

REPORT TECNICO
Qinlock®
(ripretinib)

Febbraio 2025

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

Direttore Tecnico-Scientifico:

Dott. Pierluigi Russo

Report a cura di:

UFFICIO VALUTAZIONI ECONOMICHE

Angelica Carletto, Maria Colamonicò, Filippo Viti De Angelis, Annalisa Sammarco, Matteo Zanuzzi

Con la collaborazione del SETTORE HTA ED ECONOMIA DEL FARMACO

CARATTERISTICHE DEL MEDICINALE

Procedura di autorizzazione per l'immissione in commercio: europea centralizzata.

Tipologia negoziale: Nuovo principio attivo.

Categoria ATC: L01EX19 (agenti antineoplastici, altri inibitori delle proteinchinasi)

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

PRIMA INDICAZIONE TERAPEUTICA AUTORIZZATA E RIMBORSATA:

Qinlock® è indicato per il trattamento di pazienti adulti con tumore stromale gastrointestinale (GIST) avanzato che hanno ricevuto un trattamento precedente con tre o più inibitori della chinasi, incluso imatinib.

POSOLOGIA:

La dose raccomandata è di 150 mg di riporetinib (tre compresse da 50 mg) una volta al giorno alla stessa ora, durante o fuori dai pasti.

Può rendersi necessario sospendere l'assunzione della dose o ridurla in base alla sicurezza e alla tollerabilità individuali. La riduzione della dose raccomandata in caso di reazioni avverse è di 100 mg per via orale, una volta al giorno.

CONFEZIONI AMMESSE AL RIMBORSO DA PARTE DEL SSN:

Tabella 1

Confezione	Regime di fornitura	Specialisti	Classe	Nota AIFA	PT/PHT
AIC: 049792029/E 50 mg 90 compresse	RNRL	oncologi	H	–	NO

MECCANISMO D'AZIONE:

Riporetinib è un nuovo inibitore tirosinchinasico che inibisce la tirosinchinasi del recettore proto-oncogenico KIT, comprese mutazioni di tipo wild type (selvatico), primarie e secondarie. Riporetinib inibisce anche altre chinasi in vitro, come PDGFRB, TIE2, VEGFR2 e BRAF.

INQUADRAMENTO DELLA MALATTIA

I tumori stromali gastrointestinali GIST (*Gastrointestinal stromal tumor*, GIST) rappresentano le neoplasie mesenchimali più comuni a carico del tratto gastrointestinale.

L'eziologia del GIST rimane largamente ignota (Ma et al., 2015; Reddy et al., 2007¹ e Lv et al., 2014²).

I GIST possono essere localizzati in ogni parte del tratto gastrointestinale, ma possono anche

interessare la cavità addominale, inclusi il grande omento e il mesentere. Per quanto attiene alla letteratura scientifica, Joensuu et al. descrivono la distribuzione dei tumori GIST nel tratto gastrointestinale come segue: stomaco (60%), intestino tenue (30%) e colon/retto (5%); l'incidenza del GIST esofageo è inferiore all'1% (Joensuu et al., 2012³ e Joensuu et al., 2013⁴). Dal punto di vista istologico, i tumori si presentano con caratteristiche eterogenee, ossia sotto forma di cellule fusiformi (70%), epitelioidi (20%) o polimorfe (miste) (10%) (Lv et al., 2014). In molti pazienti, il GIST è caratterizzato da sintomi aspecifici. Le misure diagnostiche per l'addome si concentrano sulle lesioni della mucosa, quali ulcerazione o infiammazione, e in genere non prevedono condizioni patologiche dello strato muscolare. In caso di pazienti affetti da GIST con sintomi acuti, la sintomatologia clinica più comune è la seguente: emorragia del tratto gastrointestinale superiore e fastidio gastrico o sintomi simili a quelli dell'ulcera. Il sanguinamento può essere cronico, causando anemia cronica, o caratterizzato da episodi acuti di melena o ematemesi potenzialmente letali. Circa il 95% dei tumori esprime il recettore tirosin-chinasico del gene KIT. Difatti, nell'80% dei casi, i tumori esprimono un recettore tirosin-chinasico del gene KIT mutato alla diagnosi (Li et al., 2019⁵). La maggior parte delle mutazioni del gene KIT, ossia sostituzioni, inserzioni o delezioni, si verifica, in ordine decrescente, a carico dell'esone 11 (58–67%), dell'esone 9 (18–23%), dell'esone 13 (1–3%) e dell'esone 17 (1%) (Li et al., 2019). Un'altra percentuale di 5–10% dei tumori avrà un gene PDGFRA mutato, più comunemente osservato nell'esone 18 (ca. 5%) e nell'esone 12 (1%) e interesserà principalmente lo stomaco (Li et al., 2019). Fino al 20% dei pazienti presenta metastasi alla diagnosi (Emile et al., 2012⁶). In Italia, i GIST sono associati a un tasso di sopravvivenza a 1 anno del 90% e un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 70% (AIRTUM 2015⁷). La sopravvivenza mediana dei pazienti GIST metastatico è di 18-24 mesi (De Matteo et al., 2000⁸; Demetri et al., 2006⁹).

