na cenę hurtową brutto stosując polską marżę rządową detaliczną stosowaną dla najdroższych leków. Następnie cenę przeliczono na jednostkę rozliczeniową 1 mg substancji czynnej.

Do przeliczenia ceny leku z waluty w jakiej była wyrażona czyli euro na złote polskie użyto średniego kursu walut NBP z 21.01.2022 r wynoszącego 3,9953 PLN za 1 USD (Tabela nr 014/A/NBP/2022 z dnia 2022-01-21).

## 7.2.2 Wyniki

Tabela 11. Oszacowanie kosztu terapii na jednego pacjenta

Pacjent stosujący lek Qinlock.	
Dawka na podanie [mg]	150
Okres stosowania	191 dni (do progresji choroby)
Dawka łączna [mg]	28 650,00 (do progresji choroby)
Cena hurtowa (cena hurtowa brutto) za opak. 90 tabl., 50 mg [USD]	33 800
Przyjęty kurs USD/PLN	3,9953
Cena hurtowa brutto za 1 mg [PLN]	30,01
Koszt na pacjenta – czas terapii do progresji [PLN]	859 762
Koszt na pacjenta – 1 rok leczenia [PLN]	1 644 126

Źródło: Opracowanie własne

## 7.2.3 Podsumowanie

Do wyliczeń kosztu terapii uwzględniono dane z badania rejestracyjnego. Przyjęto, że lek będzie stosowany do progresji choroby, tj. przez 6,3 mies., co przekłada się na 191 dni terapii i przez 1 rok. Łącznie do progresji choroby zostanie przyjęte 28 650 mg ripretynibu (191 dni\*150 mg/dzień). Nie uwzględniono możliwości zmniejszenia dawki leku przez pacjenta. Należy zaznaczyć, że zgodnie z ChPL Qinlock leczenie należy kontynuować, dopóki obserwuje się korzyści z jego stosowania lub do czasu wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności.

Koszt leczenia produktem leczniczym Qinlock na pacjenta oszacowano na 860 tys. PLN dla czasu terapii do progresji choroby oraz 1,64 mln PLN dla ciągłej terapii rocznej.

## 7.3 Model farmakoeconomiczny

### 7.3.1 Założenia

**Założenia metodyczne wyliczenia wartości inkrementalnej RMST (rozumianej jako LYG) dla leku Ripretynib**

#### 1. Definicja

W literaturze medycznej wartość obszaru pod przebiegiem krzywej Kaplana-Meiera reprezentowana jest wartością RMST, która mierzy ograniczony średni czas przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu definiowanego jako czas obcięcia (*truncation time, tau*). Natomiast obszar powyżej krzywej Kaplana-Meiera reprezentuje ograniczony średni czas utracony (RMSTL).

RMST (*restricted mean survival time*) można interpretować jako średni czas przeżycia wolny od zdarzeń do określonego punktu czasowego *tau*. W odróżnieniu od mediany przeżycia, przedstawiającej czas przeżycia w danym punkcie czasowym, RMST przedstawia czas przeżycia do danego punktu czasowego.

Zyskane lata życia LYG (*life years gained*) to różnica wartości RMST interwencji (*arm 0*) względem wartości RMST komparatora (*arm 1*).

#### 2. Zakres danych/informacji warunkujących wyliczenie wartości inkrementalnej RMST

Zakres danych do przeprowadzania analizy obejmował:

- wykres źródłowy, tj. krzywe Kaplana-Meiera reprezentujące ramię interwencji (*arm 0*) oraz ramię komparatora (*arm 1*) w badaniu dotyczącym przeżycia całkowitego (*overall survival, OS*). W przypadku badań jednoramiennych wyliczenie wartości LYG jest niemożliwe
- dane dotyczące liczby osób narażonych na ryzyko (tabela „number at risk”) dla każdego punktu czasowego dostępnego w badaniu źródłowym; w ujęciu czas wystąpienia zdarzenia (*time risk*) oraz liczba osób narażonych na wystąpienie określonego zdarzenia
- Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) lub publikację pełnotekstową z głównego badania będącego podstawą dopuszczenia do obrotu.

---

### 3. Proces

- analizę przeprowadzono w środowisku R (wersja 4.0.3) przy użyciu programu RStudio (wersja 1.3.959)
- do analizy zostało włączone badanie dwuramienne dotyczące przeżycia całkowitego (*ang. overall survival, OS*)
- w analizie, na etapie rekonstrukcji (patrz poniżej pkt 3.1), został odtworzony przebieg krzywych Kaplana-Meiera reprezentujących prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) wraz z przedziałami ufności (95% CI)
- wielkość/siła efektu interwencji (*arm 0*) i komparatora (*arm 1*) została przedstawiona jako obszar pod przebiegiem odtworzonych krzywych Kaplana-Meiera. Uzyskaną miarą była oszacowana wartość ograniczonego średniego czasu przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu czasowego (*ang. restricted mean survival time, RMST*)
- zyskane lata życia (*ang. life years gained, LYG*) zostały wyliczone jako różnica wartości RMST interwencji (*arm 0*) względem wartości RMST komparatora (*arm 1*).

#### Etapy procesu

##### 3.1 Rekonstrukcja danych

W procesie została zastosowana procedura rekonstrukcji danych IPD (IPD - individual patient data). Procedura odczytu i rekonstrukcji indywidualnych danych pacjenta została przeprowadzona przy użyciu pakietu IPDfromKM[1]. Jest to metoda odtworzenia pierwotnych danych IPD z wykresu źródłowego krzywych przeżycia K-M. Uzyskane dane IPD posłużyły do oszacowania ograniczonego średniego czasu przeżycia RMST.

##### 3.2 Szacowanie wartości RMST w horyzoncie rocznym i horyzoncie badania

Ograniczony średni czas przeżycia w horyzoncie rocznym ( $\tau = 12$  miesięcy) oraz w horyzoncie badania ( $\tau =$  maksymalny wspólny punkt czasowy dla obydwu ramion badania) został oszacowany przy wykorzystaniu pakietu survRM2[2].

##### 3.3 Ekstrapolacja

W celu oszacowania efektu leczenia wykraczającego poza horyzont wynikający z badania została przeprowadzona parametryczna ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu pakietu survHE[3]. Do przeprowadzenia ekstrapolacji funkcji przeżycia został zastosowany rozkład Weibulla.

