



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Ayvakyt (avapritinibum) we wskazaniu:

monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi albo przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal stromal tumour, GIST*) z mutacją D842V w genie kodującym receptor alfa płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. *platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA*)

Opracowanie analityczne **oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego**
003/2020

Data ukończenia: 19.02.2021 r.

Wykaz skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>Adverse Event</i>)
AESI	Zdarzenie niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. <i>Adverse Event of Special Interest</i>)
AJCC-NCCN-AFIP	<i>National Comprehensive Cancer Network – Armed Forces Institute of Pathology – American Joint Committee on Cancer</i>
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
BSC	Opieka wspomagająca (ang. <i>Best Supportive Care</i>)
CBR	Wskaźnik korzyści klinicznej (ang. <i>Clinical Benefit Rate</i>)
CEA	Analiza kosztów-efektywności (ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (ang. <i>Complete Response</i>)
CYP	Cytochrom
DALY	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i>)
DCR	Wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>Disease control rate</i>)
DLT	Toksyczność ograniczająca dawkę (<i>Dose Limiting Toxicity</i>)
DOR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>Duration of Response</i>)
ECM	Ustalona praktyka kliniczna (ang. <i>Established Clinical Management</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EKG	Elektrokardiografia
EORTC-QLQ	Europejska Organizacja na rzecz Badań i Leczenia Raka-kwestionariusz jakości życia (ang. <i>European Platform of Cancer Research-Quality of Life Questionnaire</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ERG	Grupa zajmująca się przeglądem dowodów (ang. <i>Evidence Review Group</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EUR	Euro
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
G	Stopień (ang. <i>Grade</i>)
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
GBP	Funt szterling
GCN	Górna granica normy
GEIS	<i>Spanish Group for Sarcoma Research</i>
GIST	Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. <i>Gastrointestinal Stromal Tumour</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HPF	Pola o dużej mocy (ang. <i>High-Power Fields</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)

IPW	Odwrotne ważenie prawdopodobieństwa (ang. <i>Inverse Probability Weighting</i>)
IM	Indeks mitotyczny
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
KE	Komisja Europejska
LY	Lata życia (ang. <i>Life Years</i>)
LYG	Zyskane lata życia (ang. <i>Life Years Gained</i>)
mRECIST	<i>Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
MTD	Maksymalna tolerowana dawka (ang. <i>Maximum Tolerated Dose</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Niedostępne (ang. <i>Not Available</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
ND	Nie dotyczy
NE	Nieoszacowane (ang. <i>Not Estimated</i>)
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
ORR	Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. <i>Overall Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i>)
PD	Progresja choroby (ang. <i>Progressive Disease</i>)
PDGFRA	Receptor alfa płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. <i>Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha</i>)
PFS	Czas przeżycia wolny od progresji (ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PKB	Produkt krajowy brutto
PLN	Polski złoty
PR	Odpowiedź częściowa (ang. <i>Partial Response</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	Długość życia skorygowana o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
QALYG	Zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years Gained</i>)
QTcF	Odstęp QT skorygowany za pomocą wzoru Fridericia
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
REG	Regorafenib
RP2D	Zalecana dawka II fazy (ang. <i>Recommended Phase 2 Dose</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>Serious Adverse Event</i>)
SD	Stabilna choroba (ang. <i>Stable Disease</i>)
SDHB	Dehydrogenaza bursztynianowa [ubichinon] podjednostka żelazowo-siarkowa, mitochondrialna (ang. <i>Succinate Dehydrogenase [ubiquinone] Iron-Sulfur Subunit, Mitochondrial</i>)
SOR	Sorafenib
VEGFR	Naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (ang. <i>Vascular-Endothelial Growth Factor Receptor</i>)
TK	Tomografia komputerowa
TKI	Inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. <i>Tyrosine Kinase Inhibitor</i>)
TNM	Guz/ węzeł/ przerzut (ang. <i>Tumor/ Node/ Metastasis</i>)
UN	Niezaspokojona potrzeba (ang. <i>Unmet Need</i>)
USA	Stany Zjednoczone Ameryki (ang. <i>United States of America</i>)
USD	Dolar amerykański