PROFILO EPIDEMIOLOGICO

I GIST sono neoplasie rare, costituiscono circa il 20% dei sarcomi dei tessuti molli, mostrando un'incidenza annua compresa tra 4,3- 22/1.000.000 per l'intera popolazione mondiale (Soreide et al., 2016) e un'incidenza tra 10-15/1.000.000 nei Paesi europei (Soreide et al., 2016). In Italia, il tasso di incidenza dei GIST è di 17/1.000.000 (Cuccaro et al., 2021¹⁰) che, applicato alla popolazione adulta residente al 2021 (49.885.100; ISTAT 2021¹¹), corrisponde a 848 pazienti incidenti/anno.

INQUADRAMENTO TERAPEUTICO

La resezione chirurgica è la prima scelta per i GIST resecabili senza metastasi, e la somministrazione di inibitori della tirosin-chinasi come imatinib è l'approccio principale per GIST non resecabili, metastatici o ricorrenti. Sunitinib (inibitore della tirosin-chinasi di seconda linea) e regorafenib (inibitore della multi-chinasi di terza linea) possono essere utilizzati nei GIST avanzati dopo il fallimento del trattamento con imatinib. Recentemente, avapritinib (Ayvakyt) è stato autorizzato per i GIST portatori della mutazione PDGFRA D842V. Tuttavia, in ambito avanzato, non è possibile ottenere una cura permanente con gli inibitori della tirosin-chinasi. La PFS mediana diminuisce con

ogni TKI successivo, dal 60% di ORR e PFS mediana di 18-24 mesi con imatinib fino al 5-7% ORR e PFS mediana di 5-6 mesi con regorafenib.

L'attuale schema di trattamento prevede la somministrazione sequenziale di imatinib, sunitinib e regorafenib. Una volta che il paziente progredisce dopo regorafenib, le opzioni sono TKI re-challenge, BSC o inclusione in uno studio clinico.

Secondo le linee guida AIOM 2020¹² e le linee guida ESMO 2021¹³, ripretinib costituisce l'unico trattamento disponibile di 4° linea o successive per i pazienti affetti da GIST.

EFFICACIA CLINICA

L'efficacia e la sicurezza di ripretinib per il trattamento dei pazienti affetti da GIST in stadio avanzato precedentemente trattati con terapie antitumorali, come trattamento \geq di quarta linea, è supportata dallo studio INVICTUS¹⁴, studio di fase 3, multicentrico internazionale a 2 bracci, randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco.

Sono stati arruolati un totale di 129 soggetti (analizzati nella popolazione Intention To Treat (ITT)). I pazienti dovevano essere randomizzati a ricevere il trattamento iniziale di ripretinib 150 mg/die o placebo secondo un rapporto di 2:1, a cicli ripetuti di 28 giorni fino allo sviluppo di malattia progressiva, manifestazione di tossicità inaccettabile o revoca del consenso.

ENDPOINT PRIMARIO

La sopravvivenza libera da progressione mediana in base alla BICR è stata di 6,3 mesi (IC al 95%: 4,6–6,9) per ripretinib rispetto a 1 mese (0,9–1,7) per il placebo (HR 0,15, IC al 95%: 0,09–0,25; $p < 0,0001$). La sopravvivenza libera da progressione a 6 mesi è stata stimata essere pari al 51% (39,4–61,4) per ripretinib e al 3,2% (0,2–13,8) per il placebo.

ENDPOINT SECONDARI

Nel gruppo trattato con ripretinib, 8 pazienti su 85 (9,4%, IC al 95% 4,2–17,7) hanno avuto una risposta obiettiva confermata, tutti con risposte parziali valutate in base alla BICR. Nessuno dei pazienti trattati con placebo presentava una risposta obiettiva confermata (non statisticamente significativo). Al cut-off dei dati, la durata mediana della risposta non era ancora stata raggiunta e uno degli otto responder aveva mostrato progressione.

La OS mediana (mesi) (IC al 95%) era di 15,1 (12,3; 15,1) per ripretinib rispetto a 6,6 (4,1; 11,6) per il placebo; valore p nominale: 0,0004.

TIME TO OFF TREATMENT

La durata media del trattamento (DS) per ripretinib è stata di 24,44 (13,941) settimane rispetto al braccio placebo (8,25 [6,757] settimane). La durata mediana del trattamento è stata rispettivamente di 23,86 settimane (intervallo da 1,3 a 59,4 settimane) e 6,00 settimane (intervallo da 0,4 a 38,4 settimane).

UPDATE DELL'ANALISI DI EFFICACIA

Dati più recenti (data cut-off, 10 Aug 2020) mostrano che dei 129 pazienti inizialmente arruolati, 6 pazienti randomizzati a riporetinib hanno continuato a ricevere il farmaco, e 16 pazienti hanno ricevuto riporetinib nell'ambito del periodo *open-label*.

I risultati in termini di PFS sono apparsi simili nelle popolazioni ITT e Per Protocol. Rispetto alla precedente data cut-off la stima della Kaplan-Meier era la stessa, e sono stati riportati i dati aggiuntivi a 78 e 104 settimane. L'ORR è stato aggiustato dal 9,4% all'11,8% e l'OS mediana da 65,6 settimane a 79,1 settimane (descrittivo).