##### 3.4 Szacowanie wartości RMST w horyzoncie dożywotnim

Ograniczony średni czas przeżycia w horyzoncie dożywotnim ekstrapolowanej funkcji przeżycia dotyczy obszaru pod przebiegiem funkcji rozkładu przyjętego do ekstrapolacji, który został oszacowany przy użyciu pakietu flexsurv[4]. Horyzont dożywotni zdefiniowano jest jako punkt czasowy, w którym prawdopodobieństwo przeżycia ekstrapolowanej funkcji wyniosło 10%.

### 4. Wyniki procesu analitycznego

Podsumowaniem procesu analitycznego jest:

- oszacowana wartość RMST dla ramienia interwencji (*arm 0*) wraz z przedziałem ufności
- oszacowana wartość RMST dla ramienia komparatora (*arm 1*) wraz z przedziałem ufności
- wartość inkrementalna RMST (rozumiana jako zyskane lata życia (*ang. life years gained, LYG*) czyli różnica wartości RMST interwencji (*arm 0*) względem wartości RMST komparatora (*arm 1*).
- krzywe przeżycia całkowitego (OS) Kaplana-Meiera wykreślone na podstawie zrekonstruowanych danych IPD wraz z wyekstrapolowaną przy użyciu rozkładu Weibulla funkcją rozkładu dla każdego z horyzontów (roczny, badania, dożywotni)

[1] Na Liu and J.Jack Lee (2020). IPDfromKM: Map Digitized Survival Curves Back to Individual Patient Data. R package version 0.1.10. <https://CRAN.R-project.org/package=IPDfromKM>

[2] Hajime Uno, Lu Tian, Miki Horiguchi, Angel Cronin, Chakib Battioui and James Bell (2020). survRM2: Comparing Restricted Mean Survival Time. R package version 1.0-3. <https://CRAN.R-project.org/package=survRM0032>

[3] Baio G (2020). "survHE: Survival Analysis for Health Economic Evaluation and Cost-Effectiveness Modeling." *Journal of Statistical Software*, \*95\*(14), 1-47. doi: 10.18637/jss.v095.i14 (URL: <https://doi.org/10.18637/jss.v095.i14>)

[4] Christopher Jackson (2016). flexsurv: A Platform for Parametric Survival Modeling in R. *Journal of Statistical Software*, 70(8), 1-33. doi:10.18637/jss.v070.i08

### 7.3.2 Wyniki

**Tabela 12. Ocena niezaspokojonej potrzeby pacjentów**

Przewidywane miesiące życia – oceniana technologia lekowa	
Średnia	18,29
minimum/95% CI - dolna granica	15,97
maksimum/95% CI - górna granica	20,62
Przewidywane miesiące życia – komparator	
Średnia	10,83
minimum/95% CI - dolna granica	7,85
maksimum/95% CI - górna granica	13,81

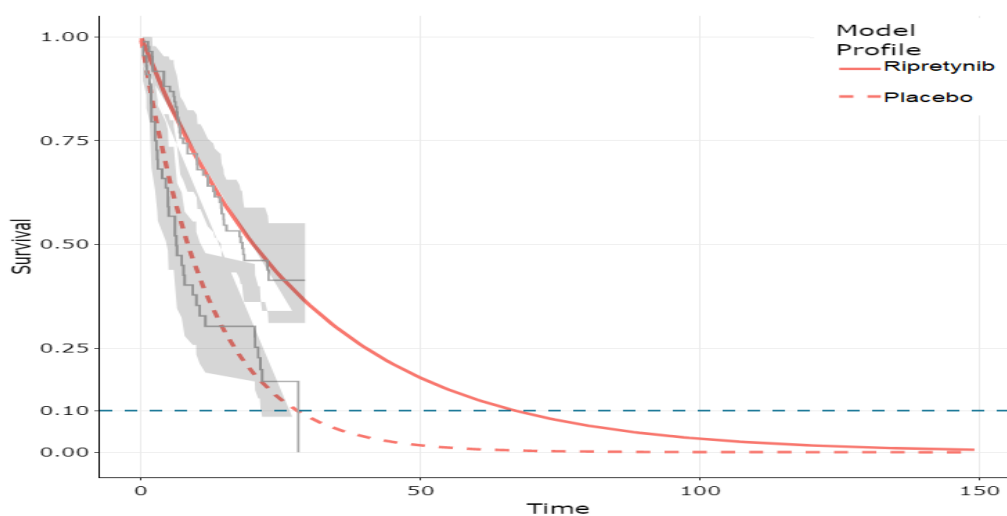
**Tabela 13. Wyliczenia wartości inkrementalnej RMST (rozumianej jako LYG) dla leku Ripretynib**

LYG w horyzoncie badania [mies.]	
Średnia	7,6
minimum/95% CI - dolna granica	3,9
maksimum/95% CI - górna granica	11,24
LYG w horyzoncie dożywotnim [mies.]	
Średnia	14,01
minimum/95% CI - dolna granica	
maksimum/95% CI - górna granica	
LYG w horyzoncie rocznym [mies.]	
Średnia	3,03
minimum/95% CI - dolna granica	1,56
maksimum/95% CI - górna granica	4,5

**Podsumowanie:**

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Oszacowano LYG, zysk lat życia określono na podstawie krzywej K-M dla OS z badania INVIVTUS (nie uwzględniono korekty efektu przejścia pacjentów z ramienia PLC do ramienia RPT). Oszacowana wartość LYG dla porównania RPT vs PLC w horyzoncie dożywotnim wyniosła 14,01 mies. (tj. ok. 1,17 roku).

Poniżej przedstawiono wykres ekstrapolacji funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu Weibulla.



**Rycina 5 Ekstrapolacji funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu Weibulla**

## 7.4 Przegląd opublikowanych analiz HTA

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/> oraz walijska i irlandzka Agencja.
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej produktu leczniczego Qinlock (ripretynib) we wskazaniu W leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem. przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 2022-01-12r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku: Strategie wyszukiwania.

