



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: RIPRETINIBUM

INDICAȚIA: tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) în stadiu avansat, care au făcut tratament anterior cu trei sau mai mulți inhibitori de kinaze, inclusiv cu imatinib

Data depunerii dosarului

26.03.2024

Număr dosar

9921

PUNCTAJ: 70

1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: RIPRETINIBUM
- 1.2. DC: QINLOCK 50 mg comprimate
- 1.3. Cod ATC: L01EX19
- 1.4. Data eliberării APP: 18 noiembrie 2021
- 1.5. Deținătorul de de APP: Deciphera Pharmaceuticals (NETHERLANDS) B.V. , Tarile de Jos
- 1.6. Tip DCI: orfană
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului pentru QINLOCK :

Forma farmaceutică	Comprimate
Concentrație	50 mg
Calea de administrare	orală
Marime ambalaj	Cutie cu 1 flac din PEID x 90 compr.

- 1.8. Prețuri conform adresei de înștiințare emisă de către Ministerului Sănătății nr. 415954/21.03.2024 avizate în baza notei nr. AR 5249/20.03.2024, pentru QINLOCK:

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	100904,33 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	1121,16 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP QINLOCK (1):

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
QINLOCK este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) în stadiu avansat, care au făcut tratament anterior cu trei sau mai mulți inhibitori de kinaze, inclusiv cu imatinib.	Doza recomandată este de 150 mg ripretinib (trei comprimate de 50 mg), administrată o dată pe zi, la aceeași oră în fiecare zi, cu sau fără alimente.	Tratamentul cu QINLOCK trebuie continuat atât timp se observă un beneficiu sau până la apariția unei toxicități inacceptabile



Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Sunt disponibile doar date clinice limitate la pacienții cu insuficiență renală severă [clearance-ul creatininei (Clcr) <30 ml/min]. Nu s-a stabilit o doză recomandată de QINLOCK la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A), moderată (Child-Pugh clasa B) sau severă (Child-Pugh clasa C). Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică severă sunt limitate; prin urmare, la acești pacienți se recomandă monitorizarea strictă a siguranței globale.

Vârstnici

În studiile clinice nu s-au observat diferențe relevante clinic între pacienții vârstnici (cu vârsta > 65 de ani) și cei mai tineri (cu vârsta ≤ 65 și ≥ 18 ani)

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea QINLOCK la copii și adolescență cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date..

2. GENERALITĂȚI CU PRIVIRE LA CU TUMORI STROMALE GASTROINTESTINALE (GIST)

Tumorile țesuturilor moi sau sarcoamele sunt tumori maligne aparute la nivelul țesuturilor moi ale organismului care pot interesa mușchi, straturile de grăsime, vasele de sânge sau țesuturile dintre organe.(2) Sarcoamele implică un grup eterogen de tumori care includ mai mult de 100 de subtipuri histologice diferite. În general, aproximativ 1% din afecțiunile maligne ale adulților sunt reprezentate de sarcoamele țesuturilor moi. (3) Tumorile stromale gastrointestinale (GIST) reprezintă un subtip al sarcoamelor țesuturilor moi (aproximativ 7%10) și sunt cele mai frecvente tumori mezenchimale din tractul gastro-intestinal.(4)

Majoritatea GIST apar ca urmare a existenței mutațiilor genetice ale genei KIT sau PDGFRA (80%), la nivelul celulelor Cajal.(9) Cu toate acestea, apariția acestor mutații genetice nu au o cauză evidentă în majoritatea cazurilor, prin urmare, nu există factori de risc cunoscuți pentru dezvoltarea GIST.(6) În 50% până la 70% din cazuri, GIST apar la nivelul stomacului și în aproximativ 20% până la 30% au originea în intestinul subțire. Localizarile de la nivelul colonului, duodenului sau esofagului sunt foarte rare.(7)

GIST se dezvoltă adesea la o vârstă cuprinsă între 55 și 65 ani, dar pot să apară și la adulții cu vârsta mai mică, respectiv sub 40 de ani sau adolescenți și copii, dar este de menționat faptul că frecvența apariției acestora sunt foarte rare la această populație. Deoarece GIST trec adesea nedetectate în stadiile incipiente de dezvoltare, unii dintre pacienți pot avea deja metastaze la momentul diagnosticului.(8) Aceste metastaze apar în principal în ficat sau peritoneu.(7)

