



## Rekomendacja nr 20/2025

z dnia 25 lutego 2025 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**w sprawie oceny leku Qinlock (ripretynib)**

**w programie lekowym „Leczenie chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)”**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Qinlock, ripretinibum, tabletki, 50 mg, 90 szt, w nowym programie lekowym „Leczenie chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)”, po spełnieniu **dodatkowego warunku** objęcia refundacją, o którym mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji), polegającego na pogłębieniu zaproponowanego RSS poprzez obniżenie ceny do poziomu pozwalającego na osiągnięcie efektywności kosztowej oraz wprowadzeniu mechanizmu zabezpieczającego maksymalny poziom wydatków płatnika publicznego zgodnie z wynikami minimalnego scenariusza analizy wpływu na budżet.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Ocena dotyczy stosowania ripretynibu w populacji pacjentów z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem. Ripretynib został zakwalifikowany do oceny w ramach Wykazu technologii o wysokim poziomie innowacyjności na rok 2022, jednak nie został ostatecznie uwzględniony w Wykazie przez Prezesa Agencji.

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują ripretynib jako preferowaną opcję leczenia pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu trzech inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKIs), w tym imatynibu.

Aktualnie brak jest technologii refundowanych w leczeniu czwartej i kolejnej linii GIST, co wskazuje na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w tym obszarze.

W ocenie uwzględniono przede wszystkim wyniki badania INVICTUS dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa ripretynibu (RIP) dodanego do BSC w porównaniu do PLC+BSC, u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli

wcześniej leczeni co najmniej 3 lekami przeciwnowotworowymi, w tym imatynibem, sunitynibem i regorafenibem, lub którzy nie tolerowali takiego leczenia.

Wyniki badania INVICTUS wskazują na korzystniejsze efekty stosowania terapii RIP+BSC w porównaniu do PLC+BSC w analizie przeżycia wolnego od progresji (PFS; IS różnica), przeżycia całkowitego (OS), wskaźnika obiektywnej odpowiedzi (ORR) czy jakości życia. W zakresie bezpieczeństwa, RIP+BSC wykazało mniejsze ryzyko zgonu w porównaniu do PLC+BSC, niemniej zidentyfikowano częstsze występowanie działań niepożądanych w grupie RIP+BSC.

Należy jednak podkreślić różnice w charakterystyce pacjentów między grupami w badaniu INVICTUS, w tym większy odsetek pacjentów w podeszłym wieku w grupie PLC+BSC oraz różnice w wynikach skali ECOG, co może przekładać się na uzyskane wyniki. Ponadto, możliwość kontynuowania leczenia w grupie RIP+BSC w przypadku progresji choroby, w dawce niezgodnej z zaleceniami (150 mg dwa razy na dobę), oraz stosowanie RIP w grupie placebo mogą stanowić ograniczenie, potencjalnie wpływające na ocenę efektu leczenia.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie produktu leczniczego Qinlock jest droższe i skuteczniejsze w porównaniu do BSC, bez względu na wariant RSS. Oszacowany ICUR wyniósł [redacted] w wariancie z RSS, co wskazuje na brak efektywności kosztowej ripretynibu względem komparatora oraz 480 783 zł/QALY w wariancie bez RSS.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, przy uwzględnieniu RSS, wydatki płatnika mogą zwiększyć się [redacted] w pierwszym roku i [redacted] w drugim roku refundacji.

Mając na względzie niezaspokojoną potrzebę zdrowotną i wytyczne kliniczne w zakresie ocenianego problemu decyzyjnego, przy tym wysoki koszt leku i dodatni wpływ na budżet płatnika, Prezes Agencji rekomenduje jak w sentencji.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Qinlock, Ripretinibum, tabletki, 50 mg, 90 szt., GTIN: 03400930243640, proponowana cena zbytu netto: [redacted]

w nowym programie lekowym „Leczenie chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w nowej odrębnej grupie limitowej. Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Guz podścieliskowy przewodu pokarmowego (GIST) jest najczęstszym nowotworem mezenchymalnym przewodu pokarmowego (GI), zwykle występującym u dorosłych w wieku powyżej 40 lat (średni wiek 63 lata), a tylko rzadko u dzieci, w różnych regionach przewodu pokarmowego, najczęściej w żołądku lub jelicie cienkim, ale rzadziej także w przełyku, wyrostku robaczkowym, odbytnicy i okrężnicy.