Do przeglądu systematycznego włączono dwie analizy. Charakterystykę metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 14. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych**

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik Analizy
<b>PBAC 2021</b>	<p>Populacja: Pacjenci z zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym GIST, u których doszło do progresji lub nietolerancji podczas leczenia imatynibem i sunitynibem.</p> <p>Komparator: BSC.</p> <p>Stopa dyskontowa: Brak informacji.</p> <p>Horyzont czasowy: 7-letni.</p> <p>Perspektywa analizy: Płatn ka publicznego.</p> <p>Typ analizy: Analiza użyteczności kosztów (ang. Cost utility analysis, CUA).</p> <p>Źródło danych: Badanie INVICTUS</p>	RPT vs BSC	<p>Oszacowanie wnioskodawcy:</p> <p>QALY</p> <p>RPT: 1,512</p> <p>BSC: 0,656</p> <p><math>\Delta</math>QALY: 0,856</p> <p>ICER: informacja zakreślona</p> <p>Oszacowanie PBAC:</p> <p>ICER: od 155 000 AUD/QALY do 255 000 AUD/QALY, wzrost o 136% względem analizy podstawowej Wnioskodawcy.</p> <p>Wartość ICER na poziomie od 75 000 AUD/QALY do 95 000 AUD/QALY byłaby wymagana, aby uznać ripretynib za kosztowo efektywny.</p> <p>Średni kurs dolara australjskiego wynosi: 1 AUD = 2,8761 PLN</p> <p>[zgodnie z <a href="https://www.nbp.pl/Kursy/KursyA.html">https://www.nbp.pl/Kursy/KursyA.html</a> Tabela nr 007/A/NBP/2022 z dnia 2022-01-12]</p>

<p><b>Liao 2021</b></p>	<p>Populacja: Pacjenci z zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym GIST, u których doszło do progresji lub nietolerancji podczas leczenia imatynibem i sunitynibem oraz regorafenibem.</p> <p>Komparator: BSC</p> <p>Stopa dyskontowa: 3%.</p> <p>Przyjęty próg opłacalności: 150 000USD/QALY</p> <p>Horyzont czasowy: dożywotni.</p> <p>Perspektywa analizy: płatnika.</p> <p>Typ analizy: Analiza efektywności kosztów (ang. Cost effectiveness analysis, CEA).</p> <p>Źródło danych: Badanie INVICTUS</p> <p>Źródło finansowania: West China Hospital, Sichuan University (ZYJC18008, ZYJC18010) and National Natural Science Foundation of China (81802445).</p>	<p>RPT+BSC vs BSC</p>	<p>QALY</p> <p>RPT: 0,81</p> <p>BSC: 0,52</p> <p><math>\Delta</math>QALY: 0,29</p> <p>Koszty</p> <p>RPT+BSC: 260 105 USD</p> <p>BSC: 189 854 USD</p> <p><math>\Delta</math>Koszty: 70 251 USD</p> <p>ICER: 244,010 USD/QALY</p> <p>Średni kurs dolara amerykańskiego wynosi: 1 USD = 3,9879 PLN</p> <p>[zgodnie z <a href="https://www.nbp.pl/Kursy/KursyA.html">https://www.nbp.pl/Kursy/KursyA.html</a> Tabela nr 007/A/NBP/2022 z dnia 2022-01-12]</p>
-------------------------	---	-----------------------	---

## Podsumowanie

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej ripretynibu we wskazaniu: w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym GIST, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 12 stycznia 2022 roku. Do przeglądu systematycznego włączono dwie analizy (PBAC 2021 i Liao 2021).

Oszacowany w odnalezionych analizach współczynnik efektywności kosztowej wyniósł:

- od 155 000 AUD/QALY do 255 000 AUD/QALY (oszacowania PBAC, wartość ICER na poziomie od 75 000 AUD/QALY do 95 000 AUD/QALY byłaby wymagana, aby uznać ripretynib za kosztowo efektywny; średni kurs dolara australijskiego: 1 AUD = 2,8761 PLN)
- 244,010 USD/QALY (Liao 2021, przy przyjętym progu na poziomie opłacalności: 150 000 USD/QALY; średni kurs dolara amerykańskiego: 1 USD = 3,9879 PLN).

W dokumencie PBAC 2021 wskazano, że wartość ICER na poziomie od 75 000 AUD/QALY do 95 000 AUD/QALY byłaby wymagana, aby uznać ripretynib za kosztowo efektywny. Natomiast w pracy Liao 2021 wskazano, że przyjęto próg opłacalności na poziomie 150 000 USD/QALY, tym samym na podstawie uzyskanych wyników w odnalezionych analizach ekonomicznych można wskazać, iż oszacowany ICER dla porównaniu RPT (+BSC) vs BSC znajduje się powyżej przyjętego w pracach progu opłacalności.

Należy także zauważyć, że analiza przedstawiona w dokumencie PBAC 2021 dotyczyła populacji szerszej (pacjenci z zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym GIST, u których doszło do progresji lub nietolerancji podczas leczenia imatynibem i sunitynibem) niż zarejestrowana przez EMA dla leku ripretynib (dorośli pacjenci z zaawansowanym GIST, którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem).

## 7.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Qinlock (ripertynib) we wskazaniu W leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem. przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>



- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

**Tabela 15. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego**

Organizacja, rok kraj/region/zasięg	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
<b>CADTH 2022</b> , Kanada	Leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni imatynibem, sunitynibem i regorafenibem.	w trakcie	Koniec czasu przyjmowania komentarzy do raportu: 14.04.2022 r.
<b>ZIN 2021</b> , Holandia	Nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego.	w trakcie	Lek zakwalifikowany do szczegółowej oceny, ponieważ koszty leczenia na pacjenta mogą być bardzo wysokie lub całkowite koszty roczne mogą być bardzo wysokie, jeśli lek będzie stosowany u wielu pacjentów.
<b>PHARMAC 2021</b> , Nowa Zelandia	Pacjenci z zaawansowanym przerzutowym lub nieoperacyjnym GIST, u których doszło do progresji podczas leczenia imatynibem i sunitynibem.	w trakcie	Uzyskano poradę od ekspertów klinicznych (listopad 2021).
<b>G-BA 2022</b> , Niemcy	Nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego.	w trakcie	Przewidywany termin podjęcia uchwały to: połowa stycznia 2022 r.
<b>NICE 2022</b> , Anglia	Leczenie zaawansowanych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego po 3 liniach leczenia.	w trakcie	Oczekiwana publikacja: 25.01.2023 r.
<b>PBAC 2021</b> , Australia	Pacjenci z zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym GIST, u których doszło do progresji lub nietolerancji podczas leczenia imatynibem i sunitynibem.	negatywna	PBAC nie rekomendował ripretynibu w leczeniu zaawansowanego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST). PBAC uznał, że twierdzenie o wyższej skuteczności w porównaniu z najlepszym leczeniem podtrzymującym (BSC) było uzasadnione na podstawie poprawy przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) przy niepewnej wielkości wydłużenia czasu przeżycia całkowitego (OS), lecz istotnej klinicznie w kontekście przerzutowego lub nieoperacyjnego GIST (rzadkiego nowotworu o niezaspokojonej potrzebie skutecznego leczenia trzeciej linii). Ponadto PBAC uznał, że przedstawione dowody wskazują, że ripretyn b ma akceptowalny profil bezpieczeństwa. PBAC uznał jednak, że inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej (ICER) był bardzo wysoki i niepewny przy proponowanej cenie. Ponadto PBAC uznał, że proponowana liczba pacjentów, która kwalifikowałaby się do leczenia ripretynibem jest prawdopodobnie zawyżona.