Pacienții adesea nu prezintă simptome de la GIST mai mici (≤2 cm) și, prin urmare, acestea sunt adesea descoperite întâmplător. Tumorile cu dimensiuni mai mari pot determina apariția simptomelor, datorită sângerării sau efectului de masă (compresie internă cauzată de prezența/creșterea tumorii). Astfel pot fi

prezentesenzația de greutate, durerile abdominale, senzație de plenitudine, anemia, diareea și prezența sângerarilor în scaun.(6,9)

Severitatea GIST variază de la pacient la pacient și poate varia de la un tip destul de indolent la un tip agresiv. Având în vedere eterogenitatea GIST, prognosticul variază, de asemenea, foarte mult și poate depinde de următorii factori: dimensiunea tumorii, indicele mitotic, localizare și tratament. În general, pacienții cu GIST au o rată de supraviețuire de cinci ani de 65%. La 85% dintre pacienți, GIST primar poate fi îndepărtat chirurgical, însă în 50% din cazuri pacientul dezvoltă o recurență. Printre GIST cu risc ridicat, timpul mediu până la recurență este de aproximativ doi ani.(10,11)

Algoritmul de tratament al GIST avansat și/sau metastatic, standard de îngrijire (SoC), constă în utilizarea TKI. Conform recomandărilor NCCN, ale ghidurilor ESMO și europene se poate administra ripretinib în al patrulea rând ca standard de îngrijire. Niciun alt agent din linia a patra sau ulterioară nu este recomandat în orientările existente sau aprobat de autoritățile de reglementare. Singura alternativă de tratament posibilă în prezent sunt medicamentele în curs de dezvoltare aflate în studii clinice.(10,11) În plus față de aceste medicamente utilizate pentru a aborda în mod activ boala, pacienții din liniile ulterioare de tratament primesc cei mai buni agenți de îngrijire și de susținere (BSC) plus față de TKI. BSC constă din agenți nespecifici bolii care asigură confortul și calitatea vieții pacientului.

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

Comisia Europeană la data de 8.11.2017, a desemnat ca produsul medicamentos "1-[4-bromo-5-[1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il]-2-fluorofenil]-3-feniluree" pentru indicația: " *Tratamentul tumorilor stromale gastro-intestinale.*" și a fost înregistrată în registrul comunitar al medicamentelor cu nr. EU/3/17/1936.

Conform deciziei de punere în aplicare a comisiei C(2018)3133/16.5.2018 desemnarea produsului medicamentos "1-[4-bromo-5-[1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il]-2-fluorofenil]-3-feniluree" ca produs medicamentos orfan, înregistrată în Registrul comunitar al produselor medicamentoase orfane cu nr. EU/3/17/1936 și deținută de Worldwide Clinical Trials Limited este transferată către Pharma Gateway AB.

Prin decizia de punere în aplicare a comisiei C(2020)4614/03.07.2020 desemnarea produsului medicamentos "1-[4-bromo-5-[1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il]-2-fluorofenil]-3-feniluree" ca produs medicamentos orfan, înregistrată în Registrul comunitar al produselor medicamentoase orfane cu nr. EU/3/17/1936 și deținută de Pharma Gateway AB este transferată către Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V

4. LOCUL QINLOCK ÎN STRATEGIA TERAPEUTICĂ PENTRU TRATAMENTUL

TUMORILOR STROMALE GASTROINTESTINALE (GIST)

Ripretinibul (Qinlock) este un inhibitor cu moleculă mică al receptorului tirozin kinazei KIT și al receptorului α al factorului de creștere derivat din trombocite (PDGFRA). După cicluri succesive de tratament, tumorile stromale gastrointestinale pot prezenta o gamă largă de mutații, ceea ce determină apariția rezistenței la tratament. Ripretinibul are un mecanism dublu de acțiune care îi permite să vizeze un spectru larg de mutații în KIT sau PDGFRA.