Spis treści

Wykaz skrótów	2
Spis treści	4
1. Kluczowe informacje/ podsumowanie.....	6
2. Przedmiot analizy.....	11
3. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	12
3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego	12
3.1.1. Informacje ogólne.....	12
3.1.2. Kryteria populacji docelowej.....	14
3.1.3. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	15
3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej	16
3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	20
3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	22
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych wymienionych w Obwieszczeniu MZ.....	22
3.4.2. Dostępność opcji finansowania nieuwzględnionych w Obwieszczeniu.....	22
3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	23
4. Wielkość populacji docelowej.....	24
4.1. Szacowanie wielkości populacji.....	24
4.2. Podsumowanie szacowania populacji	24
5. Jakość dowodów naukowych	25
5.1. Opis badań rejestracyjnych leku	25
5.1.1. Opis komparatora.....	34
5.1.2. Punkty końcowe.....	34
5.1.3. Ocena jakości badania	34
5.1.4. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	35
5.1.5. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	36
5.2. Podsumowanie jakości materiału dowodowego	36
6. Ocena siły interwencji.....	38
6.1. Ocena skuteczności klinicznej	38
6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania	40
6.3. Podsumowanie siły interwencji	41
7. Ocena farmakoekonomiczna	43
7.1. Dane wejściowe do modelu i założenia	43
7.1.1. Analiza kliniczna.....	43
7.1.2. Analiza ekonomiczna.....	44
7.2. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora	45
7.3. Wyniki modelu farmakoekonomicznego	45
7.3.1. Analiza kliniczna.....	45

7.3.2.	Analiza ekonomiczna.....	47
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA	48
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	51
7.6.	Dyskusja analiz farmakoekonomicznych	52
8.	Ocena niepewności wnioskowania	54
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego.....	54
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>).....	54
8.3.	Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego.....	54
8.4.	Niepewności związane z modelowaniem	54
8.5.	Niepewność dodatkowych danych	55
9.	Wnioski	56
9.1.	Jakość materiału dowodowego.....	56
9.2.	Siła interwencji	56
9.3.	Analiza farmakoekonomiczna.....	57
9.4.	Niepewności wnioskowania.....	58
10.	Piśmiennictwo.....	59
11.	Załączniki	61
11.1.	Założenia do określenia populacji docelowej oraz wskaźników oceny efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zdrowotnych.....	61
11.2.	Cennik technologii lekowych.....	63
11.3.	Fragmenty EPAR dla leku Ayvakyt	63
11.4.	Program lekowy GIST	65
11.5.	Strategia wyszukiwania publikacji	68
11.6.	Diagram selekcji analiz farmakoekonomicznych	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.

1. Kluczowe informacje/ podsumowanie

1. CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

- ✓ Ayvakyt (avapritinibum), tabletki powlekane.
- ✓ Kod ATC: L01EX18 – leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej.
- ✓ Produkt leczniczy Ayvakyt ma status leku sierocego.
- ✓ Zalecana dawka początkowa to 300 mg doustnie raz na dobę na czczo. Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.
- ✓ Produkt leczniczy Ayvakyt jest wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi albo przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal stromal tumour*, GIST) z mutacją D842V w genie kodującym receptor alfa płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. *platelet-derived growth factor receptor alpha*, PDGFRA).
- ✓ Kod ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48.
- ✓ Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) to grupa nowotworów mezenchymalnych. Atakują zazwyczaj mięśniową warstwę żołądka lub ściany jelita, powstają w komórkach śródmiąższowych Cajala. Czynnikiem odpowiadającym za proces inicjujący powstanie nowotworu jest mutacja w genach kodujących błonowe receptory KIT lub PDGFRA.
- ✓ Niektóre GIST przebiegają bezobjawowo i są wykrywane przypadkowo podczas badania endoskopowego lub diagnostyki obrazowej. Częściej jednak są związane z niespecyficznymi objawami takimi jak wczesna sytość, wzdęcia, nudności, wymioty, utrata masy ciała i gorączka. U pacjentów z GIST obserwuje się zmęczenie, które ma znaczący wpływ na codzienne funkcjonowanie i może prowadzić do wystąpienia niepokoju i depresji.

2. OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

- ✓ Częstość występowania GIST w Europie jest szacowana na 1–1,5 przypadków na 100 000 rocznie.
- ✓ Choroba ta dotyka równie często kobiet jak i mężczyzn. GIST jest najczęściej diagnozowany w wieku od 50 do 80 lat z medianą między 60. a 65. rokiem życia. U dzieci jest rzadko rozpoznawana, a guz pierwotny zwykle umiejscowiony jest w żołądku.
- ✓ W około 5% przypadków występuje mutacja D842V w PDGFRA powodująca oporność na leczenie imatynibem i innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI).
- ✓ Z powodu oporności na TKI pacjenci z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi zmianami z mutacją PDGFRA D842V mają złe rokowanie. Oczekiwany czas przeżycia wynosi około 13–15 miesięcy. Dla populacji z uogólnionym, zaawansowanym GIST mediana przeżycia całkowitego (OS) jest równa 82 miesiące (pacjenci z mutacjami KIT w eksonie 11. i 9. osiągnęli OS na poziomie 88 miesięcy), prawdopodobieństwo przeżycia 5-letniego wynosi 75%.
- ✓ Według Global Burden of Disease (GBD) waga niesprawności dla nowotworów żołądka z przerzutami (ang. *metastatic phase of stomach cancer*), nowotworów okrężnicy i odbytnicy z przerzutami (ang. *metastatic phase of colon and rectum cancers*), przerzutów do tkanek miękkich i innych mięsaków zewnątrzkościowych (ang. *metastatic phase of soft tissue and other extraosseous sarcomas*) jest równa 0,451. Oznacza to, że jakość życia pacjenta z zaawansowanym GIST może w przybliżeniu wynosić 0,549.
- ✓ Według wytycznych ESMO 2018, NCCN 2021 i PTOK 2019 dla pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym GIST w pierwszej linii leczenia zaleca się terapię imatynibem, po niepowodzeniu leczenia lub braku wrażliwości na tę substancję – sunitynibem, w kolejnej linii leczenia rekomendowany jest regorafenib. Dodatkowo wytyczne NCCN 2021 wskazują na możliwość zastosowania ripretynibu po progresji po wcześniejszych liniach leczenia. Jeżeli wszystkie wcześniejsze terapie okażą się nieskuteczne można rozważyć zastosowanie awaprytynibu, kabozantynibu, dazatynibu (dla pacjentów z mutacją D842V PDGFRA), ewerolimusu w kombinacji z TKI, larotrektylibu lub entrektylibu (dla GIST NTRK), nilotynibu, pazopanibu lub sorafenibu. Wytyczne PTOK 2019 podają, że obecnie w Polsce możliwe jest leczenie chorych po progresji po imatynibie i sunitynibie za pomocą sorafenibu, poza wskazaniami rejestracyjnymi w ramach programu lekowego.
- ✓ Dla pacjentów z mutacją D842V w PDGFRA wytyczne ESMO 2018 i PTOK 2019 zalecają udział w badaniach klinicznych, wytyczne PTOK 2019 wymieniają badanie NAVIGATOR (BLU-285) – badanie rejestracyjne leku Ayvakyt oraz badania nad ripretinibem (badanie DCC-2618) lub

crenolanibem. Wytyczne NCCN 2021 wskazują na możliwość zastosowania terapii awaprytynibem u pacjentów z mutacją D842V w PDGFRA w pierwszej linii leczenia oraz jako leczenie ostatniej szansy dla pacjentów, u których wcześniejsze terapie okazały się nieskuteczne.

- ✓ Produkt leczniczy Ayvakyt nie był wcześniej przedmiotem oceny Agencji. Odnaleziono oceny we wskazaniu GIST obejmowały dwie substancje czynne: regorafenib i sorafenib. W 2015 r. Prezes Agencji i Rada Przejrzystości nie rekomendowali finansowania leku Stivarga (regorafenib) w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)”. Jednak w roku 2020 uznano za zasadne refundowanie tej substancji leczniczej w ramach RDTL we wskazaniach: rak jelita krętego, dwunastnicy i jelita cienkiego. W przypadku sorafenibu wszystkie oceny były pozytywne, dotyczyły one finansowania leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48) – wskazanie pozarejestracyjne.
- ✓ Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. obecnie w Polsce w ramach programu lekowego B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)” refundowane są: imatynib, sunitynib i sorafenib. Brak jest opcji aktywnego leczenia w grupie pacjentów z mutacją D842V w PDGFRA, stanowiącej podstawę problemu decyzyjnego.

3. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

- ✓ Oszacowana przez analityków Agencji wielkość populacji, w oparciu o dane dotyczące rocznej liczby pacjentów ze zdiagnozowanym GIST w Polsce oraz procentowego udziału przypadków z mutacją D842V w PDGFRA w ogólnej liczbie chorych, wyniosła około 12 pacjentów rocznie.
- ✓ Szacowany średni czas terapii pacjenta wynosiłby około 24 miesiące, do leczenia w pierwszym roku kwalifikowałoby się 6 osób, w drugim – 18 pacjentów, natomiast w okresie stabilnym – 24 chorych.

4. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

- ✓ Zidentyfikowano dwa badania opisujące stosowanie produktu leczniczego Ayvakyt. NCT02508532 (NAVIGATOR) było badaniem jednoramiennym, I fazy, podzielonym na dwie części. Głównymi założeniami części pierwszej było określenie maksymalnej tolerowanej dawki (ang. *maximum tolerated dose*, MTD) i zalecanej dawki awaprytynibu w drugiej fazie badania (ang. *recommended Phase 2 dose*, RP2D) oraz określenie wstępnego bezpieczeństwa i tolerancji produktu leczniczego. Mediana obserwacji pacjentów była równa 26 miesięcy. Komparator nie był zastosowany. Do badania byli zakwalifikowani uczestnicy po niepowodzeniu leczenia: sunitynibem, regorafenibem, sorafenibem, dazatynibem i pazopanibem. Kryterium włączenia dotyczyło również uczestników opornych na leczenie imatynibem z mutacją D842V w PDGFRA oraz po progresji choroby po leczeniu imatynibem.
- ✓ Randomizowane badanie III fazy NCT03465722 (VOYAGER) zostało zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa awaprytynibu w porównaniu z regorafenibem u pacjentów poddanych ≥ 3 linii leczenia GIST.
- ✓ W analizowanych badaniach rejestracyjnych oceniono następujące punkty końcowe odnoszące się do:
 - przeżycia – OS w badaniu NCT02508532 (NAVIGATOR) jako dodatkowy punkt końcowy oraz w badaniu NCT03465722 (VOYAGER) jako drugorzędowy punkt końcowy;
 - jakości życia – wyniki kwestionariusza EORTC-QLQ-30 w badaniu NCT03465722 (VOYAGER), w badaniu NCT02508532 (NAVIGATOR) nie badano jakości życia;
 - zastępczych punktów końcowych – PFS, zdefiniowany jako czas od rozpoczęcia leczenia do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w badaniu NCT02508532 (NAVIGATOR) określony jako punkt drugorzędowy, w badaniu NCT03465722 (VOYAGER) jako punkt pierwszorzędowy; ORR, zdefiniowany jako odsetek pacjentów z częściową lub całkowitą odpowiedzią na leczenie na podstawie centralnej weryfikacji radiologicznej według kryteriów mRECIST w wersji 1.1. w obydwu badaniach; DOR, zdefiniowany jako czas od odpowiedzi (pełnej lub częściowej) do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w badaniu NCT02508532 (NAVIGATOR).
- ✓ Zidentyfikowano następujące ograniczenia charakteryzujące badanie NCT02508532 (NAVIGATOR):
 - badanie pierwszej fazy;
 - badanie jednoramienne;

- badanie nierandomizowane;
 - jakość życia pacjenta nie była badana;
 - różnice pod względem wcześniejszych terapii TKI (różne linie leczenia);
 - brak dostępnego protokołu badania, kryteria włączenia i wyłączenia z badania przedstawione w EPAR Ayvakyt były niekompletne.
- ✓ Ograniczenia badania NCT03465722 (VOYAGER):
- mała populacja pacjentów z mutacją D842V w PDGFRA – 13 uczestników;
 - brak dostępności wyników z kwestionariusza EORTC-QLQ-30 badającego jakość życia pacjentów;
 - badanie prowadzone metodą otwartej próby;
 - brak dostępnego protokołu badania, kryteria włączenia i wyłączenia z badania przedstawione w EPAR Ayvakyt były niekompletne.

5. OCENA SIŁY INTERWENCJI

- ✓ Wpływ na przeżycie – zgodnie z danymi z badania NCT02508532 (NAVIGATOR) nie osiągnięto mediany całkowitego przeżycia – OS oszacowano na 88,6% (95% CI: 78,0; 99,1) po 18 miesiącach i 70,6% (95% CI: 55,2; 86,0) po 24 i 36 miesiącach. Wyniki z badania NCT03465722 (VOYAGER) nie są dostępne.
- ✓ Ocena jakości życia – w badaniu NCT02508532 (NAVIGATOR) nie oceniano jakości życia. Z kolei w badaniu NCT03465722 (VOYAGER), za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-30, badano wpływ choroby na jakość życia pacjentów. Wyniki nie są dostępne.
- ✓ Zastępcze punkty końcowe:
 - PFS – w badaniu NCT02508532 (NAVIGATOR) mediana PFS wyniosła 24 mies. (95% CI: 18,4; NE). W przypadku badania NCT03465722 (VOYAGER) była nieoszacowana (95% CI: 9,7; NE).
 - Pozostałe punkty końcowe – w badaniu NCT02508532 (NAVIGATOR) korzyść kliniczna (CBR) została udokumentowana u 97,4% pacjentów. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR), ustalony na podstawie centralnej weryfikacji radiologicznej według kryteriów mRECIST 1.1, zaobserwowano u 94,7%. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wyniósł 22,1 mies. (95% CI: 14,1; NE). W badaniu NCT03465722 (VOYAGER) wśród pacjentów z mutacją D842V, ORR w grupie awaprytynibu wyniosło 42,9% w stosunku do braku odpowiedzi w grupie regorafenibu. Wszystkie odpowiedzi na leczenie były częściowe.
- ✓ Bezpieczeństwo – dane z badania NCT02508532 (NAVIGATOR) wykazały, że >99% pacjentów zgłaszało jakiekolwiek zdarzenia niepożądane, z których 80% było \geq G3 (13% śmiertelnych zdarzeń niepożądanych G5), 65% opisanych przypadków było SAE. Analiza bezpieczeństwa z trzeciej fazy badania NCT03465722 (VOYAGER) jest tożsama z wynikami otrzymanymi w badaniu NCT02508532 (NAVIGATOR). Ogółem 99% pacjentów zgłosiło jakiekolwiek zdarzenia niepożądane, w tym 75% AE \geq G3 (4% AE G5), 41% SAE. Odsetek pacjentów, u których odstawiono lek z powodu działań niepożądanych wyniósł 27% w badaniu NCT02508532 (NAVIGATOR) i 13% w badaniu NCT03465722 (VOYAGER).

6. OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

- ✓ Dane dotyczące kosztów produktu leczniczego Ayvakyt pochodzą z [redacted] i uwzględniają jednakową cenę dla wszystkich dostępnych na rynku dawek leku. W związku z powyższym, do wyliczeń przyjęto cenę za opakowanie, a nie za 1 mg substancji czynnej. Oczekiwany roczny koszt terapii produktem leczniczym Ayvakyt oszacowano na [redacted]. W związku z taką samą ceną opakowań przyjęto różnicę \pm 20% od ceny wyjściowej. Zgodnie z tym założeniem cena minimalna jest równa [redacted], a maksymalna wynosi [redacted].
- ✓ Na podstawie analizy danych z badania rejestracyjnego NCT02508532 (NAVIGATOR), przyjęto model oparty na czasie do progresji (PFS), który jest parametrem odzwierciedlającym korzyści odnoszone przez pacjentów.
- ✓ Oszacowań dokonano dla horyzontu dożywoźnego.
- ✓ Oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN) dotyczą populacji w wieku 64 lat (wartość przyjęta za średnią wieku pacjentów w badaniu rejestracyjnym), dla której przewidywane lata życia wynoszą 19,5. UN oszacowano jako utracone lata życia spowodowane chorobą, które wyniosły 17,98 lat przy braku leczenia (komparator). Przy zastosowaniu terapii Ayvakytem przewidywane lata życia oszacowano na 3,98 (15,17 utraconych lat życia związanych z chorobą), w porównaniu z 1,17 dla

- komparatora. Z wyliczeń własnych Agencji wynika, że dzięki zastosowaniu ocenianej interwencji pacjent zyska ok. 15% przewidywanej dla populacji generalnej długości życia.
- ✓ Inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia oszacowany przez analityków Agencji wyniósł 2,81 LYG w horyzoncie dożywoćnim.
 - ✓ Oczekiwany koszt terapii produktem leczniczym Ayvakyt w horyzoncie dożywoćnim oszacowano na [REDACTED], cena minimalna jest równa [REDACTED], a maksymalna – [REDACTED]. Inkrementalna różnica kosztów pozostała bez zmian z powodu przyjęcia zerowych kosztów komparatora (brak leczenia).
 - ✓ Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER wyniósł: [REDACTED]. Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie [REDACTED]. Ze względu na to, że w analizie klinicznej nie przeprowadzono oszacowań w wariacie optymistycznym i pesymistycznym, ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu oszacowano tylko dla oczekiwanego LYG – [REDACTED].
 - ✓ Według oszacowań NICE inkrementalny współczynnik efektywności kosztów awaprytynibu w stosunku do ustalonej praktyki klinicznej był równy 636 068 PLN/QALY, co przekracza próg opłacalności w wysokości 253 800 PLN. W wyliczeniach NICE skrócono czas efektu leczenia po zaprzestaniu terapii awaprytynibem z 60 miesięcy (założenia firmy farmaceutycznej) do 1 miesiąca. Dodatkowo zmieniono procentowy udział stosowanych terapii w ustalonej praktyce klinicznej dla chorych z mutacją D842V w PDGFRA, w stosunku do założonego przez firmę farmaceutyczną.
 - ✓ Analiza wpływu na budżet w USA zakłada, że łączny koszt leczenia pacjentów z mutacją PDGFRA w eksonie 18. (mutacja D842V) w trzecim roku po wprowadzeniu leku do standardu terapii GIST wyniósłby 183 136 PLN. Założono, że do leczenia kwalifikowałoby się mniej niż 0,1 nowych przypadków na milion rocznie. Z kolei koszt terapii pacjentów podanych leczeniu czwartej linii z zastosowaniem awaprytynibu byłby równy 270 287 PLN. Szacowana populacja wynosiłaby 1,2 pacjentów na milion rocznie.
 - ✓ Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Ayvakyt odnaleziono na stronach internetowych agencji HTA z Wielkiej Brytanii, Francji i Niemczech. Zalecenia przedstawione przez NICE zaznaczają, że awaprytynib nie spełnia kryteriów włączenia do Funduszu Leków na Raka (ang. *Cancer Drugs Fund*), ponieważ nie ma potencjału opłacalności przy oferowanej cenie. Zgodnie z dokumentem opublikowanym przez HAS produkt leczniczy Ayvakyt nie podlega ocenie medyczno-ekonomicznej, ponieważ nie ma wpływu na wydatki ubezpieczenia zdrowotnego. IQWiG potwierdziło dodatkowe korzyści płynące ze stosowania preparatu leczniczego Ayvakyt. G-BA rozpoczęło procedurę opiniowania, po której nastąpi ostateczne podjęcie decyzji.

7. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOŚKOWANIA

- ✓ Do głównych ograniczeń badania NCT02508532 (NAVIGATOR) należał brak użycia komparatora, wczesna faza badania (I faza), brak oceny jakości życia pacjentów stosujących awaprytynib.
- ✓ Z kolei badanie NCT03465722 (VOYAGER) obejmowało małą populację pacjentów z mutacją D842V w PDGFRA (N=13), wyniki z kwestionariusza EORTC-QLQ-30, badającego jakość życia pacjentów, są niedostępne.
- ✓ Dodatkowo brak jest dostępnego protokołu z obu badań, analizując kryteria włączenia i wyłączenia uczestników korzystano z danych udostępnionych w EPAR Ayvakyt.
- ✓ Przy modelowaniu nie uwzględniono spadku jakości życia pacjentów i założono, że jest ona taka sama jak w przypadku populacji generalnej. Przyjęto, że grupa kontrolna nie otrzymuje leczenia, a więc koszt komparatora jest równy 0 PLN, co może mieć wpływ na niedoszacowanie kosztów komparatora. Nie uwzględniano kosztów dodatkowych takich jak np. koszty hospitalizacji, koszty badań molekularnych w kierunku mutacji D842V w PDGFRA lub leczenia działań niepożądanych terapii. Dodatkowo nie przeprowadzono dyskontowania kosztów.
- ✓ Kluczowe niepewności:
 - wpływ na przeżycie;
 - wpływ na jakość życia,
 - koszty badań niezbędnych do kwalifikacji;

-
- [REDACTED]
 - ✓ Znaczenie tych niepewności mogłoby być zmniejszone w przypadku zastosowania stosownych mechanizmów RSS.

2. Przedmiot analizy

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	AYVAKYT, tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabletek powlekanych; AYVAKYT, tabletki powlekane, 200 mg, 30 tabletek powlekanych; AYVAKYT, tabletki powlekane, 300 mg, 30 tabletek powlekanych.
Substancja czynna	Avapritinibum
Oceniane wskazanie	Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi albo przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. <i>gastrointestinal stromal tumour</i> , GIST) z mutacją D842V w genie kodującym receptor alfa płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. <i>platelet-derived growth factor receptor alpha</i> , PDGFRA). Kod ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48 .
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.
Dawkowanie	Zalecana dawka początkowa awaprytyn bu wynosi 300 mg doustnie raz na dobę na czczo .
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania	Awaprytynib to inhibitor kinazy typu 1, który w warunkach in vitro wykazywał aktywność biochemiczną wobec produktów mutacji D842V genu dla PDGFRA oraz D816V dla genu KIT związanych z opornością na imatynib, sunityn b i regorafenib przy połowie maksymalnych stężeń hamujących (inhibitory concentration, IC50) wynoszących odpowiednio 0,24 nM i 0,27 nM oraz silniejsze działanie wobec klinicznie istotnych produktów mutacji w eksonie 11 genu KIT i w eksonie 17 genu KIT niż wobec enzymu kodowanego przez gen KIT typu dzikiego.
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej, kod ATC: L01EX18 .
Status leku sierocego	17.07.2017 r. Decyzja wykonawcza KE z dnia 17.07.2017 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady.
Data dopuszczenia do obrotu	24.09.2020 r. EU/1/20/1473/001; EU/1/20/1473/002; EU/1/20/1473/003.
Podmiot odpowiedzialny	Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Ayvakyt, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 04.11.2020].

3. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1. Informacje ogólne

GIST (kod ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego inaczej GIST (ang. *gastrointestinal stromal tumour*) to grupa nowotworów mezenchymalnych. Atakują zazwyczaj mięśniową warstwę żołądka lub ściany jelita, powstają w komórkach śródmiąższowych Cajala. Czynnikiem odpowiadającym za proces inicjujący powstanie nowotworu jest mutacja w genach kodujących błonowe receptory KIT lub PDGFRA¹.

Mutacja genu PDGFRA występuje w 5–8% przypadków i obejmuje ekson 18. (~5%), 12. (~1%) i 14. (<1%). Podstawienie waliny (V) w pozycji 842 pętli A kwasu asparaginowego (D) – mutacja D842V, nadaje pierwotną oporność na imatynib poprzez zmianę konformacji domeny kinazy, która negatywnie wpływa na wiązanie imatynibu^{2,3}. Tabela 2 przedstawia szczegółową klasyfikację molekularną nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego.

Tabela 2. Klasyfikacja molekularna nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego

Mutacje genu KIT	80–85% przypadków GIST
Ekson 11.	Najczęstsza mutacja w sporadycznym GIST (ok. 60%) z najlepszą odpowiedzią na imatyn b, obserwowana również w GIST rodzinnym
Ekson 9.	Mutacja występująca częściej w GIST wywodzących się z jelita cienkiego i okrężnicy, gorsza odpowiedź na imatynib, chorzy mogą odnieść korzyść z większej dawki imatynibu (800 mg); dobra odpowiedź na sunitynib
Eksony 13. i 17.	Obserwowano odpowiedzi kliniczne na imatynib; bardzo rzadkie mutacje; opisywane w GIST rodzinnym
Mutacje genu PDGFRA	5–8% przypadków GIST
Ekson 12.	Obserwowane odpowiedzi kliniczne na imatynib
Ekson 14.	Opisano jedynie kilka przypadków; wrażliwa na imatyn b
Ekson 18.	Większość przypadków wywodzi się z żołądka lub sieci większej; mutacja D842V jest oporna na imatynib i sunitynib; inne rodzaje mutacji są wrażliwe
Wild-type – brak mutacji KIT lub PDGFRA	12–15% przypadków GIST Zła odpowiedź na imatynib, lepsza na sunitynib; często w GIST pediatrycznym, typowo dla GIST związanych z NF1 lub triadą Carneya (GIST żołądka + chrzestniaki płuc ± paraganglioma); często zaburzenia SDHB, niekiedy związek z NF1, obserwowano (1%) mutacji BRAF

Źródło: P. Rutkowski, A. Szumera-Ciećkiewicz, *Gastrointestinal stromal tumors (GIST)* – 2018, *Oncol Clin Pract.* 2018; 14.

Do głównych objawów choroby należą krwawienia z przewodu pokarmowego, w tym smoliste stolce i krwawe wymioty, niedokrwistość, słabość, ból brzucha i wzdęcia.

Najczęściej GIST umiejscowione są w żołądku (60–70%), w dwunastnicy i jelicie cienkim (20–25%), odbytnicy i odbycie (5%) oraz przetyku i okrężnicy (<5%). Zmiana może się rozwijać do lub poza światło przewodu pokarmowego albo pozostać w warstwie śródściennej. 25% przypadków GIST jest diagnozowanych jako zmiana złośliwa, osiągają one średnicę >20–30cm i mogą naciekać na śledzionę lub trzustkę⁴.

Stopnie zaawansowania GIST z podziałem na lokalizację w żołądku lub jelitach przedstawia Tabela 3.

¹ P. Rutkowski, I. Ługowska, Fijuth J et al. Soft tissue sarcomas in adults. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 181–201.

² P. Rutkowski, A. Szumera-Ciećkiewicz, *Gastrointestinal stromal tumors (GIST)* – 2018, *Oncol Clin Pract.* 2018; 14.

³ V. Indio, et al., Gene Expression Profiling of PDGFRA Mutant GIST Reveals Immune Signatures as a Specific Fingerprint of D842V Exon 18 Mutation, *Front. Immunol.*, 02 June 2020 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00851>.

⁴ P. Rutkowski, A. Szumera-Ciećkiewicz, *Gastrointestinal stromal tumors (GIST)* – 2018, *Oncol Clin Pract.* 2018; 14.