## Podsumowanie

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.01.2022 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Qinlock i ripretinib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację negatywną oraz 5 wzmianek o rekomendacjach będących w trakcie opracowywania. W odnalezionej rekomendacji negatywnej zwraca się głównie uwagę na niepewność i dużą wysokość inkrementalnego współczynnika efektywności kosztowej (ICER) przy proponowanej cenie produktu leczniczego.

---

## 7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. 71 pacjentów uczestniczących w badaniu, których włączono do fazy open-label badania (po stwierdzeniu progresji), w tym 42 (49,4%) pacjentów w ramieniu RPT i 29 (67,4%) pacjentów w ramieniu PLC, otrzymywało ripretynib po stwierdzeniu progresji choroby. Uniemożliwiło to ocenę bez zakłóceń efektu w grupie PLC dla oceny przeżycia całkowitego.

Ponadto badanie INVICTUS obejmowało możliwość zwiększania dawki ripretynibu ze 150 mg raz na dobę do 150 mg dwa razy na dobę u pacjentów z postępującą chorobą (dotyczyło to 36,5% pacjentów z ramienia RPT 31/85). Brak jest danych dot. całkowitej dawki ripretynibu przyjętej przez pacjentów w badaniu. Zgodnie z ChPL Qinlock zalecana dawka to 150 mg ripretynibu przyjmowana codziennie raz na dobę.

Do wyliczeń kosztu terapii uwzględniono dane z badania rejestracyjnego. Przyjęto, że lek będzie stosowany do progresji choroby, tj. przez 6,3 mies., co przekłada się na 191 dni terapii. Łącznie przez ten okres zostanie przyjęte 28 650 mg ripretynibu (191 dni\*150 mg/dzień). Nie uwzględniono możliwości zmniejszenia dawki leku przez pacjenta. Koszt leczenia produktem leczniczym Qinlock na pacjenta oszacowano na 860 tys. PLN dla czasu terapii do progresji choroby oraz 1,64 mln PLN dla ciągłej terapii rocznej.

Oszacowano LYG, zysk lat życia określono na podstawie krzywej K-M dla OS z badania INVICTUS (nie uwzględniono korekty efektu przejścia pacjentów z ramienia PLC do ramienia RPT). Oszacowana wartość LYG dla porównania RPT vs PLC w horyzoncie dożywotnim wyniosła 14,01 mies. (tj. ok. 1,17 roku).

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej ripretynibu we wskazaniu: w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym GIST, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 12 stycznia 2022 roku. Do przeglądu systematycznego włączono dwie analizy (PBAC 2021 i Liao 2021).

Oszacowany w odnalezionych analizach współczynnik efektywności kosztowej wyniósł:

- od 155 000 AUD/QALY do 255 000 AUD/QALY (oszacowania PBAC, wartość ICER na poziomie od 75 000 AUD/QALY do 95 000 AUD/QALY byłaby wymagana, aby uznać ripretynib za kosztowo efektywny; średni kurs dolara australijskiego: 1 AUD = 2,8761 PLN);
- 244,010 USD/QALY (Liao 2021, przy przyjętym progu na poziomie opłacalności: 150 000 USD/QALY; średni kurs dolara amerykańskiego: 1 USD = 3,9879 PLN).

W dokumencie PBAC 2021 wskazano, że wartość ICER na poziomie od 75 000 AUD/QALY do 95 000 AUD/QALY byłaby wymagana, aby uznać ripretynib za kosztowo efektywny. Natomiast w pracy Liao 2021 wskazano, że przyjęto próg opłacalności na poziomie 150 000 USD/QALY, tym samym na podstawie uzyskanych wyników w odnalezionych analizach ekonomicznych można wskazać, iż oszacowany ICER dla porównania RPT (+BSC) vs BSC znajduje się powyżej przyjętego w pracach progu opłacalności.

Należy także zauważyć, że analiza przedstawiona w dokumencie PBAC 2021 dotyczyła populacji szerszej (pacjenci z zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym GIST, u których doszło do progresji lub nietolerancji podczas leczenia imatynibem i sunitynibem) niż zarejestrowana przez EMA dla leku ripretynib (dorośli pacjenci z zaawansowanym GIST, którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem).

Wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dnia 12.01.2022 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Qinlock i ripretynib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację negatywną oraz 5 wzmianek o rekomendacjach będących w trakcie opracowywania. W odnalezionej rekomendacji negatywnej zwraca się głównie uwagę na niepewność i dużą wysokość inkrementalnego współczynnika efektywności kosztowej (ICER) przy proponowanej cenie produktu leczniczego.

## **8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA**

### **8.1 Niepewność metodyki materiału dowodowego**

Na podstawie raportu EPAR zidentyfikowano następujące ograniczenia jakości badania rejestracyjnego:

- Liczebność pacjentów biorących udział w badaniu (85 vs 44 pacjentów) była ograniczona, przez co nie można wiarygodnie ocenić skuteczności w podgrupach i nie można mieć pewności, że randomizacja zapewniła pełną równowagę między grupami pod względem rokowania.
- Badane grupy są heterogeniczne pod względem wieku. Większy odsetek pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) zakwalifikowano do grupy placebo (50%) w porównaniu z grupą interwencji (33%). W grupie leczonej placebo 22,7% (n=10) stanowili pacjenci w bardzo podeszłym wieku ( $\geq 75$  lat) w porównaniu do 9,4% (n=8) w grupie leczonej ripretynibem.
- Liczebność pacjentów z GIST przyjmujących zalecaną dawkę uwzględnioną w analizie bezpieczeństwa jest ograniczona.
- 71 pacjentów uczestniczących w badaniu, których włączono do fazy open-label (po stwierdzeniu progresji), w tym 42 (49,4%) pacjentów w ramieniu ripretynibu i 29 (67,4%) pacjentów w ramieniu placebo, otrzymywało ripretynib po stwierdzeniu progresji choroby. Uniemożliwiło to ocenę bez zakłóceń efektu w grupie placebo dla oceny przeżycia całkowitego. Zgodnie z ChPL Qinlock leczenie ripretynibem należy kontynuować, dopóki obserwuje się korzyści z jego stosowania lub do czasu wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności (progresja choroby nie stanowi kryterium zakończenia leczenia ripretynibem).
- Badanie INVICTUS obejmowało możliwość zwiększania dawki ripretynibu ze 150mg raz na dobę do 150 mg dwa razy na dobę u pacjentów z postępującą chorobą (dotyczyło to 36,5% pacjentów z ramienia RPT 31/85). Ocenę skuteczności zwiększenia dawki oceniano w fazie otwartej próby badania, tym samym brak grupy kontrolnej ogranicza możliwość wyciągania wniosków o wielkości efektu leczenia. Dostępne dane nie są wystarczające, aby uzasadnić zapis dotyczący tej strategii leczenia w ChPL. Zgodnie z ChPL Qinlock zalecana dawka to 150 mg ripretynibu przyjmowana codziennie raz na dobę.
- ORR, będący kluczowym drugorzędowym punktem końcowym, nie osiągnął istotności statystycznej. Tym samym ze względu na założenia analizy statystycznej (hierarchiczna ocena) nie było możliwe przeprowadzenie analizy dla istotnego klinicznie punktu końcowego jakim jest przeżycie całkowite (OS). Jednakże uznano, że w momencie odcięcia danych mediana OS została osiągnięta w obu ramionach, a dane uważa się za dojrzałe, a kliniczne znaczenie wyników OS jest niepodważalne.