Nevoi medicale nesatisfăcute: Prezența tumorilor stromale gastrointestinale, cât și tratamentul acestora, poate afecta negativ calitatea vieții unui pacientului. În multe cazuri, diagnosticul GIST și teama de progresie a tumorii sunt o povară și pot determina apariția afecțiunilor psihice, în plus, intervențiile chirurgicale repetate (pentru îndepărtarea tumorii) pot determina apariția durerilor abdominale, a diareei și intoleranței alimentare. În Germania, a fost realizat un studiu privind calitatea vieții pacienților cu GIST utilizând chestionarul *Organizației Europene pentru Cercetare și Tratamentul Cancerului* HRQoL (EORTC QLQ)-C30. Acest studiu a arătat că pacienții cu GIST au obținut un scor mai mic decât populația germană generală în aproape toate domeniile funcționale, și anume în ceea ce privește rolul, funcționarea emoțională, cognitivă și socială. În plus, scoruri semnificativ mai mari au fost, de asemenea, raportate de pacienții GIST pe majoritatea domeniilor simptomelor, și anume oboseală, greață, insomnie, scăderea poftei de mâncare, constipație, diaree și probleme financiare.(12,13,14)

De asemenea, pacienții tratați cu TKI prezintă adesea efecte secundare, cum ar fi oboseală severă, PPES și stomatită.(12,13,15) Chiar și efectele secundare de gradul 2 pot afecta semnificativ funcționarea zilnică a pacienților. Pacienți care au primit deja două sau mai multe linii de tratament cu un TKI au obținut un scor semnificativ mai mic pe toate domeniile funcționale decât pacienții GIST care au primit mai puțin de două linii de tratament.(14) Într-un cadru avansat, după progresia liniei a treia, până când Qinlock a fost autorizat de EMA, nu existau alte opțiuni pentru pacienții cu GIST.

Eficacitatea și siguranța QINLOCK au fost evaluate într-un studiu randomizat (2:1), dublu-orb, controlat cu placebo (studiul INVICTUS), la pacienți cu GIST nerezecabil, avansat local sau metastazat, care fuseseră tratați anterior sau care aveau intoleranță la cel puțin 3 terapii anterioare împotriva cancerului, și anume tratament cu imatinib, sunitinib și regorafenib. Randomizarea a fost stratificată în funcție de liniile anterioare de tratament (3 comparativ cu ≥ 4) și de statusul de performanță al Grupului Estic de Cooperare în Oncologie (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) (0 comparativ cu 1 sau 2).

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) pe baza evaluării bolii de către grupul de evaluare centrală independentă, în orb (BICR), cu ajutorul criteriilor RECIST

1.1 modificate, în care ganglionii limfatici și leziunile osoase nu erau leziuni țintă și un nou nodul tumoral în creștere progresivă într-o masă tumorală preexistentă trebuie să îndeplinească criteriile specifice, pentru a fi considerat dovadă clară de progresie. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost rata de răspuns obiectiv (RRO) în funcție de BICR, supraviețuirea globală (SG) și starea de sănătate raportată de pacient, funcția fizică (FF) și funcția cu rol (FR).

Participanții au fost randomizați pentru a li se administra QINLOCK 150 mg (n=85) sau placebo (n=44), o dată pe zi, pe cale orală, în cicluri continue de 28 de zile. Tratamentul a continuat până la evoluția bolii sau până la toxicitate inacceptabilă. La momentul progresiei bolii, brațele de tratament individuale au fost decodificate, în conformitate cu evaluarea BICR, și tuturor pacienților din brațul cu administrare de placebo li s-a oferit posibilitatea de trecere la tratamentul QINLOCK.

Caracteristicile demografice au fost vârsta mediană de 60 de ani (29-83 de ani), cu 79 (61,2 %) dintre pacienții cu vârsta cuprinsă între 18-64 de ani, 32 (24,8 %) dintre pacienții cu vârsta cuprinsă între 65 și 74 de ani și 18 (13,9 %) dintre pacienții cu vârsta \geq 75 de ani (nu au fost randomizați pacienții \geq 85 de ani); bărbați (56,6 %); caucazieni (75,2 %); și un statut de performanță ECOG de 0 (41,9 %), 1 (49,6 %) sau 2 (8,5 %). Șaizeci și trei la sută (63 %) dintre pacienți au fost tratați anterior cu 3 terapii și aproximativ 37 % au fost tratați anterior cu 4 sau mai multe terapii. Șaizeci și șase la sută (66 %) dintre pacienții randomizați pentru administrare de placebo au trecut la tratamentul cu QINLOCK în perioada deschisă.