SICUREZZA E TOLLERABILITÀ

Le tossicità osservate erano generalmente previste in base al meccanismo d'azione di riporetinib e al profilo di tossicità preclinica e clinica di altri agenti approvati nella classe. Gli eventi avversi di importanza clinica reputati come rischi identificati di rilievo e associati al trattamento con riporetinib includono disfunzione cardiaca, sindrome da eritrodissiestesia palmo-plantare e ipertensione. I potenziali rischi importanti includono il carcinoma a cellule squamose (SCC) della pelle. Altri rischi identificati includono alopecia, mialgia, artralgia e diarrea. I potenziali rischi includono iperbilirubinemia e melanoma.

Gli eventi avversi più comuni nel braccio trattato con riporetinib ($\geq 20\%$ dei pazienti) hanno compreso: alopecia (44 [51,8%]); affaticamento (40 [47%]); nausea (35 [41%]); dolore addominale (34 [40%]); stipsi (31 [47%]); mialgia (30 [35%]); diarrea (26 [31%]); appetito ridotto (26 [31%]); sindrome da eritrodissiestesia palmo-plantare (19 [22%]) e vomito (19 [22%]) (cut-off dei dati: 10 agosto 2020) (Abstract ESMO 2020¹⁵).

Nel braccio trattato con riporetinib, gli eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE) di grado 3/4 più comunemente segnalati ($\geq 4\%$) sono stati: ipofosfatemia (9 [10,6%]), aumento dei livelli di lipasi (9 [10,6%]) e aumento dei livelli di fosfatasi alcalina nel sangue (6 [7,1%]).

QUALITÀ DELLA VITA

Il trattamento con riporetinib ha evidenziato il mantenimento della qualità di vita (Health-related quality of life (HRQoL)) rispetto al placebo in tutte le misure di esito riferito dal paziente (patient-reported outcome measure, PROM). Nell'ambito dello studio INVICTUS, i punteggi relativi al questionario sulla qualità della vita (QLQ-C30) proposto dall'Organizzazione europea per la ricerca e la cura del cancro (EORTC) e, alla scala analogica visiva del questionario EuroQol (EQ-VAS), si sono mantenuti stabili a seguito del trattamento con riporetinib. Le differenze nelle misure di PRO tra i pazienti trattati con riporetinib e quelli trattati con placebo si sono rivelate clinicamente significative. I pazienti nel gruppo trattato con riporetinib hanno riferito un miglioramento del funzionamento fisico e di ruolo, evidenziando un aumento medio dei punteggi (indicativo di un miglioramento) rispettivamente di 1,6 e 3,5, rispetto a una diminuzione di 8,9 e 17,1 riscontrata nei pazienti del gruppo trattato con placebo. Analogamente, i pazienti hanno riferito un miglioramento della HRQoL

complessiva dal basale al Giorno 1 del Ciclo 2, come rilevato da un aumento medio dei punteggi EQ-VAS di 3,7 rispetto a una diminuzione di 8,9 nei pazienti trattati con placebo (Heinrich *et al.* 2020¹⁶).

RICONOSCIMENTO DELL'INNOVATIVITÀ

Sulla base dei criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci innovativi oncologici individuati con la determina AIFA n. 1535/2017 ai sensi dell'articolo 1, comma 402 della legge 11 dicembre 2016, n. 232 e ss.mm.ii, viene riconosciuta l'innovatività terapeutica del farmaco per l'indicazione rimborsata con una validità prevista di 36 mesi, dal 16/09/2023 al 15/09/2026. Per ulteriori dettagli si rinvia al report di valutazione dell'innovatività pubblicato sul sito dell'AIFA alla pagina: <https://www.aifa.gov.it/farmaci-innovativi>.

Tabella 2

FARMACO	PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONI SSN	INNOVAZIONE TERAPEUTICA	DATA G.U. (EFFICACIA)	DATA SCADENZA
Qinlock®	riporetinib	Trattamento di pazienti adulti con tumore stromale gastrointestinale (GIST) avanzato che hanno ricevuto un trattamento precedente con tre o più inibitori della chinasi, incluso imatinib	Innovativo	16/09/2023	15/09/2026

COSTO DEL TRATTAMENTO

Tabella 3

Principio attivo	Riporetinib
ATC V livello	L01EX19
Specialità	Qinlock®
Confezione	50 mg 90 compresse.
Prezzo al pubblico (IVA esclusa)	€ 35.483,60
Prezzo ex-factory al lordo delle riduzioni di legge, IVA esclusa	€ 21.500,00
Dose raccomandata in RCP	La dose raccomandata di Qinlock® è di 150mg/die una volta al giorno alla stessa ora, durante o fuori dai pasti.

Numero confezioni per la durata del trattamento	Tenuto conto della durata mediana di trattamento da studio registrativo, pari a 23,86 settimane, il numero di confezioni necessarie per ciascun trattamento è di 5,57.
Costo ex-factory al lordo delle riduzioni di legge per la durata del trattamento per paziente a carico del SSN, IVA esclusa	€ 119.755,00 €
Condizioni negoziali	Sconto obbligatorio sul prezzo ex factory, da praticarsi alle strutture sanitarie pubbliche, ivi comprese le strutture sanitarie private accreditate con il Servizio Sanitario Nazionale, come da condizioni negoziali. Inoltre, la società rinuncia espressamente al beneficio economico della sospensione delle riduzioni di legge di cui alle determine AIFA del 3 luglio 2006 e del 27 settembre 2006.

VALUTAZIONI ECONOMICHE

L'azienda ha presentato una analisi di costo-efficacia in cui la terapia con Qinlock® è stata confrontata con BSC come trattamento di quarta linea.