W publikacji Blay 2020 wskazano, że przy użyciu dowolnego narzędzia oceny QoL wyniki wykazały klinicznie istotną różnicę między RPT a PLC. Ze względu na hierarchiczne procedury testowania punktów końcowych, punkty końcowe związane z oceną QoL nie mogły być formalnie przetestowane pod kątem istotności statystycznej.

### **8.2 Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)**

Według danych przedstawionych w EPAR Qinlock spośród wszystkich pacjentów włączonych do badań rejestracyjnych produktu leczniczego Qinlock 97 z 129 (76%) było rasy kaukaskiej. Badanie było przeprowadzane na terenie Polski (czterech pacjentów włączonych do badania było leczonych w Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie).

Pozostałe ośrodki badawcze znajdowały się głównie na terenie USA i państw Europy Zachodniej.

### **8.3 Niepewność dodatkowych danych**

Nie dotyczy.

### **8.4 Niepewność założeń modelu ekonomicznego**

Nie dotyczy.

### **8.5 Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego**

Nie dotyczy.

---

## 8.6 Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Ripretynib oceniono na podstawie poprawnie zaprojektowanego badania RCT o wysokiej wiarygodności wyników. Dla większości domen ryzyko błędu systematycznego, wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration, badania INVICTUS określono jako niskie. Pewne zastrzeżenia określono dla ryzyka błędu wynikającego z procesu randomizacji. Badane grupy były heterogeniczne pod względem wieku. Większy odsetek pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) zakwalifikowano do grupy placebo (50%) w porównaniu z grupą interwencji (33%). W grupie leczonej placebo 22,7% (n=10) stanowili pacjenci w bardzo podeszłym wieku ( $\geq 75$  lat) w porównaniu do 9,4% (n=8) w grupie leczonej ripretynibem.

Uczestnicy zostali przydzieleni drogą randomizacji do grupy otrzymującej produkt Qinlock w dawce 150 mg (n=85) lub do grupy otrzymującej placebo (n=44) doustnie raz na dobę w ciągłych cyklach trwających 28 dni. Placebo odpowiadało najlepszemu leczeniu objawowemu. Na podstawie raportu EPAR, wytycznych praktyki klinicznej oraz Obwieszczenia MZ należy uznać PLC, odpowiadający BSC, za właściwy komparator dla ocenianej technologii.

Zidentyfikowano następujące ograniczenia jakości badania rejestracyjnego:

- Liczebność pacjentów biorących udział w badaniu (85 vs 44 pacjentów) była ograniczona;
- 29 (67,4%) pacjentów w ramieniu placebo, otrzymywało ripretynib po stwierdzeniu progresji choroby. Uniemożliwiło to ocenę bez zakłóceń efektu w grupie PLC dla oceny przeżycia całkowitego;
- Badanie INVICTUS obejmowało możliwość zwiększania dawki ripretynibu ze 150mg raz na dobę do 150 mg dwa razy na dobę u pacjentów z postępującą chorobą (dotyczyło to 36,5% pacjentów z ramienia RPT 31/85). Zgodnie z ChPL Qinlock zalecana dawka to 150 mg ripretynibu przyjmowana codziennie raz na dobę;
- Ponieważ ORR, kluczowy drugorzędowy punkt końcowy, nie osiągnął istotności na poziomie 0,05; ze względu na hierarchiczną strategię analizy statystycznej, nie można było dokonać oceny istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak OS i QoL pod względem ich istotności statystycznej.

W zakresie przenoszalności wyników badania do warunków polskich ustalono, że według danych przedstawionych w EPAR Qinlock spośród wszystkich pacjentów włączonych do badań rejestracyjnych produktu leczniczego Qinlock 97 z 129 (76%) było rasy kaukaskiej. Badanie było przeprowadzane na terenie Polski (czterech pacjentów włączonych do badania było leczonych w Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie). Pozostałe ośrodki badawcze znajdowały się głównie na terenie USA i państw Europy Zachodniej.

## **9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH**

### **9.1 Populacja docelowa**

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym: dorośli pacjenci z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem.

### **9.2 Wskaźniki oceny efektywności**

Całkowity czas przeżycia (ang. overall survival, OS), definiowany jako czas od zakwalifikowania do leczenia do czasu śmierci z jakiegokolwiek przyczyny.

Przeżycie bez progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS) według zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1 zgodnie z którymi zmiany w węzłach chłonnych i kościach nie były zmianami mierzalnymi (docelowymi), a stopniowo rosnące nowe ognisko w obrębie istniejącej wcześniej masy guza musi spełniać określone kryteria, aby można je było uznać za jednoznaczny dowód progresji choroby (zmiana ma rozmiar co najmniej 2 cm i jest definitywnie nową aktywną zmianą GIST; zmiana musi się rozrastać w co najmniej 2 kolejnych badaniach obrazowych). Pozytonowa tomografia emisyjna nie była dopuszczalna do oceny radiologicznej. Definiowany jako czas od zakwalifikowania do leczenia do czasu progresji choroby lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności co wystąpi jako pierwsze.

Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR), definiowany jako odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią całkowitą (ang. complete response, CR) lub odpowiedzią częściową (ang. partial response, PR).

CR: zanik wszystkich zmian docelowych i zmian niebędących zmianami docelowymi (jeśli są obecne na początku leczenia); wszystkie węzły chłonne muszą mieć niepatologiczną wielkość.

