



Česká onkologická společnost
České lékařské společnosti J. E. Purkyně

Předseda: doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D., MBA kiss@mou.cz
Místopředseda: prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA, finek@fnplzen.cz
Vědecký sekretář: prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., tomas.buchler@fnmotol.cz

Adresa: MOÚ Brno, Žlutý kopec 543/7, 656 53 Brno
sekretářka: Alena Koutská, tel. 224 434 701, alena.koutska@fnmotol.cz



STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

V Praze 8.1.2025

Sp. zn.: SUKLS295576/2024

Re: Léčba pacientů s pokročilým gastrointestinálním stromálním tumorem (GIST), kteří byli dříve léčeni třemi nebo více inhibitory kinázy, včetně imatinibu, v podmínkách klinické praxe v ČR a postavení LP QINLOCK

1. Uvedte, jakým způsobem jsou nyní léčeni pacienti s GIST se stavem výkonnosti dle ECOG 0-2 ve čtvrté linii léčby (tj. po imatinibu, sunitinibu a regorafenibu), jaký je podíl jednotlivých režimů a jaký je způsob jejich úhrady (prosíme o doplnění Tabulky 1).

Žadatel za účelem identifikace relevantních komparátorů vychází z expertního dotazníku. Osloveni byli dva experti, jejichž odhady zastoupení jednotlivých terapeutických režimů v klinické praxi jsou navzájem velmi odlišné. Žadatel uvádí průměrnou hodnotu, viz tabulka 1.

Identifikace relevantních komparátorů a způsob jejich úhrady Léčebná modalita	Odhad žadatele*	odhad ČLS JEP	Způsob úhrady (např. standardní úhrada, mechanismus dle § 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění...)
nejlepší podpůrná léčba (BSC)	65 %	65 %	
rechallenge imatinibem	30 %	30%, úhrada dle § 16	
rechallenge sunitinibem	5 %	5%, úhrada dle § 16	
jiná léčba (prosíme případně doplňte)			

2. Uvedte zdroj klinické evidence pro použití rechallenge režimů s imatinibem a sunitinibem u pacientů s GIST ve čtvrté linii léčby.

Ústav má k dispozici výsledky studie RIGHT, Kang et al. 2013, ve které byla hodnocena účinnost a bezpečnost *rechallenge imatinibem* v porovnání s placebem u pacientů s pokročilým GIST, kteří absolvovali minimálně dvě linie léčby (imatinibem a sunitinibem), z toho 16 (39 %) pacientů v rameni imatinibu a 16 (40 %) pacientů v rameni placeba absolvovalo tři a více předchozích linií léčby, z toho regorafenib (nebo sorafenib) byl použit u 5, resp. 10 pacientů.

V případě, že bude jako relevantní komparátor vyhodnocen režim *rechallenge sunitinibem* (viz otázka č. 1), Ústav uvádí, že nemá k dispozici žádné podklady k účinnosti a bezpečnosti rechallenge



Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně

Předseda: doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D., MBA kiss@mou.cz
Místopředseda: prof. MUDr. Jindřich Finek, Ph.D., MHA, finek@fnplzen.cz
Vědecký sekretář: prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., tomas.buchler@fnmotol.cz

Adresa: MOÚ Brno, Žlutý kopec 543/7, 656 53 Brno
sekretářka: Alena Koutská, tel. 224 434 701, alena.koutska@fnmotol.cz



sunitinibem u pacientů s GIST ve čtvrté linii léčby pro porovnání s výsledky léčby ripretinibem u cílové skupiny pacientů.