Tabella 4

Popolazione oggetto di analisi	Pazienti adulti con GIST avanzato che hanno ricevuto un precedente trattamento con imatinib, sunitinib e regorafenib, in linea con la popolazione ITT dello studio INVICTUS. Inoltre, come nello studio INVICTUS, l'età al basale dei pazienti che entrano nel modello è di 60,1 anni e il 57,6% è di sesso maschile.
Prospettiva analisi	Servizio Sanitario Nazionale.
Comparatori	Nell'attuale paradigma terapeutico, i pazienti con GIST avanzato trattati con imatinib, sunitinib e regorafenib ricevono la BSC come trattamento di quarta linea. La BSC è composta da un basket di farmaci che comprende paracetamolo, ossicodone, fentanil, morfina solfato, idromorfone, amoxicillina, ciprofloxacina, loperamide cloridrato, ondansetron, ibuprofene, cloruro di sodio, ranitidina, macrogol, docusato di sodio, sennoside a+b, metoclopramide, cloruro di potassio, diazepam, levotiroxina e vitamine, nessuno dei quali è specificamente approvato per l'uso nel GIST.
Orizzonte temporale	<i>Lifetime</i> (16 anni).
Tasso di sconto	3% annuo per costi e benefici.

Outcome di salute	QALYs e Anni di vita guadagnati.
Tipologia del modello	<i>Partitioned Survival Model</i> a tre stati di salute
Fonti dati di efficacia	<p>I dati di PFS, OS sono tratti dallo studio clinico INVICTUS (cut-off 10 agosto 2020).</p> <p><u>Estrapolazione dei dati di efficacia a lungo termine</u> mediante curve parametriche selezionate sulla base dei criteri AIC e BIC, ispezione visiva e plausibilità clinica. La distribuzione <i>log-normal</i> ha fornito i migliori valori di qualità e una migliore sovrapposibilità visiva (<i>best visual fit</i>) per l'estrapolazione della OS per entrambi i bracci di trattamento. Per l'estrapolazione della PFS, in termini di robustezza statistica sulla base dei valori AIC, le distribuzioni <i>Weibull</i> e <i>log-normal</i> hanno fornito i migliori valori di qualità e una migliore sovrapposibilità visiva (<i>best visual fit</i>) per riporetinib e per BSC. Nel modello si ipotizza che il tempo all'interruzione del trattamento (TTD) coincida con la PFS.</p>
Fonti dati di utilità	<p>I dati EQ-5D dello studio INVICTUS sono stati analizzati per ricavare i valori di utilità per gli stati di salute PF e PD. Rispetto alla prima sottomissione del Dossier di P&R l'azienda ha presentato dei valori di utilità aggiornati calcolati attraverso un'analisi <i>Mixed Model Repeated Measures</i> sulla base dei dati dei questionari EQ-5D.</p> <p><u>I valori di disutilità</u> per il dolore addominale e l'ipertensione sono stati identificati in una precedente proposta del NICE per il cancro del colon-retto (TA307, NICE 2014). Entrambi i valori provengono da Doyle et. al. (2008)¹⁷, nel contesto del carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato. La disutilità per l'anemia è stata ricavata da Harrow et al (2011)¹⁸.</p>
Fonti dati di costo	<ul style="list-style-type: none"> • Costi farmaci: prezzi ex-factory al netto delle riduzioni di legge, laddove applicabili. Durata del trattamento basata sulla curva di PFS. Per riporetinib è stato applicato un prezzo a lordo delle riduzioni di legge in quanto innovativo. Inoltre, è stata ipotizzata una compliance del 97,74% derivata dal periodo in doppio cieco dello studio INVICTUS. Nel modello è stata considerata anche l'intensità della dose, con una media pari a 96,5% (SD 7,62) nel braccio riporetinib e 91,6% (11,96) nel braccio BSC. Per i farmaci non rimborsati dal SSN (classe C), il modello considera il prezzo riportato da Farmadati (Farmadati gennaio 2022), scontato (prezzo al pubblico / 2,2); questo rappresenta un approccio conservativo in quanto i farmaci sono forniti direttamente dall'ospedale. Per i farmaci in classe A, il prezzo EXF è applicato al netto delle riduzioni di legge obbligatorie per le strutture pubbliche del SSN. • Costi per stato di salute: stima del consumo di risorse da <i>expert opinion</i>; valorizzazione mediante il Tariffario delle prestazioni specialistiche e ambulatoriali¹⁹. L'utilizzo delle risorse di monitoraggio per riporetinib e per la BSC è equivalente. • Costi per la gestione degli eventi avversi (di grado >3 con un'incidenza maggiore o uguale al 5%): incidenza rilevata nello studio clinico DB03 e costi unitari ottenuti sulla base del Tariffario delle prestazioni specialistiche e ambulatoriali.

	<ul style="list-style-type: none"> • Costi di fine vita (una tantum): da letteratura²⁰. <p>Tutti i costi ricavati dalla letteratura sono stati attualizzati secondo gli indici dei prezzi al consumo²¹.</p>
Assunzioni principali	<ul style="list-style-type: none"> • La OS per la BSC è stata aggiustata utilizzando l’approccio a due fasi (two-stage approach) per tenere conto dell’elevato livello di <i>crossover</i> dal braccio placebo al braccio ripretinib in seguito alla progressione della malattia nello studio. • La prosecuzione del trattamento oltre la progressione della malattia non è una pratica standard in Italia e non si prevede che i pazienti continuino ad assumere ripretinib oltre la progressione della malattia. • Relativamente ai farmaci utilizzati come BSC l’azienda ha ipotizzato che le dosi per ciascun farmaco rientrassero nell’intervallo di dosi per adulti ricavato dall’RCP di ogni singolo farmaco. Per quanto riguarda il costo delle vitamine, la vitamina D è stata utilizzata per approssimare i costi delle “vitamine” dall’elenco dei farmaci concomitanti dello studio INVICTUS, dato che, tra le vitamine specificate, la vitamina D era quella più comunemente somministrata ai pazienti dello studio INVICTUS. • Non sono previsti costi per trattamenti successivi ad eccezione della BSC, poiché ripretinib verrebbe somministrato in 4° linea di trattamento nella pratica clinica italiana.
Analisi di sensibilità	Analisi di sensibilità probabilistica (PSA) e analisi di sensibilità deterministica (DSA).

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DELLE ANALISI FARMACOECONOMICHE

La qualità dell’analisi di costo-efficacia è stata valutata utilizzando una checklist tratta da Kim DD et al., 2023²². Su un totale di 48 criteri (24 per valutare la qualità metodologica e 24 riguardanti la qualità del reporting), lo score finale è stato pari al 97% (Methodological Quality) e 89% (Reporting Quality).

ASSUNZIONI ED ALTRI ELEMENTI DI INCERTEZZA DELL’ANALISI

Di seguito si elencano le principali assunzioni della valutazione economica presentata, evidenziando come eventualmente l’incertezza sottostante sia stata gestita all’interno dell’analisi:

Tabella 5

Assunzioni critiche	Fonti e giustificazioni	Livello di criticità	Gestione dell’incertezza
Durata del trattamento di ripretinib (TTD) fino a progressione radiologica.	Restrizione della rimborsabilità prevista da Registro di monitoraggio AIFA	Nessuna criticità	In RCP il trattamento deve essere continuato finché si osservano benefici o fino all’insorgere di tossicità inaccettabile.

Parametrizzazione delle curve di PFS e OS dal tempo 0 per entrambi i bracci		Trascurabile	Applicazione dei dati di KM per PFS e OS prima dell'estrapolazione delle curve. Analisi di scenario 1.
Scelta della curva parametrica sulla base di un multicriterio	Criteri AIC e BIC, ispezione visiva e plausibilità clinica	Moderato	Scelta delle curve parametriche in base al <i>best statistical fit</i> sommando i valori di AIC e BIC Analisi di scenario 2.
Valori di utilità per stato di salute "Progression Free" e "Progression Disease"	Dati EQ-5D-5L relativi allo studio INVICTUS	Moderato	Analisi di scenario 3.
La OS per la BSC è stata aggiustata utilizzando l'approccio a due fasi (<i>two-stage approach</i>) per tenere conto dell'elevato livello di crossover dal braccio placebo al braccio ripretinib in seguito alla progressione della malattia nello studio	Risultati dello studio clinico INVICTUS relativamente al crossover	Trascurabile	Si mostrano i risultati anche di una comparazione unadjusted. Analisi di scenario 4.
Aggiustamento per la fase <i>Open Label</i> di ripretinib	Caso Base: No	Trascurabile (restrizione da registro di monitoraggio AIFA)	Analisi di scenario 5.

MODIFICHE APPORTATE AL MODELLO FARMACOECONOMICO TRASMESSE DALL'AZIENDA

Sulla base del modello fornito dall'azienda in formato aperto, sono state effettuate le seguenti modifiche:

1. Il prezzo di Qinlock® è stato imputato al netto delle riduzioni di legge e al netto dello sconto obbligatorio sul prezzo ex factory come da accordo negoziale.
2. I prezzi della BSC (classe A) sono stati imputati sulla base dei prezzi medi riscontrati nei flussi della tracciabilità del farmaco.

RISULTATI DELLA VALUTAZIONE FARMACOECONOMICA DOPO LA REVISIONE

Tenuto conto della revisione del modello di costo-efficacia e adottando le assunzioni più conservative nella prospettiva di tutela della salute, ovvero quelle più pessimistiche rispetto all'efficacia della nuova terapia, i risultati delle analisi in termini di costo-efficacia incrementale (ICER) sono pari a:

Tabella 6

Valori attesi scontati	ripretinib [A]	BSC [B]	Differenza [Δ=B-A]	ICER
Costi totali			€ 105.603	
Anni di vita	3,077	0,448	2,629	
QALYs	2,172	0,318	1,855	€ 56.941

ANALISI DI SCENARIO A CURA DELL'UFFICIO VALUTAZIONI ECONOMICHE (UVE)

È stata svolta un'analisi di scenario al fine di ricalcolare l'ICER di ripretinib vs. BSC dalla prospettiva del SSN, al variare di alcuni parametri e assunzioni del modello di costo-efficacia fornito dall'azienda. La tabella 7 presenta i risultati dell'analisi di scenario.

Tabella 7

	Caso-base	Scenario alternativo	Δ Costi	Δ QALY	ICER (QALY)
1	Parametrizzazione delle curve di PFS e OS dal tempo 0 per entrambi i bracci	Applicazione dei dati di KM per PFS e OS prima dell'estrapolazione delle curve	€ 103.900	1,842	€ 56.414
2	Scelta della curva parametrica sulla base di un multicriterio	Scelta delle curve parametriche in base al <i>best statistical fit</i> sommando i valori di AIC e BIC	€107.785	1,976	€ 77.068
3	Valori di utilità per stato di salute "Progression Free" e "Progression Disease" basati sui dati EQ-5D-5L relativi allo studio INVICTUS.	Modifica del valore di utilità dello stato "Progression Disease" in analogia a quanto suggerito dal report del NICE ²³ , imputandolo pari a 0,647	€ 105.603	1,743	€ 60.602
4	OS per BSC: <i>Two-stage-adjusted simple with recensoring</i>	OS per BSC: <i>unadjusted</i>	€ 103.642	1,196	€ 86.643
5	Aggiustamento per la fase <i>Open Label</i> di ripretinib: No	Aggiustamento per la fase <i>Open Label</i> di ripretinib: Sì	€ 103.034	0.972	€ 106.040

ANALISI DI SENSIBILITÀ PROBABILISTICA

L'incertezza dei risultati di costo-efficacia incrementali viene rappresentata mediante il piano di costo-efficacia e la curva di accettabilità, attraverso la quale viene illustrata la probabilità che il trattamento sia costo-efficace rispetto all'alternativa terapeutica considerata, a diversi livelli di valori soglia individuati.

Figura 1 - Piano di costo-efficacia di ripretinib vs. BSC

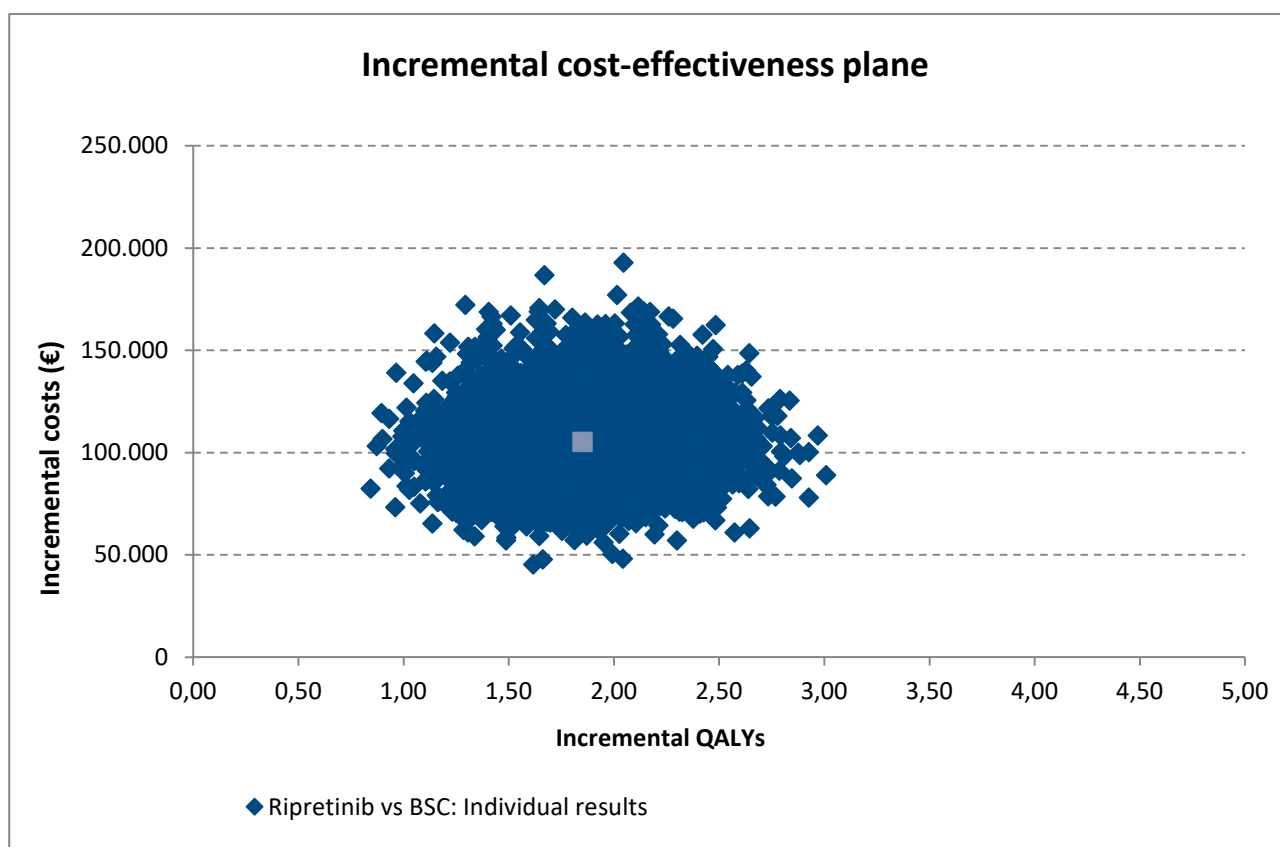
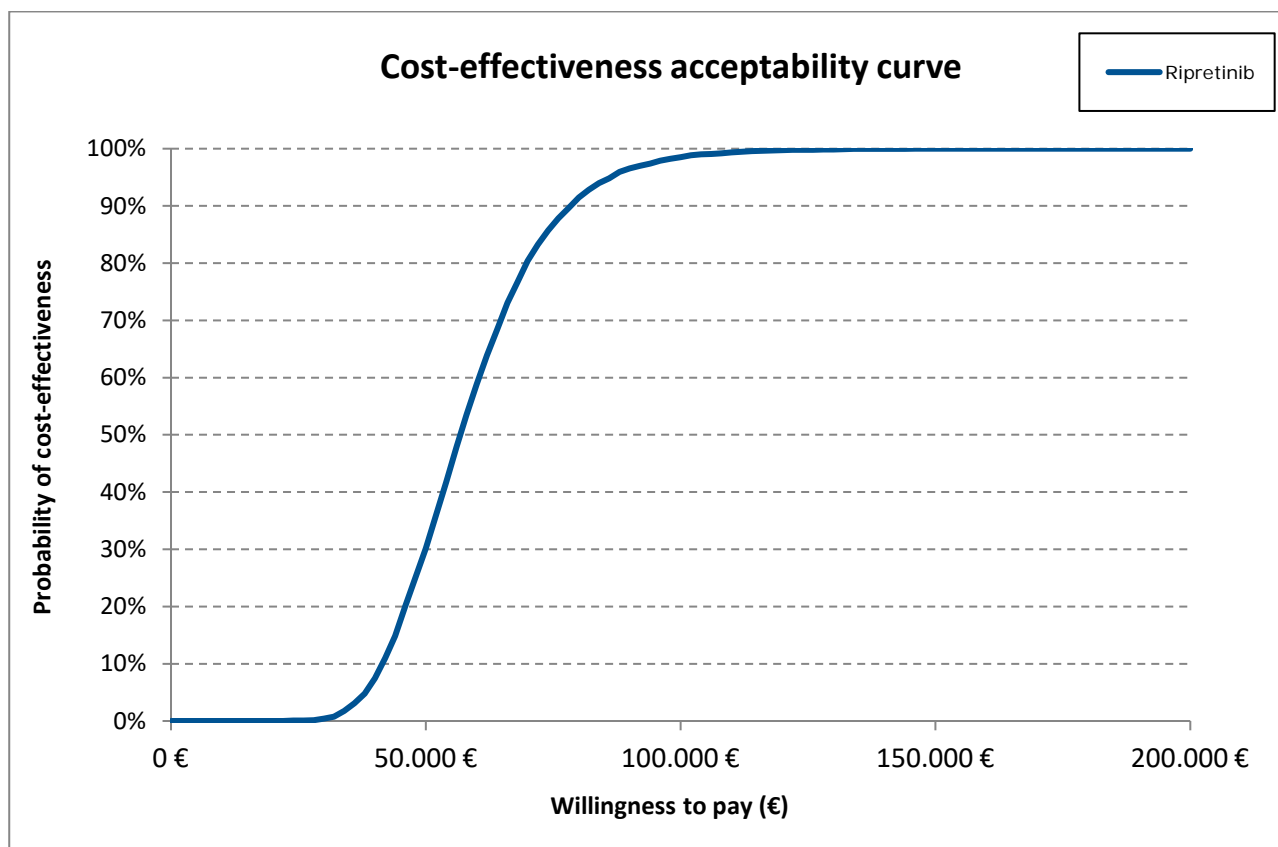


Figura 2 - Curva di accettabilità di ripretinib vs. BSC



ITER REGOLATORIO DEL PREZZO E DELLA RIMBORSABILITÀ

Tabella 8

Fasi del processo regolatorio	Data/ Periodo di riferimento
CHMP opinion	16 settembre 2021
EC Decision	18 novembre 2021
Presentazione della domanda di rimborsabilità e prezzo	12 settembre 2022
Parere del Segretariato HTA	15 novembre 2022
Parere della CTS	5-6 e 15 dicembre 2022
Approvazione delle schede del registro di monitoraggio https://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici1	16 settembre 2023
Riconoscimento dell'innovatività terapeutica https://www.aifa.gov.it/farmaci-innovativi	16 settembre 2023 – 15 settembre 2026
Parere del CPR	19-27 giugno 2023
Durata dell'accordo negoziale	24 mesi

Deliberazione del CdA	19 luglio 2023
Pubblicazione in GU	15 settembre 2023
Prima versione approvata del report tecnico-scientifico	27 gennaio 2025
Versione finale approvata del report tecnico-scientifico	6 febbraio 2025

REGISTRI DI MONITORAGGIO

In questa sezione saranno pubblicati gli approfondimenti relativi ai dati raccolti attraverso il registro di monitoraggio di Qinlock® nel momento in cui saranno richiesti dalle Commissioni AIFA, o previsti ad esito di procedure di rinegoziazione del prezzo e/o della rimborsabilità.

