



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 20/2025 z dnia 24 lutego 2025 roku  
w sprawie oceny leku Qinlock (ripretinibum) 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)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Qinlock (ripretinibum), tabletki, 50 mg, 90 szt., GTIN: 03400930243640, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C.15, C.16, C.17, C.18, C.20, C.48)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem znacznego pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka, co najmniej do poziomu zapewniającego efektywność kosztową.*

*Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.*

**Uzasadnienie**

*Problem decyzyjny*

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

*Epidemiologiczne zestawienia na temat GIST przewodu pokarmowego są publikowane rzadko. Z retrospektywnych badań populacyjnych w Szwecji wynika, że zachorowania na GIST (łącznie postacie o niskim ryzyku i agresywne) wynoszą 15–16 przypadków/rok/milion — w Polsce odpowiadałoby to ponad 600 nowym zachorowaniom rocznie. W Stanach Zjednoczonych liczbę*

uogólnionych/nieoperacyjnych GIST szacuje się na ponad 1 000 nowych zachorowań rocznie (3–4 przypadki na 1 milion mieszkańców) i, przyjmując wymieniony wskaźnik, w Polsce można się spodziewać 150–190 nowych przypadków zachorowań na zaawansowane GIST rocznie. Analiza Rejestru Klinicznego GIST wskazuje, że są to obecnie najczęściej rozpoznawane złośliwe nowotwory mezenchymalne przewodu pokarmowego. Większość chorych (75%) w momencie rozpoznania ma ukończony 50. rok życia (mediana: 55–65 lat), ale GIST mogą występować w każdym wieku. W około 90% pierwotnym umiejscowieniem GIST jest przewód pokarmowy.

Wnioskowana technologia: produkt leczniczy Qinlock, Ripretinibum, tabletki, 50 mg, 90 szt., GTIN: 03400930243640. Wnioskowane wskazanie: leczenie chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C.15, C.16, C.17, C.18, C.20, C.48). Lek stosowany w ramach programu lekowego.

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.

Konieczne okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) i plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP).

Produkt leczniczy Qinlock był oceniany przez AOTMiT w ramach TLI we wskazaniu: zaawansowany nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego (GIST), u dorosłych pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem.

Rada Przejrzystości nie rekomendowała uwzględnienia w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, wydając opinię w dniu 21 lutego 2022 r. Obecnie ripretinib byłby stosowany jako lek czwartej linii, po leczeniu trzema TKI, w tym imatynibem w dawce 3 tabletki (150 mg) dziennie.

#### Dowody naukowe

Analizę kliniczną oparto głównie o wyniki badania RCT INVICTUS, mającego na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia RIP+BSC względem PLC+BSC, u pacjentów z zaawansowanym nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego. Ponadto oceniono jednoramienne badanie I fazy z etapem zwiększania dawki Janku 2020a, 2 badania dotyczące skuteczności praktycznej UK RWE (Lim 2024) i Zhang 2023 oraz 6 przeglądów systematycznych niskiej jakości, tj. Chen 2024, Hu 2023, van de Wal 2022, Xiao 2022, Xiong 2022, Zhang 2021, Brinch 2022.

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.

Mediana OS w miesiącach wynosiła 18,2 w przypadku ramienia RIP w porównaniu z 6,3 w przypadku ramienia PLC, nominalna wartość  $HR=0,42$ . Nie oceniano OS pod względem istotności statystycznej z powodu procedury sekwencyjnego testowania drugorzędowych punktów końcowych. Mediana PFS określona przez BICR (w miesiącach) wynosiła 6,3 w przypadku produktu Qinlock w porównaniu z 1,0 w przypadku placebo,  $HR 0,16$ ; wartość  $p < 0,0001$ .

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%).

Wytyczne kliniczne są spójne i wskazują ripretynib jako preferowaną opcję terapeutyczną u pacjentów wykazujących progresję po zastosowaniu trzech TKIs, w tym imatynibu.

#### Problem ekonomiczny

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

Proponowana cena zbytu netto

Wnioskodawca zaproponował instrument podziału ryzyka (RSS)

W związku z kryteriami wyłączenia z uzgodnionego programu lekowego, w analizie przyjęto zakończenie leczenia Qinlock w momencie wystąpienia progresji choroby, co w porównaniu z postępowaniem przyjętym w badaniu INVICTUS zmniejszyło koszty stosowania wnioskowanego leku i w połączeniu z nieprzeprowadzeniem dostosowania wyników OS w ramieniu Qinlock

z powyższego badania prawdopodobnie poskutkowało uzyskaniem zaniżonego wyniku ICUR.

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

Koszt całkowity wynosi w ramieniu Qinlock przy uwzględnieniu RSS [REDACTED] (861 482 PLN bez uwzględnienia RSS), a w ramieniu BSC – 34 345 PLN. Współczynnik ICUR z perspektywy NFZ wynosi z uwzględnieniem RSS [REDACTED] (480 783 PLN/QALY bez uwzględnienia RSS znajduje się powyżej progu opłacalności).

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

Oszacowana przez Wnioskodawcę progowa cena zbytu netto leku Qinlock z perspektywy NFZ wynosi z uwzględnieniem RSS [REDACTED]. Oszacowane wartości progowe są [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto niezależnie od przyjętej perspektywy i uwzględnienia RSS.

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

Objęcie refundacją technologii medycznej w populacji wnioskowanej będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości [REDACTED] / 14,41 mln PLN w I roku oraz [REDACTED] / 30,93 mln PLN w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej odpowiednio w wariancie z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS.

#### Główne argumenty decyzji

- Niezaspokojona potrzeba zdrowotna;
- Wynik badania naukowego INVICTUS wskazuje na istotną wartość kliniczną;
- ICUR dla porównaniu ripretinibum (+BSC) vs BSC znajduje się powyżej przyjętego progu opłacalności.

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.),

w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.76.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku Qinlock (ripretynib) w ramach programu lekowego »Leczenie chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C.15, C.16, C.17, C.18, C.20, C.48)«”, data ukończenia: 14 lutego 2025 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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