Epidemiologiczne dane dotyczące GIST przewodu pokarmowego są rzadko publikowane. Z retrospektywnych badań populacyjnych w Szwecji wynika, że roczna liczba zachorowań na GIST (w tym postaci o niskim ryzyku i agresywne) wynosi 15–16 przypadków na milion mieszkańców, co

w Polsce przekładałoby się na ponad 600 nowych zachorowań rocznie. W Stanach Zjednoczonych szacuje się, że liczba przypadków uogólnionych lub nieoperacyjnych GIST wynosi ponad 1 000 rocznie (3–4 przypadki na milion mieszkańców), co, przy zastosowaniu podobnego wskaźnika, pozwala oszacować, że w Polsce wystąpiłoby 150–190 nowych przypadków zaawansowanego GIST rocznie.

W przypadku guzów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) wywodzących się z żołądka rokowanie jest lepsze w porównaniu do guzów zlokalizowanych w jelicie cienkim lub grubym.

Według danych NFZ w 2024 r. liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem GIST leczonych imatynibem, sunitynibem i sorafenibem wyniosła odpowiednio 979, 139, 79.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r., w chemioterapii we wskazaniu nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego (GIST) finansowane ze środków publicznych są imatynib, sunitynib oraz sorafenib.

Wnioskodawca za komparator dla Qinlock wskazał najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*). Wybór uznaje się za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Qinlock jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Qinlock (ripretynib) zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Do przeglądu włączono wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie randomizowane INVICTUS (Blay 2020, abstrakt konferencyjny Bauer 2021, ChPL Qinlock, abstrakt konferencyjny Mehren 2021, EMA EPAR 2021), które oceniało skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ripretynibem(RIP) dodanego do BSC w porównaniu do PLC+BSC, u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni co najmniej 3 lekami przeciwnowotworowymi, w tym imatynibem, sunitynibem i regorafenibem, lub którzy nie tolerowali takiego leczenia. Do badania włączono 85 pacjentów do grupy RIP+BSC oraz 44 do grupy PLC+BSC. Mediana okresu obserwacji w okresie podwójnie zaślepienym wynosiła 6,3 miesiąca w grupie RIP 150

mg +BSC oraz 1,6 miesiąca w grupie PLC+BSC (Blay 2020 - główna publikacja badania, DCO<sup>1</sup>: 31.05.2019). Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration zostało ocenione na niskie w trzech domenach (dot. odstępstw od zaplanowanej interwencji, pomiaru punktu końcowego, wyboru prezentowanych wyników) oraz na umiarkowane w dwóch domenach (dot. procesu randomizacji oraz brakujących danych dla punktów końcowych). Badanie zostało ocenione na 5/5 pkt w skali Jadad.

Uwzględniono także badania skuteczności praktycznej:

- UK RWE (Lim 2024) – jednoramienne, jednośrodkowe, retrospektywne badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo RIP w zaawansowanych nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) w ramach programu rozszerzonego dostępu. W badaniu dokonano oceny skuteczności RIP 150 mg stosowanego raz dziennie, z możliwością eskalacji dawki w razie progresji choroby. Przedstawiono wyniki dla daty odcięcia danych 15.01.2023 r., mediana (95% CI) okresu obserwacji wynosiła 24,2 mies. (19,7; 29,7);
- Zhang 2023 – jednoramienne, wielośrodkowe badanie rejestru prospektywnego RIP dotyczące chińskiej populacji dorosłych z rozpoznaniem nawracającego lub przerzutowego GIST po niepowodzeniu  $\geq 3$  linii leczenia za pomocą inhibitorów kinazy tyrozynowej. W badaniu brało udział 240 pacjentów, a mediana okresu obserwacji wyniosła 6,5 miesiąca.