Referenze bibliografiche

¹ Reddy, S., & Rubin, B. P. (2007). PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency and analysis of outcomes in the metastatic setting. *Journal of Clinical Oncology*, 25(14_suppl), 10079-10079. https://doi.org/10.1200/jco.2007.25.14_suppl.10079

² Lv, M., Wu, C., Zheng, Y., & Zhang, B. (2014). Clinicopathological and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors. *Journal of Clinical Oncology*, 32(15_suppl), 11016-11016. https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.11016

³ Joensuu, H., Vehtari, A., Riihimäki, J., Nishida, T., Steigen, S. E., Brabec, P., ... & Rutkowski, P. (2012). Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncology*, 13(3), 265-274. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70299-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70299-6)

⁴ Joensuu, H., Hohenberger, P., & Corless, C. L. (2013). Gastrointestinal stromal tumor. *Lancet*, 382(9896), 973-983. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60106-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60106-3)

⁵ Li, J., Ye, Y., Wang, J., & Zhang, B. (2019). Molecular genetic features of gastrointestinal stromal tumors. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 34(6), 1097-1102. <https://doi.org/10.1111/jgh.14558>

⁶ Emile, J. F., Brahimi, S., Coindre, J. M., Bringuier, P. P., Faur, N., Stephan, J. L., ... & Terrier, P. (2012). Frequencies of the juxtamembrane domain and the activation loop domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Annals of Oncology*, 23(3), 729-735. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr257>

⁷ Rapporto AIRTUM 2015: Associazione Italiana Registri Tumori. *I tumori in Italia - Rapporto AIRTUM 2015*. Epidemiologia e Prevenzione, 40(1) Suppl 2: 1-120. Disponibile online su: www.registri-tumori.it

⁸ De Matteo et al. (2000): De Matteo, R. P., Lewis, J. J., Leung, D., Mudan, S. S., Woodruff, J. M., & Brennan, M. F. (2000). Two hundred gastrointestinal stromal tumors: Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Annals of Surgery*, 231(1), 51-58. <https://doi.org/10.1097/0000658-200001000-00008>

- ⁹ Demetri et al. (2006): Demetri, G. D., von Mehren, M., Blanke, C. D., Van den Abbeele, A. D., Eisenberg, B., Roberts, P. J., ... & Corless, C. (2006). Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *New England Journal of Medicine*, 347(7), 472-480. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020461>
- ¹⁰ Cuccaro et al. (2021): Cuccaro, M., Sarno, L., Conte, S., Capaldi, F., Zorzetto, M., & Lancia, G. (2021). Epidemiology and real-world management of gastrointestinal stromal tumors (GIST) in Italy: A retrospective cohort study. *Tumori Journal*, 107(6), 516-523. <https://doi.org/10.1177/03008916211007625>
- ¹¹ ISTAT (2021): Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). (2021). Popolazione residente per età, sesso e stato civile al 1° gennaio 2021. Available at: <https://www.istat.it/it/files/2021/02/Popolazione-Residente.pdf>
- ¹² Linee Guida AIOM 2020: Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Linee guida per il trattamento dei sarcomi dei tessuti molli e GIST. Pubblicato il 30 ottobre 2020. Disponibile online su: www.aiom.it
- ¹³ Linee Guida ESMO 2021: European Society for Medical Oncology (ESMO). Clinical Practice Guidelines per i tumori gastrointestinali. Le linee guida comprendono raccomandazioni per la diagnosi, il trattamento e il follow-up del GIST. Disponibile su: www.esmo.org
- ¹⁴ Blay et al. (2020): Blay, J. Y., Serrano, C., Heinrich, M. C., Zalcberg, J., Bauer, S., Gelderblom, H., ... & Demetri, G. D. (2020). Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology*, 21(7), 923-934. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30234-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30234-4)
- ¹⁵ ESMO (2020): European Society for Medical Oncology. (2020). Abstract presented at the European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress 2020. (Cut-off dati: 10 agosto 2020). Available at: <https://www.esmo.org/meetings/past-meetings/esmo-2020>
- ¹⁶ Heinrich, M. C., Jones, R. L., von Mehren, M., Schoffski, P., Serrano, C., Kang, Y. K., ... & Bauer, S. (2020). Ripretinib versus placebo in advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with at least two kinase inhibitors (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 21(7), 923-934. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30168-6
- ¹⁷ Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2008;62(3):374–80
- ¹⁸ Harrow BS, Eaton CB, Roberts MB, Assaf AR, Luo X, Chen Z. Health utilities associated with hemoglobin levels and blood loss in postmenopausal women: the Women’s Health Initiative. *Value Health*. 2011 Jun;14(4):555–63
- ¹⁹ Decreto del Ministero della Salute 18 ottobre 2012. Tariffe delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. Available from: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderPdf.spring?seriegu=SG&datagu=28/01/2013&redaz=13A00528&artp=3&art=1&subart=1&subart1=10&vers=1&prog=001>
- ²⁰ Berto et al., 2020 Costo-Efficacia di cabozantinib nel trattamento di prima linea del tumore a cellule renali avanzato (aRCC) in Italia – GIHTAD (springerhealthcare.it)
- ²¹ ISTAT. Indice dei prezzi al consumo per le rivalutazioni monetarie. 2021; Available from: <https://www.istat.it/it/archivio/30440>
- ²² Kim DD, Do LA, Synnott PG, Lavelle TA, Prosser LA, Wong JB, Neumann PJ. Developing Criteria for Health Economic Quality Evaluation Tool. *Value Health*. 2023 Aug;26(8):1225-1234. doi: 10.1016/j.jval.2023.04.004. Epub 2023 Apr 15. PMID: 37068557
- ²³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta881/chapter/committee-discussion#the-utility-values-are-uncertain-and-scenario-analyses-for-the-company-and-ergs-preferred-utility>