La analiza primară a datelor (data limită de acumulare a datelor 31 mai 2019), QINLOCK a fost comparat cu placebo în studiul INVICTUS. QINLOCK a demonstrat beneficii în toate subgrupele de pacienți evaluate pentru SFP. Valoarea mediană a SFP determinată de BICR (luni) (ÎI 95 %) a fost de 6,3 (4,6, 6,9) pentru QINLOCK, față de 1,0 (0,9, 1,7) pentru placebo, RR (ÎI 95 %) 0,15 (0,09, 0,25) valoarea $p < 0,0001$.

Criteriul secundar de evaluare RRO (%) a fost de 9,4 (4,2, 18) pentru QINLOCK, față de 0 (0, 8) pentru placebo, valoare p de 0,0504 și ne semnificativă statistic. SG mediană (luni) (ÎI 95 %) a fost de 15,1 (12,3, 15,1) pentru QINLOCK, față de 6,6 (4,1, 11,6) pentru placebo, valoare p nominală 0,0004. SG nu a fost evaluată pentru semnificația statistică ca urmare a procedurii de testare secvențială pentru criteriile finale secundare de evaluare ale RRO și SG. (RCP)

Rezumatul profilului de siguranță : În studiul de fază 3, dublu-orb, randomizat (2:1), controlat cu placebo (INVICTUS), 129 de participanți cu diagnostic de GIST în stadiu avansat, care nu au răspuns la cel puțin 3 linii anterioare de tratament aprobate au fost randomizați în grupul de tratament cu QINLOCK (n=85) sau în grupul cu administrare de placebo (n=44) (vezi pct. 5.1). În studiul de fază 1 DCC-2618-01-001 au fost înrolați în total 277 de pacienți cu neoplazii în stadiu avansat și 218 pacienți au fost tratați cu doza recomandată de fază 2 de 150 mg QINLOCK o dată pe zi. Durata mediană a tratamentului pentru QINLOCK în perioada dublu-orb a studiului INVICTUS a fost de 5,49 luni.



La pacienții tratați cu QINLOCK, reacțiile adverse cel mai frecvent observate (≥ 25 %) la populația cumulată din studiile de siguranță ($n = 392$) au fost oboseală (51,0 %), alopecie (50,8 %), greață (39,8 %), mialgie (37,8 %), constipație (37,2 %), diaree (32,7 %), SEPP (29,8 %), scădere în greutate (26,5 %) și vărsături (25,8 %).

Evaluări HTA internaționale – prezentate în scop informativ

HAS (Haute Autorité de Santé)

Comisia de Transparență HAS, la data de 09 martie 2022, ca urmare a evaluării medicamentului cu DC QINLOCK 50 mg Comprimat (DCI RIPRETINIBUM) a considerat că **beneficiul clinic este substanțial**, și a emis un aviz favorabil pentru rambursarea QINLOCK (RIPRETINIBUM) pentru indicația cuprinsă în autorizația de punere pe piață.

Comitetul consideră că medicamentul QINLOCK (ripetinib) oferă o valoare clinică adăugată „moderată” (ASMR III) în tratamentul GIST nerezecabile sau metastatice ca terapie de a patra linie.

NICE (National Institute for Health and Care Excellence)

Conform ghidului de evaluare a tehnologiei TA881 publicat la data de 03 mai 2023, Ripretinibul **nu este recomandat**, în conformitate cu autorizația sa de punere pe piață, în *”tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) în stadiu avansat, care au făcut tratament anterior cu trei sau mai mulți inhibitori de kinaze, inclusiv cu imatinib”*.

SMC (Scottish Medical Consortium)

Scottish Medicines Consortium (SMC) nu are publicat niciun raport de evaluare cu privire la medicamentul RIPRETINIBUM (QINLOCK) pentru indicația: *”tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) în stadiu avansat, care au făcut tratament anterior cu trei sau mai mulți inhibitori de kinaze, inclusiv cu imatinib”*.

IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)

Conform raportului de evaluare G22-02 din 01 aprilie 2022, autoritățile de evaluare germane au concluzionat faptul că Ripretinib este un medicament utilizat pentru tratarea tumorilor stromale gastrointestinale (GIST). Ripretinib este un medicament orfan, adică un medicament aprobat pentru tratamentul unei boli rare. În cazul medicamentelor orfane, beneficiul medical suplimentar este considerat deja dovedit prin autorizare.



G-BA (der Gemeinsame Bundesausschuss)

Pe sit-ul oficial ale autorităților de reglementare germane în domeniul medicamentului, la data de 16 iunie 2022 a publicată decizia cu privire la evaluarea al beneficiilor medicamentului DCI RIPRETINIBUM cu DC QINLOCK, pentru indicația terapeutică: *"Tumori stromale gastrointestinale (GIST), ≥ 3 terapii anterioare"*, conform căruia există un privind un **beneficiu suplimentar major**

5. PRECIZARI DETM

Reprezentantul autorizației de punere pe piață Deciphera Pharmaceuticals (NETHERLANDS) B.V., din România, respectiv Genesis Biopharma Romania SRL., a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DC QINLOCK DCI RIPRETINIBUM 50 mg comprimate, pentru indicația terapeutică: *"tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) în stadiu avansat, care au făcut tratament anterior cu trei sau mai mulți inhibitori de kinaze, inclusiv cu imatinib"*, conform criteriilor de evaluare prevăzute în anexa nr. 1, tabelul nr. 5 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

Menționăm faptul că solicitantul nu a inclus în dosar niciunul dintre următoarele documente:

- a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;
- b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;
- c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;
- d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.

Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE ȘI Marea Britanie- prezentat în scop informativ

Reprezentantul autorizației de punere pe piață Deciphera Pharmaceuticals (NETHERLANDS) B.V., din România, respectiv Genesis Biopharma Romania SRL., a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DC QINLOCK DCI RIPRETINIBUM 50 mg comprimate, pentru indicația de la punctul 1.9, este rambursat în total în 5 state, din Uniunea Europeană și Marea Britanie, după cum urmează: Austria, Italia, Germania, Spania și Franța.

6. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
1. <i>Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată</i>	70
2. <i>Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:</i> <i>a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;</i> <i>b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;</i> <i>c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;</i> <i>d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.</i>	0
TOTAL PUNCTAJ	70

7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul **DCI RIPRETINIBUM** cu **DC QINLOCK 50 mg Comprimate** pentru indicația: *"tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) în stadiu avansat, care au făcut tratament anterior cu trei sau mai mulți inhibitori de kinaze, inclusiv cu imatinib"*, întrunește punctajul de admitere **condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate **SUBLISTA C, Secțiunea C2**.

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul **DCI RIPRETINIBUM** cu **DC QINLOCK 50 mg Comprimate** pentru indicația: *"tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) în stadiu avansat, care au făcut tratament anterior cu trei sau mai mulți inhibitori de kinaze, inclusiv cu imatinib"*,