- Pro rechallenge sunitinibem neexistují důkazy vyšší úrovně dle zásad EBM. Jako zdroj pro tuto strategii (jakož i další zdroj pro rechallenge imatinibem) lze použít:
 - Vincenzi B, Nannini M, Badalamenti G, Grignani G, Fumagalli E, Gasperoni S, D'Ambrosio L, Incorvaia L, Stellato M, Spalato Ceruso M, Napolitano A, Valeri S, Santini D, Tonini G, Casali PG, Dei Tos AP, Pantaleo MA. Imatinib rechallenge in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors following progression with imatinib, sunitinib and regorafenib. *Ther Adv Med Oncol*. 2018 Aug 29;10:1758835918794623. doi: 10.1177/1758835918794623. PMID: 30181783; PMCID: PMC6116078.
- Dále kazuistika publikovaná jako abstrakt:
 - Fumagalli, E., et al. "Sunitinib rechallenge in two advanced GIST patients after third-line anti-tyrosine kinase therapy." *Journal of Clinical Oncology* 28.15_suppl (2010): e20519-e20519. https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.e20519

3. Jsou v současné době v ČR již pacienti léčeni hodnocenou léčivou látkou ripretinib? Pokud ano, kolik takových pacientů je a jakým způsobem je tato terapie hrazena? Eviduje odborná společnost problémy se schvalováním úhrady? Jaké byly výsledky léčby LP QINLOCK v české klinické praxi (účinnost, snášenlivost, toxicita)?

- ČOS nemá informace o počtu pacientů léčených ripretinibem ani o průběhu léčby, která by musela být schvalována dle § 16. ČOS nemonitoruje úspěšnost žádostí o mimořádnou úhradu.

4. Navrhněte úpravu/doplnění znění indikačního omezení LP QINLOCK. Navrhněte kritéria pro hodnocení klinického přínosu, resp. pro ukončení léčby ripretinibem.

Žadatel navrhuje v indikačním omezení podmínku „Léčba ripretinibem je hrazena, dokud je pozorován klinický přínos léčby nebo do projevů nepřijatelné toxicity“.

Předchozí linie léčby GIST, tj. LP STIVARGA s obsahem léčivé látky regorafenib, je hrazena do progresu onemocnění nebo do projevů nepřijatelné toxicity.

V případě ripretinibu žadatel podmínku „dokud je pozorován klinický přínos léčby“ blíže neodůvodňuje, ani neuvádí, jakým způsobem by měl být hodnocen klinický přínos či jeho absence. V registrační studii INVICTUS bylo možné ripretinib podávat i při progresi onemocnění, a to buď v původní dávce 150 mg 1x denně, nebo v dávce dvojnásobné (150 mg 2x denně).



Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně

Předseda: doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D., MBA kiss@mou.cz
Místopředseda: prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA, finek@fnplzen.cz
Vědecký sekretář: prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., tomas.buchler@fnmotol.cz

Adresa: MOÚ Brno, Žlutý kopec 543/7, 656 53 Brno
sekretářka: Alena Koutská, tel. 224 434 701, alena.koutska@fnmotol.cz



- Ve studii INVICTUS byl medián přežití bez progresce byl 4,6 měsíce před a 3,7 měsíce po eskalaci ripretinibu u 43 pacientů, u nichž byla tato strategie po první progresi použita. Léčba byla dobře tolerovaná. V současnosti lze model přežití pro ripretinib stanovit jen na základě studie INVICTUS.
- Dle našeho názoru není ani eskalace, ani léčba ripretinibem po progresi podložena dostatečnými důkazy dle zásad EBM (neexistují validní komparativní data, tudíž nelze odhadnout benefit léčby ani nákladovou efektivitu). V této souvislosti, i když klinický benefit nelze vyloučit, doporučujeme u ripretinibu úhradu dle progresce, jako u jiných cílených léků.

- Zalberg JR, Heinrich MC, George S, Bauer S, Schöffski P, Serrano C, Gelderblom H, Jones RL, Attia S, D'Amato G, Chi P, Reichardt P, Somaiah N, Meade J, Reichert V, Shi K, Sherman ML, Ruiz-Soto R, von Mehren M, Blay JY. Clinical Benefit of Ripretinib Dose Escalation After Disease Progression in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor: An Analysis of the INVICTUS Study. *Oncologist*. 2021 Nov;26(11):e2053-e2060. doi: 10.1002/onco.13917. Epub 2021 Aug 16. PMID: 34313371; PMCID: PMC8571742.

