

Liečivo ripretinib (Qinlock) na liečbu dospelých pacientov s pokročilým gastrointestinálnym stromálnym tumorom (GIST) v 4. a vyššej línii projektový protokol

Typ projektu: Štandardné hodnotenie technológie

(Číslo žiadosti: 36694; ATC skupina: L01EX19; ŠÚKL kód: 9126D).

Zadávatel: Úloha na základe § 3 ods. 1 zákona č. 358/2021 Z. z.

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 05.08.2025*

* Poznámka: NIHO má na vydanie hodnotenia 130 dní od začatia plynutia lehoty. Predpokladaný termín môže byť ovplyvnený výzvami zo strany Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR).

Upozornenie pre pacienta!

Liek Qinlock aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne hradený zdravotnými poisťovňami v predmetnej indikácii. Liek Qinlock je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Qinlock zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o podmienkach úhrady vydá MZ SR. Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/36694>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení**. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.

NIHO pre MZ SR zo zákona vykonáva vedecko-poradenskú činnosť na základe metód medicíny založenej na dôkazoch (EBM, z angl. evidence based medicine). NIHO vydáva odporúčania pre MZ SR, ale **nie je** rozhodovacím orgánom.

Cieľ

Vytvoriť podklad pre MZ SR na rozhodnutie vo veci kategorizácie.

Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť hodnotenej intervencie v porovnaní s relevantnými komparátormi na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa hodnotená intervencia zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade hradenia hodnotenej intervencie?
4. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady hodnotenej intervencie?

Problematika

Gastrointestinálne stromálne tumory (GIST) sú zriedkavé nádory gastrointestinálneho traktu (GIT) vznikajúce zhubnou premenou intersticiálnych Cajalových buniek, nazývaných aj pacemakerové bunky čreva. V týchto bunkách vznikajú genetické zmeny, ktoré vedú k nekontrolovanému rastu a tvorbe nádoru. Väčšina GIST sa vyskytuje v žalúdku (60 %) a tenkom čreve (25 % – 30 %), ale môže sa vyskytnúť kdekoľvek v GIT.

GIST sa vyskytujú približne rovnako u oboch pohlaví, s miernou prevahou u mužov. Výskyt stúpa po 50. roku života, pričom priemerný vek pri diagnostike je 60 – 65 rokov. Odhadovaná incidencia je 0,4 – 2 prípady na 100 000 ľudí ročne. Skutočná prevalencia GIST nie je známa, väčšina GIST je objavených náhodne, v niektorých prípadoch ostávajú aj nediagnostikované.

V skorých štádiách pacienti s GIST zvyčajne nepocitujú žiadne ťažkosti, preto sa často odhalí náhodne pri iných vyšetreniach alebo až v pokročilom štádiu. V čase diagnózy má asi polovica pacientov metastázy (rozšírenie nádoru do vzdialenejších častí tela), najmä v pečeni alebo pobrušnici. Ak sa prejaví príznaky, bývajú nešpecifické – nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha, skorý pocit plnosti, nafúknuté brucho alebo hmatateľná hrčka. Väčšie nádory môžu tlačiť na tráviaci trakt, tým ho zúžiť alebo upchať čo môže viesť k ťažkostiam s prehĺtaním, žltacke alebo zápche. Ak nádor praskne, môže vzniknúť silný zápal brušnej dutiny alebo vnútorné krvácanie.

Pokročilý/metastatický GIST je liečený tyrozínkinázovými inhibítormi (TKI). V súčasnej dobe nie je na Slovensku štandardne hrazená liečba TKI v 4. línii a pacienti sú zvyčajne liečení najlepšou podpornou liečbou, liečbou z predošlej línii (re-challenge), prípadne off-label prípravkami.

Držiteľ registrácie požiadal 28.03.2025 o úhradu lieku Qinlock (liečivo ripretinib) pre balenie 90x50 mg (tablety) na liečbu dospelých pacientov s pokročilým GIST, ktorí boli predtým liečení tromi alebo viacerými inhibítormi kinázy vrátane imatinibu s ďalšími podmienkami (Tabuľka 1). Európska lieková agentúra odporučila použitie lieku Qinlock v predmetnej indikácii v 09/2021. Qinlock má status lieku určeného na ojedinelé ochorenie podľa EMA pre GIST (EU/3/17/1936).

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (Population)	
	Diagnóza: - Gastrointestinálny stromálny tumor (GIST) - MKCH-10¹: C15 – C18, C26. Populácia podľa EMA²: - Liečba dospelých pacientov s pokročilým gastrointestinálnym stromálnym tumorom (GIST), ktorí boli predtým liečení tromi alebo viacerými inhibítormi kinázy vrátane imatinibu. Indikácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: - Liečba dospelých pacientov s pokročilým gastrointestinálnym stromálnym tumorom, ktorí boli predtým liečení tromi alebo viacerými inhibítormi kinázy vrátane imatinibu a u ktorých došlo k progresii alebo sa preukázala intolerancia tejto liečby. Liečba sa uhrádza až do straty klinického prínosu alebo neprijateľnej toxicity. - Hrazená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).

¹ MKCH-10 – Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia.

² EMA – Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency).

Intervencia (Intervention)	
	Ripretinib - Ripretinib inhibuje KIT proto-onkogénový receptor tyrozínkinázy a PDGFRA kinázu vrátane mutácií divokého typu, primárnych a sekundárnych mutácií. Tiež inhibuje ďalšie kinázy <i>in vitro</i>, ako sú PDGFRB, TIE2, VEGFR2 a BRAF. Inhibícou kináz má blokovat' bunkovú proliferáciu, čo má viesť k spomaleniu rastu a šírenia nádoru. - Odporúčaná dávka je 150 mg ripretinibu (tri 50 mg tablety) užívaná raz denne perorálne, a to každý deň v rovnakom čase, s jedlom alebo bez jedla.
Komparátor (Comparator)	
	Najlepšia podporná liečba (z angl. best supportive care, BSC) Imatinib re-challenge Sunitib re-challenge <i>Komparátory budú prehodené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</i>
Ukazovatele (Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) Morbidita PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie bez progresie) Kvalita života HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D³ a dotazníky špecifické pre ochorenie <i>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</i>
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí: - závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) - nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) - nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich. <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> - Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie - Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> - ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich. <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> - Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie - Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu - Prospektívne observačné štúdie - Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie

³ [EQ-5D](#) je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/nekombfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí a svoje pociťované zdravie na vizuálno-analógovej stupnici. Vyššie skóre naznačuje lepšiu kvalitu života.

○ Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia
---	--