Ponadto odnaleziono badanie I fazy Janku 2020a oraz 6 przeglądów systematycznych, tj. Chen 2024, Hu 2023, van de Wal 2022, Xiao 2022, Xiong 2022, Zhang 2021. Szczegółowe wyniki ww. badań zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej i analizie klinicznej Wnioskodawcy.

#### *Skuteczność kliniczna*

Wyniki badania INVICTUS wykazały IS różnice na korzyść RIP+BSC względem PLC+BSC w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS) w ocenie BIRC<sup>2</sup>. Wykazano mniejsze ryzyko progresji choroby lub zgonu w grupie RIP+BSC w porównaniu do grupy PLC+BSC:

- o 85% (HR=0,15, 95%CI: 0,09; 0,25). Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego PFS wynosiło 51% w grupie RIP+BSC oraz 3,2% w grupie PLC+BSC. Mediana czasu do progresji wynosiła 6,3 mies. w grupie RIP+BSC oraz 1,0 mies. w grupie PLC+BSC [Blay 2020, DCO: 31.05.2019];
- o 87% (HR=0,13, 95%CI: 0,07; 0,22). Prawdopodobieństwo rocznego PFS i 104 tyg. PFS wynosiło odpowiednio około 22% i 7% w grupie RIP+BSC i było ono niemożliwe do określenia w grupie PLC+BSC [EMA EPAR 2021, DCO: 10.08.2020].

W badaniu INVICTUS (DCO: 31.05.2019) wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR) raportowano częściej w grupie RIP+BSC w porównaniu z grupą PLC+BSC, odpowiednio 9,4% vs 0%. Różnica między grupami nie osiągnęła istotności statystycznej. W przypadku dłuższego okresu obserwacji (DCO: 10.08.2020 r.), ORR odnotowano u 11,8% pacjentów stosujących RIP, natomiast w grupie PLC+BSC nie odnotowano żadnej odpowiedzi. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz czas trwania odpowiedzi oceniano w grupie 8 pacjentów z grupy RIP+BSC, którzy odpowiedzieli na leczenie. W momencie odcięcia danych (DCO: 31.05.2019) mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) nie została osiągnięta. Progresję choroby stwierdzono tylko u 1 pacjenta (12,5%) z 8. Mediana (IQR) czasu do osiągnięcia najlepszej odpowiedzi wynosiła 1,9 miesiąca (1,0; 2,7).

Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) wynosiła 15,1 miesiąca w grupie RIP+BSC i 6,6 miesiąca w grupie PLC+BSC, z ryzykiem zgonu o 64% niższym w grupie RIP (HR=0,36; 95%CI: 0,21; 0,62; IS – nie

<sup>1</sup> DCO (ang. *Data Cut-off*) - data odcięcia.

<sup>2</sup> BICR (ang. *Blinded Independent Central Review*) - niezależna centralna komisja weryfikacyjna w warunkach zaślepienia

testowano<sup>3</sup>). Po dłuższym okresie obserwacji (DCO: 10.08.2020) mediana OS wynosiła 18,2 miesiąca w grupie RIP+BSC i 6,3 miesiąca w grupie PLC+BSC (HR=0,42; 95%CI: 0,27; 0,67; IS – nie testowano). Zgon odnotowano u 26 (30,6%) pacjentów w grupie RIP+BSC i 26 (59,1%) w grupie PLC+BSC (DCO: 31.05.2019). W dłuższym okresie obserwacji (DCO: 10.08.2020) zgon odnotowano u 51,8% pacjentów w grupie RIP+BSC i 79,5% w grupie kontrolnej. Dla daty odcięcia danych 31.05.2019 prawdopodobieństwo 6-miesięcznego OS w populacji ogólnej wynosiło 84,3% w grupie badanej oraz 55,9% w grupie kontrolnej, natomiast 12-miesięcznego OS wynosiło odpowiednio 65,4% vs 25,9%.