REFERINTE BIBLIOGRAFICE

1. **European Medicines Agency.** Summary of Product Characteristics QINLOCK 50 mg Comprimate, [Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240111161594/anx_161594_ro.pdf, accesat mai. 2024;
2. **Antoni van Leeuwenhoek.** Sarcoma 2023 [Available from: <https://www.avl.nl/alles-over-kanker/kankersoorten/sarcomen/#oorzaken-en-symptomen>].
3. **Gamboa AC, Gronchi A, Cardona K.** Soft-tissue sarcoma in adults: An update on the current state of histiotype-specific management in an era of personalized medicine. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(3):200-29.
4. **Blay JY, von Mehren M, Blackstein ME.** Perspective on updated treatment guidelines for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Cancer.* 2010;116(22):5126-37.
5. **Cancer.com.** Gastrointestinal Stromal Tumor 2022 [Available from: <https://www.kanker.nl/kankersoorten/gastro-intestinale-stromale-tumor/algemeen/wat-is-een-gastro-intestinale-stromale-tumor-gist>].
6. **Antoni van Leeuwenhoek.** Gastrointestinal stromal tumor (GIST) 2023 [Available from: <https://www.avl.nl/alles-over-kanker/kankersoorten/gastro-intestinale-stromaceltumor-gist/#oorzaken-en-symptomen>].
7. **Wartenberg M, Reichardt P.** Patient book GIST (Gasro Intestinal Stroma Tumor. Global GIST Network; 2007.
8. **Dutch GIST Consortium.** The Dutch GIST Registry - Progress Report. 2020.
9. **Sarcoma Patient Platform.** Symptoms in GIST 2023 [Available from: <https://www.contactgroepgist.nl/symptomen-bij-gist/#>].
10. **Miettinen M, Lasota J.** Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* 2006;23(2):70-83.
11. **National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 1.2023 - Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs).** NCCN Guidelines; 2023.
12. **Integral Cancer Center of the Netherlands.** Epidemiology, treatment and organization of care of high-risk GISTs 2023 [Available from: <https://iknl.nl/kankersoorten/bot-en-wekdelenkanker/registratie/nkr-cijfers-per-subtype-sarcom>].
13. **Kanker.nl, Integral Cancer Center Netherlands.** Figures on GIST in the stomach 2022 [Available from: <https://www.kanker.nl/kankersoorten/gastro-intestinale-stromale-tumor/algemeen/cijfers-over-een-gist-in-de-maag>].
14. **Kanker.nl, Integral Cancer Center Netherlands.** Figures on GIST outside the stomach 2022 [Available from: <https://www.kanker.nl/kankersoorten/gastro-intestinale-stromale-tumor/algemeen/cijfers-over-een-gist-buiten-de-maag>].
15. **ClinicalTrials.gov.** Phase 3 Study of DCC-2618 vs Placebo in Advanced GIST Patients Who Have Been Treated With Prior Anticancer Therapies (INVICTUS) 2023 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03353753>].
16. **European Medicines Agency.** EMA/OD/119/17/10 Nov 2017 - **COMMISSION IMPLEMENTING DECISION** designation of "1-[4-bromo-5-[1-ethyl-7-(methylamino)-2-oxo-1,2-dihydro-1,6-naphthyridin-3-yl]-2-fluorophenyl]-3-phenylurea" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council; accesat iun. 2024;
17. **DECIZIE DE PUNERE ÎN APLICARE A COMISIEI C(2018)3133** din 16.5.2018, privind transferul desemnării "1-[4-bromo-5-[1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il]-2-fluorofenil]-3-feniluree" ca produs medicamentos orfan în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180516141005/dec_141005_ro.pdf; accesat iun. 2024;
18. **DECIZIE DE PUNERE ÎN APLICARE A COMISIEI C(2020)4614** din 03.07.2020, privind transferul desemnării "1-[4-bromo-5-[1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il]-2-fluorofenil]-3-feniluree" ca produs medicamentos orfan în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200703148543/dec_148543_ro.pdf; accesat iun. 2024;
19. **AVIZ HAS QINLOCK 50 mg Comprimate pentru indicația:** "tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) în stadiu avansat, care au făcut tratament anterior cu trei sau mai mulți inhibitori de kinaze, inclusiv cu imatinib", https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/qinlock_090322_summary_ct19556.pdf accesat iun. 2024;
20. **AVIZ NICE QINLOCK 50 mg Comprimate pentru indicația:** "tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) în stadiu avansat, care au făcut tratament anterior cu trei sau mai mulți inhibitori de kinaze, inclusiv cu imatinib", <https://www.nice.org.uk/guidance/ta881> accesat iun. 2024;
21. **AVIZ IQWIG QINLOCK 50 mg Comprimate pentru indicația:** "tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) în stadiu avansat, care au făcut tratament anterior cu trei sau mai mulți inhibitori de kinaze, inclusiv cu imatinib", https://www.iqwig.de/download/g22-02_ripetinib_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf; accesat iun. 2024;
22. **AVIZ G – BA QINLOCK 50 mg Comprimate pentru indicația:** "tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) în stadiu avansat, care au făcut tratament anterior cu trei sau mai mulți inhibitori de kinaze, inclusiv cu imatinib", <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/778/#english>; accesat iun. 2024;
23. **ORDIN Nr. 861/2014** "pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neincluderea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac".

Raport finalizat în data de: 19.07.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu