

## Nyilvános összefoglaló

### 1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Qinlock 50 mg tabletta, 90x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **kiemelt, indikációhoz kötött** támogatását kéri a következő, létesítésre javasolt indikációban:

*„A QINLOCK előrehaladott gastrointestinalis stromalis tumorban (GIST) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiket korábban legalább három kináz-inhibitorral, köztük imatinibbel már kezeltek”*

A készítmény hatóanyaga, az **L01EX19** ATC-kódú **ripretinib**, mely jelenleg nem támogatott.

A Qinlock 50 mg tabletta, 90x készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat pontosan megegyezik a kérelmezett indikációval.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

#### 1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

|                                             | Populáció                                                                                                                                                 | Beavatkozás                       | Komparátor                       | Végpont                                        |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------|
| Kérelmezett indikáció alapján definiált     | gastrointestinalis stromalis tumorban (GIST) szenvedő felnőtt betegek, akiket korábban legalább három kináz-inhibitorral, köztük imatinibbel már kezeltek | Qinlock 50 mg tabletta (1x150 mg) | legjobb szupportív kezelés (BSC) | PFS, ORR, OS, TTP, biztonságosság, életminőség |
| Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált |                                                                                                                                                           | ripretinib* + BSC                 | placebo + BSC                    |                                                |
| Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő   |                                                                                                                                                           | kérelemmel megegyezik             |                                  |                                                |

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

\*: Az INVICTUS klinikai vizsgálatban BSC mellett a betegek napi 150 mg ripretinib terápiában részesültek, ami progresszió esetén vagy leállításra került, vagy folytatható volt napi 1x150 mg vagy 2x150 mg-os dózisban.

### 2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

#### 2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Gasztrointesztinális stromalis tumor (GIST) standard terápiája előrehaladott, metasztatikus esetben első vonalban az imatinib (erre érzékeny mutációk esetén), másodvonalban sunitinib, harmadvonalban regorafenib. Negyedvonalban ripretinib alkalmazható.

#### 2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Előrehaladott GIST esetén jelenleg az imatinib EÜ100 8/t pont szerint, a sunitinib EÜ100 37/a pont szerint, a regorafenib EÜ100 8/c pont szerint támogatott. Támogatott negyedvonalas terápia jelenleg nem áll rendelkezésre.

### 3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a legjobb szupportív kezelés (BSC) a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

#### 4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

##### 4.1. Relatív hatásosság

A relatív hatásosságra vonatkozó adatok az INVICTUS klinikai vizsgálatból származnak, mely egy randomizált, kettős vak, placebo kontrollált, fázis III. vizsgálat, 154, előrehaladott GIST-ben szenvedő résztvevővel, akiknek a betegsége progrediált legalább három megelőző terápia (imatinib, sunitinib, regorafenib) mellett, vagy dokumentált volt az intolerancia ezen szerekre. A betegeket 2:1 arányban randomizálták a ripretinib + BSC, illetve placebo + BSC karokra. Placebo melletti progresszió esetén a ripretinibre történő crossover megengedett volt, továbbá ripretinib melletti progresszió esetén a klinikus döntése szerint folytatható volt a napi 1x150 mg dózisu terápia, vagy a dózis emelhető volt 2x150 mg-ra, vagy leállítható volt a terápia. A primer végpont a progressziómentes túlélés volt (PFS), a másodlagos végpontok között szerepelt az objektív válaszáta volt (ORR), a teljes túlélés (OS), a progresszióig eltelt idő (TTP).

*Eredmények:* Az első elemzés adatvágási időpontjában a medián követési idő 6,3 vs. 1,6 hónap volt a ripretinib és placebo karokon. A medián PFS 6,3 vs. 1,0 hónapnak bizonyult (HR: 0,15; 95% CI: 0,09–0,25;  $p < 0,0001$ ). Az ORR 9,4% (mind részleges válasz) volt a ripretinib csoportban és 0% a placebo kapók körében. A medián OS 15,1 vs. 6,6 hónapnak bizonyult (HR: 0,36, 95% CI: 0,21–0,62). Megjegyzendő, hogy a végpontok hierarchikus tesztelési eljárása miatt a teljes túlélést hivatalosan nem lehetett statisztikai szignifikancia szempontjából vizsgálni, mivel az objektív válaszáta vizsgálata során a különbség nem volt szignifikáns. A ripretinibbel kezelt betegeknél a leggyakoribb, kezeléssel összefüggő nemkívánatos események az alopecia, myalgia, hányinger, fáradtság, palmar-plantáris erythrodysesthesia és hasmenés voltak.

##### 4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az elemzésben az INVICTUS klinikai vizsgálat eredményei kerültek felhasználásra.

#### 5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

##### 5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a ripretinib + BSC terápia alapesetben a BSC terápiával került összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 28 napos ciklusokban 40 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (60,1 év) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő INVICTUS klinikai vizsgálat mintáját alapul véve készítették el az előrehaladott GIST-ben szenvedő felnőtt csoportjára, akiket korábban már három terápiás vonalban kezeltek.

##### 5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a ripretinib + BSC és BSC kezeléseket összevető INVICTUS vizsgálatból, a hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló vizsgálatból és szekunder forrásokból, az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

### 5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a ripretinib + BSC terápia esetében többlet-egészségnyereséget és magasabb várható költségeket számszerűsít a BSC komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 40 éves időtávon. Ennek megfelelően a ripretinib + BSC terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, ritka betegség esetén az egy főre jutó GDP 3,48-szorosában meghatározott küszöbértéke (27 254 713 Ft/QALY).

A ripretinib + BSC terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a PF és PD állapotokban eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a ripretinib gyógyszer akvizíciós költségei. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkentés mértéke XX%.

### 6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

#### 6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám a Qinlock terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 18, 23, 28 és 35 főre tehető.

#### 6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Qinlock készítmény listaáron számított kiszerelésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége az első ciklusban XXX Ft, mely a gyógyszerkészítmény adagolásával együttjárva fokozatosan csökken. A kínai real world adatokból származó medián kezelésen töltött idő (7,7 hónap) alapján számított adagolás mellett a kezelés várható költsége az első évben ripretinib + BSC terápia esetén XXX Ft. A komparátor BSC kezelés költsége az első évben XXX Ft.

#### 6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a Qinlock terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A terápia add-on jellege miatt a nettó költségvetési hatás megegyezik a bruttó költségvetési hatással.

### 7. A benyújtott elemzés limitációi

#### 7.1. Orvosszakmai limitációk

Az INVICTUS klinikai vizsgálatban a végpontok hierarchikus tesztelési eljárása miatt a teljes túlélést hivatalosan nem lehetett statisztikai szignifikancia szempontjából vizsgálni, mivel az objektív válaszára vizsgálatkor a különbség nem volt szignifikáns. Ez szintén érvényes az életminőségi eredményekre is. Ugyanakkor megjegyzendő, hogy a megengedett crossover ellenére is szignifikáns túlélésbeli előny mutatkozott a ripretinib javára.

A Kérelem pozitív elbírálása esetén javasolt annak meghatározása, hogy a kezelés folytatható-e progressziót követően (a klinikai vizsgálatban megengedett volt), továbbá, hogy milyen gyakran szükséges kontroll képalkotó vizsgálatot végezni.

#### 7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés limitációja, hogy a 40 éves időtáv túlságosan hosszú tekintve, hogy az INVICTUS klinikai vizsgálatban az aktív karon a medián OS 15,1 hónap volt, míg a komparátor karon 6,6 hónap. Az egészség-gazdaságtani elemzés időtávja egy jól

számszerűsíthető, az inkrementális költségeket és az egészségnyeréséget is befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

#### 8. Nemzetközi kitekintés

A **NICE** (2023.05.03) nem javasolta a készítmény támogatását, mivel a benyújtott gazdasági modell nem tükrözte a klinikai gyakorlatot, így a rendelkezésre álló elemzésekkel nem lehetett megállapítani, hogy a ripretinib költséghatékony-e.

A **CADTH** (2022.04.28) feltételekkel javasolta a készítmény támogatását, az iroda 2-4 heti gyakorisággal végzett képalkotó vizsgálat által igazolt klinikai válasz meglétéhez kötötte a támogatás megújítását.

Az **IQWiG** (2022.03.29) a német jogrendszer sajátosságaiból kifolyólag orphan készítmények esetén nem vizsgálja, hogy kimutatható-e a klinikai többletelőny, annak meglétét minden esetben feltételezi.

A **HAS** (2022.03.18) javasolta a készítmény támogatását, a klinikai hasznát fontosnak (*important*), a hozzáadott értékét a meglévő terápiákhoz mérsékeltnek (*III, modéré*) véleményezte.

Az **SMC** iroda értékelése folyamatban van.

#### 9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a **'ripretinib' + BSC közepes mértékű** (ESMO MCBS: 3) klinikai többletelőnyt nyújt a **'placebo' + BSC komparátorhoz** viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető **PFS végponton**. Ezt **magas evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető** vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

Előrehaladott GIST-ben nem áll rendelkezésre támogatott terápiás lehetőség a harmadik kezelési vonalat követően. A kérelmezett technológia orphan készítmény.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a ripretinib + BSC alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a BSC komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a BSC komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább XX%-os árcsökkentés lehet szükséges a ripretinib költséghatékonyságának igazolásához. A Qinlock társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.