Porównanie wyników RIP+BSC vs PLC+BSC w zakresie oceny jakości życia<sup>4</sup>, ocenianej od wartości początkowej do pierwszego dnia 2. cyklu leczenia wykazało:

- wg kwestionariusza EORTC-QLQ-C30<sup>5</sup>: funkcjonowania w rolach społecznych i funkcjonowania fizycznego (osiągnięto wartość klinicznie istotną):
  - w grupie RIP+BSC wynik pozostał stabilny, ze skorygowaną średnią zmianą wyniku wynoszącą 3,5 dla funkcjonowania w rolach społecznych i 1,6 dla funkcjonowania fizycznego;
  - w grupie PLC+BSC nastąpiło obniżenie wyniku, ze skorygowaną średnią zmianą wynoszącą -17,1 dla funkcjonowania w rolach społecznych i – 8,9 dla domeny funkcjonowania fizycznego;
- wg kwestionariusza EQ-VAS: ogólny stan zdrowia (osiągnięto wartość klinicznie istotną):
  - w grupie RIP+BSC wynik pozostał stabilny, ze skorygowaną średnią zmianą wyniku wynoszącą 3,7;
  - w grupie PLC+BSC wynik uległ obniżeniu, ze skorygowaną średnią zmianą wyniku wynoszącą -8,9.

#### *Bezpieczeństwo*

Wyniki badania INVICTUS (Blay 2020 [DCO: 31.05.2019], Schöffski 2022 [DCO: 31.05.2019]) dotyczące bezpieczeństwa dla porównania RIP+BSC vs PLC+BSC wykazały IS różnice w zakresie występowania:

#### *na korzyść RIP+BSC*

- zgonu: OR=0,38 (95%CI:0,16; 0,93), RIP+BSC: 12/85 (14,1%) vs PLC+BSC: 13/43 (30,2%);

#### *na niekorzyść RIP+BSC*

- zdarzeń niepożądanych o każdym stopniu nasilenia:
  - nudności: OR=4,82 (95%CI: 1,72; 13,50);

---

<sup>3</sup> Ze względu na wcześniej określoną hierarchiczną procedurę testowania, punkt końcowy OS nie mógł być formalnie przetestowany, ponieważ porównanie dla ORR nie wykazało istotności statystycznej (p-wartość=0,0504).

<sup>4</sup> Ocena jakości życia w badaniu INVICTUS była dodatkowym, drugorzędowym punktem końcowym. Różnice między grupami nie były oceniane pod kątem istotności statystycznej z powodu zastosowanej procedury sekwencyjnego testowania drugorzędowych punktów końcowych. Jako minimalną klinicznie istotną różnicę w zakresie jakości życia związanej ze zdrowiem przyjęto wartość równą 0,3-krotności odchylenia standardowego wartości początkowej.

<sup>5</sup> Kwestionariusz EORTC-QLQ-C30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire*) to narzędzie służące do oceny jakości życia pacjentów z chorobami nowotworowymi. Składa się z 30 pytań, które obejmują różne aspekty życia, takie jak stan fizyczny, emocjonalny, społeczne interakcje oraz objawy związane z chorobą i leczeniem. Pacjenci oceniają stopień każdego z ograniczeń w skali od 1 do 4, gdzie 1 oznaczało "brak ograniczeń", a 4 "duże ograniczenia".

- wymioty: OR=3,58 (95%CI: 0,99; 12,93);
- łysienie: OR=22,00 (95%CI: 5,00; 96,81);
- ból mięśni: OR=3,54 (95%CI: 1,25; 9,99);
- zmęczenie: OR=2,42 (95%CI: 1,06; 5,55);
- zdarzeń niepożądanych 1. i 2. stopnia nasilenia:
  - nudności: OR=13,78 (95%CI: 1,79; 106,36);
  - biegunka: OR=5,13 (95%CI: 1,13; 23,33);
  - łysienie: OR=41,02 (95%CI: 5,40; 311,80);
  - zespół erytrodyzestezi dłoniowopodeszwowej: OR=5,69 (95%CI: 1,99; 16,27);
  - ból mięśni: OR=3,62 (95%CI: 1,16; 11,25);
  - ból stawów: OR=5,06 (95%CI: 1,30; 19,73);
  - zwiększone stężenie bilirubiny we krwi: OR=5,2 (95%CI: 1,48; 18,21);

Nie odnotowano różnic IS dla pozostałych ocenianych zdarzeń niepożądanych.