5. **Považuje odborná společnost s ohledem na klinická data za odůvodněné podání ripretinibu ve dvojnásobné dávce dle studie INVICTUS, tj. 150 mg ripretinibu 2x denně? Jde o off-label dávkování, neboť dle SmPC je doporučená dávka 150 mg ripretinibu 1x denně (resp. 100 mg 1x denně na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti), nicméně ve studii INVICTUS bylo dávkování 150 mg 2x denně možné při progresi onemocnění. Pokud očekáváte v klinické praxi podávání ripretinibu u cílové skupiny pacientů ve dvojnásobné dávce dle studie INVICTUS, tj. 150 mg ripretinibu 2x denně uveďte u jakého podílu (%) pacientů?**

- Viz naše odpověď na otázku 4.

6. **Prosíme odhadněte, jaké je procentuální celkové přežití pacientů při léčbě BSC ve čtvrté a vyšších liniích léčby v posuzované indikaci po jednom roce. V jakém časovém horizontu lze očekávat, že dojde k úmrtí všech pacientů?**

- Celkové přežití na BSC odhadujeme na medián 6 měsíců s úmrtím všech pacientů do 2 let.

7. **Je podle odborné společnosti možné odhadnout procentuální celkové přežití při léčbě ripretinibem ve čtvrté a vyšších liniích v posuzované indikaci? Souhlasí odborná společnost s předpokladem žadatele, že po 10 letech přežívá stále 8,4 % pacientů při možnosti pokračování léčby po progresi onemocnění? Pokud ne, prosíme o odhad**



Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně

Předseda: doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D., MBA kiss@mou.cz
Místopředseda: prof. MUDr. Jindřich Finek, Ph.D., MHA, finek@fnplzen.cz
Vědecký sekretář: prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., tomas.buchler@fnmotol.cz

Adresa: MOÚ Brno, Žlutý kopec 543/7, 656 53 Brno
sekretářka: Alena Koutská, tel. 224 434 701, alena.koutska@fnmotol.cz



procentuálního celkového přežití po 5 a 10 letech při možnosti pokračování léčby po progresi onemocnění a bez možnosti pokračování léčby po progresi onemocnění.

- Podle našeho názoru neexistují dlouhodobá data, kterými by bylo možné podpořit uvedené tvrzení. Studie INVICTUS zařazovala pacienty v roce 2018. Podle publikovaných dat nelze hodnotit přežití nad 24 měsíců. Uvedené číslo vychází z extrapolace křivek OS, která může a nemusí platit v reálné praxi.

8. Jaký odhadujete podíl pacientů léčených v 1. až 5. roce po vstupu ripretinibu do systému úhrad v indikaci čtvrtá a vyšší linie léčby GIST?

Odvození počtu vhodných pacientů ročně bylo žadatelem provedeno z odpovědí expertů v rámci dotazníkového šetření, závěrů Advisory Boardu a statistik vykázané péče UZIS. Jde o pacienty, kteří ukončili léčbu regorafenibem (LP STIVARGA), a pacienty ve vyšších liniích léčby (ostatní pacienti). Vhodní pacienti na léčbu ripretinibem budou pacienti, kteří ukončili léčbu regorafenibem. V současné chvíli dle žadatele existuje ještě část pacientů, kteří již podstoupili více linií léčby. Odborníci odhadli tento počet na 30 pacientů, z čehož 10 z těchto pacientů (33 %) považují za vhodné na léčbu ripretinibem. V následujícím roce po vstupu ripretinibu na trh odborníci odhadují, že budou v této skupině pacientů pouze 3 vhodní na léčbu ripretinibem a od třetího roku dále už nepředpokládají žádné vhodné pacienty. **Prosíme o validaci uvedených údajů o velikosti cílové populace v Tabulce 2.**

Tabulka 2: Velikost cílové populace ve čtvrté linii a vyšších liniích dle žadatele Definice populace	rok 1	rok 2	rok 3+
Počet vhodných pacientů (ze spotřeb LP Stivarga)	31	31	31
Počet vhodných pacientů (ostatní pacienti)	10	3	0
Počet vhodných pacientů celkem k léčbě ripretinibem	41	34	31

Žadatel uvádí penetraci 80 % - 85 % - 90 % - 90 % - 90 % v 1. až 5. roce do výše uvedené cílové populace (Tabulka 2). Počet pacientů nově nasazených na léčbu ripretinibem ročně tak dle žadatele bude 33, 29, 28, 28, 28 pacientů v 1. až 5. roce po vstupu LP QINLOCK do systému úhrad.



Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně

Předseda: doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D., MBA kiss@mou.cz
Místopředseda: prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA, finek@fnplzen.cz
Vědecký sekretář: prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., tomas.buchler@fnmotol.cz

Adresa: MOÚ Brno, Žlutý kopec 543/7, 656 53 Brno
sekretářka: Alena Koutská, tel. 224 434 701, alena.koutska@fnmotol.cz



Ve správním řízení sp. zn. SUKLS198433/2015, ve kterém byla stanovena úhrada LP STIVARGA (regorafenib) u pacientů s GIST ve 3. linii léčby byla použita penetrace 85 % - 96 % - 98 % - 99 % - 99 %.

Vzhledem k nenaplněné potřebě léčby u pacientů s GIST ve čtvrté linii terapie se Ústavu jeví očekávatelná vyšší penetrace ripretinibu srovnatelná s regorafenibem.

Prosíme o validaci výše uvedených údajů penetrace.

- S výše uvedenými odhady souhlasíme.

9. **Prosíme o uvedení rozložení stávající léčby v cílové populaci čtvrté linie a vyšších liniích. Prosíme o uvedení, v jakém rozsahu bude ripretinib nahrazovat jednotlivé modalities stávající léčby (bude všechny modalities nahrazovat rovnoměrně)? Prosíme o doplnění Tabulky 3 a 4.**

Tabulka 3: Svět bez ripretinibu

Definice populace	rok 1	rok 2	rok 3+
Počet vhodných pacientů (ze spotřeb LP Stivarga) (čtvrtá linie)	31	31	31
Z toho BSC	20	20	20
Z toho rechallenge imatinibem	9	9	9
Z toho rechallenge sunitinibem	2	2	2
Počet vhodných pacientů (ostatní pacienti) (vyšší linie)	10	10	10
Z toho rechallenge imatinibem	1	1	1
Z toho rechallenge sunitinibem	2	2	2
BSC	7	7	7

Tabulka 4: Svět s ripretinibem

Definice populace	rok 1	rok 2	rok 3+
Počet vhodných pacientů (ze spotřeb LP Stivarga) (čtvrtá linie)	31	31	31
Z toho ripretinib	25	28	28



Česká onkologická společnost
České lékařské společnosti J. E. Purkyně

Předseda: doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D., MBA kiss@mou.cz

Místopředseda: prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA, finek@fnplzen.cz

Vědecký sekretář: prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., tomas.buchler@fnmotol.cz



Adresa: MOÚ Brno, Žlutý kopec 543/7, 656 53 Brno
sekretářka: Alena Koutská, tel. 224 434 701, alena.koutska@fnmotol.cz

Z toho rechallenge imatinibem	5	2	2
Z toho rechallenge sunitinibem	1	0	0
Počet vhodných pacientů (ostatní pacienti) (vyšší linie)	10	3	0
Z toho ripretinib	8	1	0
Z toho rechallenge imatinibem	1	1	0
Z toho rechallenge sunitinibem	1	1	0

Odborná společnost, která toto stanovisko vypracovala, deklaruje, že stanovisko je zpracováno s cílem zajistit pacientům nejlepší možnou lékařskou péči na základě nejnovějších vědeckých a praktických poznatků bez ovlivnění jakýmkoli zájmovými skupinami, stanovisko vyjadřuje nezávislý názor příslušné odborné společnosti.

Určení typu stanoviska dle Přílohy č. 1: 1b

Hodinový rozsah: 12h

Vypracoval: Prof. MUDr. Tomáš Büchler PhD.

Konzultace a odsouhlasení finální verze:

MUDr. Zdeněk Linke, Onkologická klinika 2. LF UK a Fakultní nemocnice v Motole
V Úvalu 84, 150 06 Praha

Prof. MUDr. Tomáš Büchler PhD.

Přednosta, Onkologická klinika 2. LF UK a Fakultní nemocnice v Motole
V Úvalu 84, 150 06 Praha

tel: +420 224 439 427 fax: +420 224 434 720

e-mail: tomas.buchler@fnmotol.cz