PR: zmniejszenie o  $\geq 30\%$  sumy średnic zmian docelowych i zmian niebędących zmianami docelowymi bez progresji choroby (PD) lub zmian niemierzalnych lub zmian nieobecnych na początku leczenia; lub zmian docelowych z odpowiedzią całkowitą i zmian niebędących zmianami docelowymi nie CR/nie PD lub nieobecnych na początku leczenia.

Aby otrzymać status CR lub PR, zmiany w pomiarach guza muszą być potwierdzone powtórными ocenami TK lub MRI, które muszą być wykonane co najmniej 4 tygodnie po pierwszym spełnieniu kryteriów odpowiedzi.

### **9.3 Oczekiwane korzyści zdrowotne**

Mediana OS: 18,2 mies. (95%CI: 13,1; NE) dla mediany okresu obserwacji wynoszącej ok. 20,3 mies.

Mediana PFS: 6,3 mies. (95%CI: 4,6; 8,1) dla mediany okresu obserwacji wynoszącej ok. 20,3 mies.

ORR 9,4% (95%CI: 4,2; 17,5) : dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 6,3 mies.

## 10. PIŚMIENICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
<b>Blay 2020</b>	Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, Zalcborg J, Bauer S, Gelderblom H, Schöffski P, Jones RL, Attia S, D'Amato G, Chi P, Reichardt P, Meade J, Shi K, Ruiz-Soto R, George S, von Mehren M. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2020 Jul;21(7):923-934. doi: 10.1016/S1473-0245(20)30168-6.
<b>Blay 2020 Supplementary appendix</b>	Supplement to: Blay J-Y, Serrano C, Heinrich MC, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2020; 21: 923–34.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
<b>ESMO 2021</b>	Casali PG, Blay JY, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, Boukovinas I, Bovee J, VMG, Boye K, Brodowicz T, Buonadonna A, De Álava E, Dei Tos AP, Del Muro XG, Dufresne A, Eriksson M, Fedenko A, Ferraresi V, Ferrari A, Frezza AM, Gasperoni S, Gelderblom H, Gouin F, Grignani G, Haas R, Hassan AB, Hindi N, Hohenberger P, Joensuu H, Jones RL, Jungels C, Jutte P, Kasper B, Kawai A, Kopeckova K, Krákorová DA, Le Cesne A, Le Grange F, Legius E, Leithner A, Lopez-Pousa A, Martin-Broto J, Merimsky O, Messiou C, Miah AB, Mir O, Montemurro M, Morosi C, Palmerini E, Pantaleo MA, Piana R, Piperno-Neumann S, Reichardt P, Rutkowski P, Safwat AA, Sangalli C, Sbaraglia M, Scheipl S, Schöffski P, Sleijfer S, Strauss D, Strauss SJ, Hall KS, Trama A, Unk M, van de Sande MAJ, van der Graaf WTA, van Houdt WJ, Frebourg T, Gronchi A, Stacchiotti S; ESMO Guidelines Committee, EURACAN and GENTURIS. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2022 Jan;33(1):20-33. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.005. Epub 2021 Sep 21.
<b>NCCN 2020</b>	National Comprehensive Cancer Network. Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs). Version 1.2021 — October 30, 2020
<b>PBAC 2021</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – March 2021 PBAC Meeting. RIPRETINIB, Tablet 50 mg, Qinlock.
<b>PTOK 2019</b>	Rutkowski P, Ługowska I, Fijuth J et al. Soft tissue sarcomas in adults. <i>Oncol Clin Pract</i> 2017; 13: 181–201. DOI: 10.5603/OCP.2017.0025.
Pozostałe publikacje	
<b>ChPL Qinlock</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Qinlock: Ostatnia aktualizacja 13.12.2021 r.
<b>EPAR Qinlock</b>	European Public Assessment Report. Qinlock. International non-proprietary name: ripretinib. Procedure No. EMEA/H/C/005614/0000. 16 September 2021. EMA/CHMP/555164/2021. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
<b>Liao 2021</b>	Liao W, Xu H, Hutton D, Wu Q, Zhou K, Luo H, Lei W, Feng M, Yang Y, Wen F, Li Q. Cost-Effectiveness Analysis of Fourth- or Further-Line Ripretinib in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors. <i>Front Oncol.</i> 2021 Dec 6;11:692005. doi: 10.3389/fonc.2021.692005.
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r.

## 11. ZAŁĄCZNIKI

### 11.1 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>Regorafenib</b>				
216/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 256/2020 z dnia 5 października 2020 r.	GIST jelita cienkiego (jelito czcze) (ICD-10 C17)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/216/ORP/U_40_32_9_05102020_o_256_Stivarga_regorafenib_RDTL.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/216/ORP/U_40_32_9_05102020_o_256_Stivarga_regorafenib_RDTL.pdf</a>	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafen b), tabletki powlekane à 40 mg, we wskazaniu: GIST jelita cienkiego (jelito czcze) (ICD-10 C17).
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 126/2020 z dnia 9 października 2020 r.	GIST jelita cienkiego (jelito czcze) (ICD-10 C17)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/216/REK/Rdtl_126_2020_Stivarga_zaczernienia_BIP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/216/REK/Rdtl_126_2020_Stivarga_zaczernienia_BIP.pdf</a>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Stivarga (regorafenib), tabletki powlekane à 40 mg, we wskazaniu: GIST jelita cienkiego (jelito czcze) (ICD-10 C17), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
119/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 145/2020 z dnia 15 czerwca 2020 r.	GIST dwunastnicy (ICD10: C17)	<a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/119/ORP/U_24_181_200615_o_145_Stivarga_regorafenib_RDTL.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/119/ORP/U_24_181_200615_o_145_Stivarga_regorafenib_RDTL.pdf</a>	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafen b), tabletki à 40 mg, we wskazaniu: GIST dwunastnicy (ICD10: C17) po niepowodzeniu terapii imatynibem, sunitynibem i sorafenbem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL).
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 68/2020 z dnia 18 czerwca 2020 r.	GIST dwunastnicy (ICD-10 C17)	<a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/119/REK/Rdtl_68_2020_Stivarga.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/119/REK/Rdtl_68_2020_Stivarga.p df</a>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784,z późn. zm ) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Stivarga (regorafenib), we wskazaniu: GIST dwunastnicy (ICD-10 C17), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
299/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 3/2020 z dnia 7 stycznia 2020 r.	GIST jelita krętego (ICD-10: C48)	<a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/299/ORP/u_1_3_20_0107_o_3_stivarga_regorafenib_rdtl_zacz.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/299/ORP/u_1_3_20_0107_o_3_stivarga_regorafenib_rdtl_zacz.pdf</a>	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafen b), tabletki powlekane a 40 mg, opakowanie po 84 tabletki, we wskazaniu: GIST jelita krętego (ICD-10: C48).
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 2/2020 z dnia 9 stycznia 2020 r.	GIST jelita krętego (ICD-10: C48)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/299/REK/Rdtl_2_2020_Stivarga_czarna.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/299/REK/Rdtl_2_2020_Stivarga_czarna.pdf</a>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784,z późn. zm ) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Stivarga (regorafenib), we wskazaniu: GIST jelita krętego (ICD-10: C48), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.