#### *Badania rzeczywistej praktyki klinicznej*

Wyniki badania UK RWE (Lim 2024) wykazały:

- mediana PFS u pacjentów przyjmujących RIP 150 mg/dobę (n=45) wyniosła 7,9 (5,6; 19,3) miesiąca, natomiast w populacji ITT (n=45) 9,7 (8,3; 18,1) miesiąca;
- mediana czasu do uzyskania najlepszej odpowiedzi w populacji RIP QD<sup>6</sup> wynosiła 2,6 miesiąca (IQR: 1,9; 3,3). Z 42 pacjentów z co najmniej jedną oceną radiologiczną stosujących RIP raz dziennie, najlepszą odpowiedzią na RIP była odpowiedź częściowa (PR) u 7 (16,7%, N=42) pacjentów oraz stabilna choroba (SDi) u 29 (69,0%, N=42) pacjentów<sup>7</sup>;
- mediana OS dla całej populacji (ITT) wynosiła 14,0 miesięcy (95%CI: 9,9, bd.);
- mediana czasu do przerwania leczenia w całej populacji pacjentów (populacja QD, N=45) wyniosła 7,1 miesiąca (95% CI: 5,8; 11,0);
- mediana czasu leczenia po progresji choroby wyniosła 1,9 (95% CI: 1,0; 3,0) przy stosowaniu RIP raz dziennie. Częstość leczenia po progresji choroby wynosiła 31,1% (n=14/N=45);
- u żadnego pacjenta w grupie ITT nie odnotowano zgonu związanego z leczeniem. Podczas stosowania RIP u 22,2% (n=10/N=45) pacjentów w grupie QD odnotowano zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, natomiast u 4,4% (n=2/N=45) chorych odnotowano przerwanie leczenia z powodu utrzymującej się toksyczności, pomimo zmniejszenia dawki RIP. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi wśród pacjentów było zmęczenie, łysienie, zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej (PPE) oraz objawy żołądkowo-jelitowe i mięśniowo-szkieletowe.

Wyniki badania Zhang 2023 wykazały:

- mediana PFS u pacjentów przyjmujących RIP (N=240) wyniosła 7,7 (6,6; 8,6) miesiąca;
- mediana przeżycia całkowitego (OS) zdefiniowana jako czas od rozpoczęcia leczenia RIP do czasu zgonu z jakiegokolwiek przyczyny nie została osiągnięta;
- wskaźnik kontroli choroby (DCR) wyniósł 73,0%, co oznacza, że u 175 (n=175/N=240) pacjentów osiągnięto kontrolę choroby. Częściową kontrolę choroby uzyskało 4,6% (n=11/N=240) pacjentów,

---

<sup>6</sup> QD (łac. *quaque die*) - codziennie

<sup>7</sup> Do oceny wskaźnika najlepszej obiektywnej odpowiedzi (ORR) i czasu do uzyskania najlepszej odpowiedzi wykorzystano retrospektywne pomiary zgodnie z kryteriami mRECIST. U 3 spośród 45 chorych przyjmujących RIP w dawce 150 mg/dobę (RIP QD) nie dokonano oceny radiologicznej z powodu szybkiego pogorszenia stanu klinicznego.

- a stabilną chorobę trwającą co najmniej 12 tygodni stwierdzono u 68,8% (n=165/N=240) pacjentów;
- w zakresie jakości życia, ocenianej w skali EQ-5D, zaobserwowano redukcję wyników w następujących parametrach: mobilność (-15,0%), samoopieka (-2,0%), codzienne czynności (3,0%) oraz ból/dyskomfort (-0,7%);
  - podczas stosowania RIP u 6,3% (n=15/N=240) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki. U 1,7% (n=4/N=240) pacjentów raportowano przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, a u 2 (0,8%) pacjentów zaprzestano leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożdanymi były łysienie (17,1%), zespół ręka-stopka (15,4%) oraz zmęczenie (6,3%).

#### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

Zgodnie z ChPL Qinlock najczęściej obserwowanymi ( $\geq 25\%$ ) działaniami niepożdanymi w zbiorczej populacji (n=392) były: zmęczenie (51,0%), łysienie (50,8%), nudności (39,8%), bóle mięśni (37,8%), zaparcia (37,2%), biegunka (32,7%), PPES<sup>8</sup> (29,8%), zmniejszenie masy ciała (26,5%) i wymioty (25,8%).

#### *Ograniczenia*

W badaniu INVICTUS, wśród różnic w wyjściowej charakterystyce między ramionami odnotowano większy odsetek pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) zakwalifikowanych do grupy PLC+BSC (50%) w porównaniu z grupą RIP+BSC (33%). W grupie PLC+BSC 22,7% (n=10) stanowili pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 75$  lat), podczas gdy w grupie RIP+BSC było ich 9,4% (n=8). Dodatkowo, większość pacjentów w badaniu miała wynik 1. lub 2. w skali ECOG, co dotyczyło 56,5% (n=48) pacjentów w ramieniu RIP+BSC oraz 61,4% (n=27) w ramieniu PLC+BSC.

W przypadku progresji choroby, pacjenci w ramieniu RIP+BSC mieli możliwość kontynuowania leczenia RIP lub zwiększenia dawki do 150 mg dwa razy na dobę. Taki schemat dawkowania (150 mg dwa razy na dobę) jest niezgodny z zaleceniami zawartymi w ChPL Qinlock oraz z uzgodnionymi zapisami programu lekowego. Pacjenci z grupy placebo również mogli otrzymywać RIP po wystąpieniu progresji choroby. Powyższe może wpływać na ocenę efektu dla oceny przeżycia całkowitego.

Pozostałe ograniczenia przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**



#### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

<sup>8</sup> PPES (ang. *Post-Procedure Embolic Syndrome*) – zespół zatorowy po zabiegu

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 217 641 zł (3 x 72 547 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Ocenę opłacalności przeprowadzono z zastosowaniem analizy użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis*, CUA) w dożywotnym (40-letnim) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Porównano stosowanie ripretynibu (RIP) dodanego do najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) w miejsce samego BSC.

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

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie ripretynibu dodanego do BSC w miejsce samego BSC jest [ ] i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł 480 783 zł/QALY w wariacie bez RSS oraz [ ] w wariacie z RSS, wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku wynosi [ ] i jest ona [ ] od wnioskowanej ceny zbytu netto w wariacie z RSS.

W analizie wrażliwości nie odnotowano zmiany wnioskowania w żadnym ze scenariuszy.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej produktu leczniczego Qinlock dodanego do BSC względem BSC wyniosło [ ] w wariacie z RSS.

#### Ograniczenia

Istotnym ograniczeniem przeprowadzonej analizy ekonomicznej jest niepewność dotycząca wyników zdrowotnych w zakresie przeżycia całkowitego (OS), związana z przyjętą w badaniu INVICTUS możliwością kontynuowania terapii lekiem Qinlock po występowaniu progresji choroby (niezgodne z kryteriami wyłączenia z uzgodnionego programu lekowego) oraz możliwością stosowania po wystąpieniu progresji choroby dwukrotnie wyższej dawki leku (dawkowanie niezgodne z ChPL). W związku z tym, wyniki zdrowotne w modelu mogą być przeszacowane, co prowadzi do potencjalnego niedoszacowania wartości ICUR.

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.).**

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

#### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.



Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2-letnim horyzoncie.

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

Liczebność populacji docelowej oszacowano w scenariuszu nowym na [redacted] pacjentów w I roku oraz [redacted] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Qinlock spowoduje wzrost wydatków o:

- w wariancie bez RSS:
  - ok. 14,41 mln zł (min. 12,35 mln zł, maks. 16,46 mln zł) w I roku refundacji;
  - ok. 30,93 mln zł (min. 25,22 mln zł, maks. 35,95 mln zł) w II roku refundacji;
- w wariancie z RSS:
  - [redacted] w I roku refundacji;
  - [redacted] w II roku refundacji;

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Qinlock wynosi:

- w wariancie bez RSS:
  - [redacted] w I roku;
  - [redacted] w II roku.
- w wariancie z RSS:
  - [redacted] w I roku;
  - [redacted] w II roku;

#### Ograniczenia

Istnieje wątpliwość co do liczebności populacji oraz przyjętych udziałów w rynku technologii wnioskowanej i komparatora. Oszacowania te oparto na badaniach ankietowych przeprowadzonych wśród ekspertów, co wiąże się z nieznacznym ryzykiem niepewności.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Mając na uwadze wysokie koszty leku i wyniki analizy wpływ na budżet, proponowany instrument dzielenia ryzyka należy uznać za niewystarczający.

## **Uwagi do programu lekowego**

Uwagi do programu lekowego zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

## **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Nie dotyczy.

## **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

### *Rekomendacje kliniczne*

Uwzględniono trzy dokumenty wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z pierwotnym, zaawansowanym GIST (PTOK 2022, NCCN 2024, ESMO 2021).

Dostępne wytyczne kliniczne wskazują ripretynib jako preferowaną opcję leczenia pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu trzech inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKIs), w tym imatynibu. W trzeciej linii leczenia rekomendowany jest regorafenib<sup>9</sup>.

### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono dwie pozytywne (HAS 2023, PBAC 2021a), jedną warunkowo pozytywną (CADTH 2022), dwie negatywne (NICE 2023, PBAC 2021) rekomendacje. Zidentyfikowano także ocenę IQWIG 2022.

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

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

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

W rekomendacji negatywnej NICE decyzję uzasadniono tym, że model ekonomiczny nie odzwierciedla praktyki klinicznej dotyczącej momentu zmiany leczenia w przypadku pogorszenia zaawansowanego GIST. Oznacza to, że model nie był zgodny ze sposobem, w jaki ripretynib byłby stosowany w ramach NHS. Nie można było ustalić, czy ripretynib jest efektywny-kosztowo na podstawie dostępnych analiz.

W rekomendacji IQWIG podkreślono, że ripretynib jest tzw. lekiem sierocym, czyli lekiem zatwierdzonym do leczenia rzadkiej choroby, a dodatkowa korzyść medyczna leku sierocego jest uznawana za udowodnioną już w momencie rejestracji. Z kolei GBA wskazał na statystycznie istotny i znaczący pozytywny efekt przy wysokiej wiarygodności danych w zakresie przeżycia całkowitego.

---

<sup>9</sup> W Polsce w trzeciej linii leczenia finansowany jest sorafenib.

W zakresie chorobowości, jakości życia związanej ze zdrowiem oraz skutków ubocznych, ripretynib wykazuje istotną statystycznie przewagę względem BSC.

Informacje przedstawione przez wnioskodawcę wskazują, iż produkt leczniczy Qinlock jest finansowany w 4 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), tj. w Austrii, Hiszpanii, Niemczech oraz we Włoszech.

PREZES

Daniel Rutkowski

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.11.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.1809.2024.22.DWI) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Qinlock, Ripretinibum, tabletki, 50 mg, 90 szt., GTIN: 03400930243640, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 20/2025 z dnia 24 lutego 2025 roku w sprawie oceny leku Qinlock (ripertinibum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C.15, C.16, C.17, C.18, C.20, C.48).

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2025 z dnia 24 lutego 2025 roku w sprawie oceny leku Qinlock (ripertinibum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C.15, C.16, C.17, C.18, C.20, C.48).
2. Raport nr OT.423.1.76.2024. Wniosek o objęcie refundacją leku Qinlock (ripertynib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C.15, C.16, C.17, C.18, C.20, C.48)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 14 lutego 2025 r.