004/2015	Opinia Rady Przejrzystości nr 28/2015 z dnia 23 marca 2015 roku	Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego GIST (ICD-10:C15, C16, C17, C18, C20, C48)	<a href="http://bipold.aotm.gov.pl/asset/files/zlecenia_mz/2015/004/SRP/U_9_102_150323_stano_wisko_28_Stivarga_regorafen_ib_w_ref.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/asset/files/zlecenia_mz/2015/004/SRP/U_9_102_150323_stano_wisko_28_Stivarga_regorafen_ib_w_ref.pdf</a>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją I ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Stivarga, (regorafenib), tabl. powł., 40 mg, 84 tabl., kod EAN 5908229302026, w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego GIST (ICD-10:C15, C16, C17, C18, C20, C48)”.</p> <p>Analiza kosztów-użyteczności przedstawiona przez wnioskodawcę wykazała, że terapia regorafenbem jest bardziej skuteczna, lecz również droższa od najlepszego leczenia wspomagającego. Terapia regorafenibem we wszystkich wariantach nie jest opłacalna. Natomiast oszacowane ceny progowe są niższe od wnioskowanej ceny</p>
----------	---	--	---	---

## 11.2 Stan kliniczny EPAR

<b>Disease or condition</b>	Qinlock is indicated for the treatment of adult patients with advanced gastrointestinal stromal tumour (GIST) who have received prior treatment with three or more kinase inhibitors, including imatinib.
<b>Epidemiology</b>	Gastrointestinal stromal tumour, GIST, is a rare sarcoma, however the most common malignant mesenchymal tumour of the gastrointestinal tract. It arises from the interstitial cells of Cajal. The most common primary site being the gastric GIST, but it can occur throughout the gastrointestinal tract (Aubin, 2011, Miettinen and Lasota, 2006). There is a slight prevalence in males. The median age is around 60–65 years, with a wide range. Occurrence in children is very rare. GIST represents approximately 0.1% to 3.0% of all GI malignancies (Nilsson et al, 2005) with annual incidences between 4.3 and 22 per million population worldwide. Most studies report annual incidences of 10 to 15 per million in European countries. For localized, potentially resectable disease, initial treatment includes surgery, followed by adjuvant therapy with imatinib for patients with increased risk of recurrence due to poor prognostic factors, such as mitotic rate, tumour size and tumour site (gastric GISTs have a better prognosis than small bowel or rectal GISTs). Tumour rupture is an additional adverse prognostic factor and should be recorded, regardless of whether it took place before or during surgery.
<b>Biologic features</b>	GISTs are primarily characterised by gain-of-function mutations in proto-oncogene proteins, KIT (CD117) or PDGFRA. The majority of GISTs (80% to 85%) harbour primary driver mutations in the KIT gene (~75% of cases), or PDGFRA (~10% of cases) and these may affect the juxta-membrane, extracellular, or catalytic kinase domains (in-frame deletions, insertions, or missense mutations (Emile, 2011, Antonescu, 2011). Certain types of mutations are reflected in response on known therapies. At presentation, mutations in the KIT gene are usually found in exon 9 or 11. Primary mutations in exon 11 disrupt the auto inhibited form of the kinase, and mutations in exon 9 increase receptor dimerization, often requiring an increase in treatment dosage of imatinib. High-dose imatinib in patients with exon 9 mutations may improve progression-free survival (PFS) but has no reported effect on overall survival (OS) (MetaGIST, 2010). PDGFRA exhibits more rarely primary mutations (exons 18, 12 and 14). Exon 18 mutations occur in approximately 6% of GIST, and the most frequent mutation is a substitution in exon 18 D842V (Cassier et al, 2012; Yoo et al, 2016a), which confers resistance to imatinib. A small percentage (10-15%) of GISTs are classified as KIT/PDGFRA wild-type (WT) due to the absence of driver mutations in either KIT or PDGFRA (Kee 2012; Demetri, 2007). The largest subgroup of wild-type GIST is characterised by deficiencies in the succinate dehydrogenase (SDH) complex and, in addition, activating BRAF mutation has been detected in a small percentage of GISTs.
<b>Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis</b>	Most tumours are of gastric origin (67.3%), followed by small intestine (15.4%), mesentery (5.8%), rectum and colon (5.8%), esophagus (3.8%), and the ovary (1.9%). Gastrointestinal bleeding is the most common clinical presentation of GISTs, but other features may include intestinal obstruction, abdominal pain, perforation, or a palpable pelvic mass, which may be incidentally detected during a gynecological, urological, or endoscopic/radiological procedure or surgery. After patients display symptoms or an asymptomatic mass is detected, GISTs are usually diagnosed by CT, MRI, PET scan endoscopy or endoscopic ultrasonography techniques. Primary site for metastasis is the liver. Pathologically, the diagnosis of GIST relies on morphology and immunohistochemistry. In addition, inclusion of mutational analysis in the diagnostic work-up of all GISTs is considered standard practice. Mutational analysis has a predictive value for sensitivity to molecular-targeted therapy. Prognosis varies according to tumour size, mitotic rate, location, and mutation status. In general, tumours of <2 cm are considered of low metastatic risk, whereas larger tumours carry more risk, particularly if they display of a higher mitotic rate (Casali, 2018). GIST located in the stomach is typically of a lower risk compared to intestinal GIST. Mutational status has not been incorporated in any risk classification at present (ESMO 2018) although, mutation status has been shown to carry some correlation with prognosis.
<b>Management</b>	For localized, potentially resectable disease, initial treatment includes surgery, followed by adjuvant therapy with imatinib for patients with increased risk of recurrence due to poor prognostic factors. Adjuvant treatment with imatinib for 3 years was associated with a relapse-free survival (RFS) and OS advantage in comparison with 1 year of adjuvant therapy in high-risk patients in a randomised trial. Data have shown that patients with tumours harbouring the KIT exon 9 mutation have significantly better PFS on a higher dose level, i.e. 800mg daily, which is therefore held as standard treatment (Zalcberg JR, 2005). Although imatinib have a great therapeutic effect on GIST patients, acquired resistance to imatinib occurs in a median treatment period of less than 2 years (C.D. Blanke, 2008, J. Verweij, 2004), having a 60% response rate and median PFS of 18 to 24 months (Demetri et al, 2002; Blanke et al, 2008). There are 3 types of disease progression due to resistance seen with imatinib-therapy: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primary resistance occurs in about 10% to 15% of patients that do not respond to therapy or achieve disease stabilisation within the first 3 to 6 months of treatment</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acquired secondary resistance occurs after about 2 years and usually results from secondary KIT mutations.</li> <li>• Disease progression due to PK resistance occurs in up to 30% of GIST patients. PK resistance results from inadequate drug exposure due to a variety of reasons such as inadequate dose used for patients with an exon 9 mutation, poor patient compliance or concomitant drug interactions (Kee, 2012).</li> </ul> <p>Sunitinib (authorized for 2nd line GIST) and regorafen b (authorized for 3rd line GIST) are less effective, showing a response rate of 5% to 7%, and a median PFS of 5-6 months. Patients with a PDGFRA D842V mutation (5-6% of patients with advanced GIST) are generally insensitive to imatin b and the TKI avapritinib has recently been approved (positive opinion CHMP July 2020) for this specific indication, based on a phase 1 SAT (MC Heinrich, 2020).</p> <p>Activation loop mutations accumulate with increasing frequency after second-line therapy (sunitinib), which also has inadequate activity on activation loop mutant proteins (Heinrich et al, 2008; Liegl et al, 2008). When patients reach 4th line therapy, multiple resistance mutations are present, and presently no other agents have any proven clinical activity.</p> <p>In May 2020, the US FDA approved Qinlock™ (ripretinib) for the treatment of adult patients with advanced GIST who have received prior treatment with 3 or more kinase inhibitors, including imatinib. There are still no approved treatment options in the EU for this late line (4th line and later line) setting for the GIST patient population.</p>
<b>Unmet Medical Need</b>	<p>Metastatic and/or unresectable GIST that progresses after treatment with 2 currently approved tyrosine kinase inhibitors, imatinib and sunitinib, is a highly incapacitating and life-threatening condition, with poor prognosis (EMA/CHMP/348464/2014). Currently, only regorafenib is approved in the 3rd line setting in Europe, and there are no standard treatment options for this patient population in later line settings in Europe.</p> <p>Over 95% of GISTs express KIT receptor tyrosine kinase and the majority of GISTs are driven by activating mutations in KIT or the related PDGFRA receptor tyrosine kinase (Liegl, 2008; Heinrich, 2003b). The three available KIT-targeted therapies approved for the treatment of GIST in Europe provide benefits to some patients. However, clinical response is limited and short-lived, and primary resistance to these treatments can also occur for example, primary resistance to imatin b is seen in ~15% of patients (Demetri, 2013).</p> <p>Resistance to therapy occurs in the majority of patients within a few months to years (Blay, 2011), similar to patterns observed in other cancers successfully treated with targeted therapies.</p> <p>Secondary resistance mutations in KIT after targeted therapy usually arise in the catalytic domain of the kinase. Secondary mutations in KIT typically occur in exons 13 and 14 (near the ATP-binding pocket and the conformation-controlling switch pocket); mutations in this region sterically disrupt drug binding or conformationally activate KIT. Secondary mutations may also occur in the activation loop (conformation-controlling switch) encoded by exons 17 and 18. Activation loop mutations act by shifting the kinase into an activated conformation that is less amenable to drug binding by any of the approved therapies (Gajiwala, 2009).</p> <p>Third line treatment with regorafenib provides only limited and short-lived benefit, with modest lengthening of PFS by 4.8 months (95% CI 4.0, 5.7) and no improvement of OS and/or QoL compared with placebo. (EMA/CHMP/348464/2014). In the 4th line setting or after, once patients have received imatinib, sunitinib, and regorafenib and experienced disease progression or cannot tolerate regorafenib despite dose reductions, there is no approved treatment option (except for PDGFRA D842V mutations) for patients with advanced or unresectable GIST (Casali, 2018).</p> <p>For patients who have progressed on the approved drugs, progression of KIT-driven tumours is primarily based on development of further KIT resistant mutations. At present, there are no approved targeted therapies that broadly inhibit secondary drug-resistant mutations in GIST.</p> <p>Thus, in Europe, a high unmet medical need remains for kinase inhibitors that are effective against these mutant forms of KIT and PDGFRA.</p>

## 11.3 Strategia wyszukiwania Qinlock

### Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed) dla cząsteczki ripretynib (Qinlock)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	ripretinib	55
#2	"ripretin b" [Supplementary Concept]	15
#3	DCC-2618	11
#4	Gastrointestinal Stromal Tumors	10 326
#5	"Gastrointestinal Stromal Tumors"[Mesh]	7 026
#6	GIST	10 045
#7	#1 OR #2 OR #3	59
#8	#4 OR #5 OR #6	14 646
#9	#7 AND #8	46
#10	"randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR ("clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR ("clinical"[All Fields] AND "trials"[All Fields] AND "topic"[All Fields]) OR "clinical trials as topic"[All Fields]) OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]	1 522 154
#11	"animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]	4 942 886
#12	#10 NOT #11	1 407 916
#13	#9 AND #12	14

Data wyszukiwania: 14.01.2022 r.

### Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library dla cząsteczki ripretynib (Qinlock)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(ripretinib):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12
#2	MeSH descriptor: [ripretinib] explode all trees	0
#3	(DCC-2618):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11
#4	#1 OR #2	21

Data wyszukiwania: 14.01.2022 r.

### Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) dla cząsteczki ripretynib (Qinlock)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	ripretinib.ab,kw,ti.	144
#2	exp ripretin b/	124
#3	DCC-2618.ab,kw,ti.	44
#4	Gastrointestinal Stromal Tumors.ab,kw,ti.	15 275
#5	exp gastrointestinal stromal tumor/	25 963
#6	GIST.ab,kw,ti.	23 224
#7	#1 OR #2 OR #3	217
#8	#4 OR #5 OR #6	38 265
#9	#7 AND #8	165

Data wyszukiwania: 17.01.2022 r.

## 11.4 Strategia analizy HTA Qinlock

### Strategia wyszukiwania analiz HTA w bazie Pubmed dla substancji ripretynib (Qinlock)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA))	1 511 532
#2	qinlock	555 975
#3	ripretinib	56
#5	#2 OR #3	56
#6	#1 AND #4	2

Data wyszukiwania: 13.01.2022 r.