Tabela 3. Klasyfikacja TNM stopni zaawansowania nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

GIST żołądka/ sieci					GIST jelita (+ krezki, przelyku, śródotrzewnowy)					
Stopień	T	N	M	IM	Stopień	T	N	M	IM	
IA	T1 lub T2	N0	M0	Niski	I	T1 lub T2	N0	M0	Niski	
IB	T3	N0	M0	Niski	II	T3	N0	M0	Niski	
II	T1	N0	M0	Wysoki	IIIA	T1	N0	M0	Wysoki	
	T2	N0	M0	Wysoki		IIIB	T4	N0	M0	Niski
	T4	N0	M0	Niski			T2	N0	M0	Wysoki
IIIA	T3	N0	M0	Wysoki	IIIB	T3	N0	M0	Wysoki	
IIIB	T4	N0	M0	Wysoki		T4			Wysoki	
IV	Każde T	N1	M0	Każdy	IV	Każde T	N1	M0	Każdy	
	Każde T	Każde N	M1	Każdy		Każde T	Każde N	M1	Każdy	

T – wielkość guza (T1 – nowotwór o maksymalnej wielkości ≤ 2 cm; T2 – nowotwór o maksymalnej wielkości > 2 i ≤ 5 cm; T3 – nowotwór o maksymalnej wielkości > 5 i ≤ 10 cm; T4 – nowotwór o maksymalnej wielkości > 10 cm); IM – indeks mitotyczny (liczba figur podziału na 50 pól widzenia w dużym powiększeniu – HPF: niski ≤ 5 lub wysoki > 5); N – regionalne węzły chłonne (N0 – nieobecność przerzutów; N1 – obecność przerzutów); M – przerzuty odległe (M0 – nieobecność przerzutów; M1 – obecność przerzutów); TNM (tumor/node/metastasis) – guz/węzeł/przerzut.

Źródło: P. Rutkowski, I. Ługowska, Fijuth J et al. Soft tissue sarcomas in adults. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 181–201.

Ocena złośliwości guza na podstawie pooperacyjnego wyniku histopatologicznego (średnica guza, indeks mitotyczny i poziom ekspresji Ki67) jest trudna. Wynika to z faktu, że nawet jeśli średnica guza jest mała i/lub indeks mitotyczny niski, możliwe są przerzuty pooperacyjne. W odpowiedzi na ten problem wprowadzono zmodyfikowaną klasyfikację Fletchera, która ocenia ryzyko powstania przerzutów (Tabela 4). Wystąpienie nawrotu w 10. roku po leczeniu chirurgicznym jest obliczane na podstawie maksymalnej średnicy i lokalizacji guza, liczby mitoz oraz obecności lub braku pęknięcia torebki guza⁵.

Tabela 4. Zmodyfikowana klasyfikacja Fletchera

Kategoria ryzyka	Wielkość guza [cm]	Indeks mitotyczny/ 50 HPFs	Pierwotna lokalizacja guza
Bardzo niskie ryzyko	$< 2,0$	$\leq 5,0$	Każda
Niskie ryzyko	2,1–5,0	$\leq 5,0$	Każda
Umiarkowane ryzyko	2,1–5,0	$> 5,0$	Żołądek
	$< 5,0$	6,0–10,0	Każda
	5,1–10,0	$\leq 5,0$	Żołądek
Wysokie ryzyko	Każda	Każdy	Pęknięcie guza
	$> 10,0$	Każdy	Każda
	Każda	$> 10,0$	Każda
	$> 5,0$	$> 5,0$	Każda
	2,1–5,0	$> 5,0$	Inna niż żołądek
	5,1–10,0	$\leq 5,0$	Inna niż żołądek

HPFs – pola o dużej mocy (high-power fields).

Źródło: K. Akahoshi et al., Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor, *World J Gastroenterol.* Jul 14, 2018; 24(26): 2806–2817.

Częstość występowania GIST jest szacowana na 1–1,5 przypadków na 100 000 rocznie⁶. Choroba ta dotyka równie często kobiet jak i mężczyzn. U dzieci jest rzadko rozpoznawana, a guz pierwotny zwykle umiejscowiony jest w żołądku⁷.

GIST jest najczęściej diagnozowany w wieku od 50 do 80 lat z medianą między 60. a 65. rokiem życia. Z powodu oporności na TKI pacjenci z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi zmianami z mutacją PDGFRA D842V mają złe rokowanie. Oczekiwany czas przeżycia wynosi około 13–15 miesięcy. Dla populacji z uogólnionym, zaawansowanym GIST mediana przeżycia całkowitego (OS) jest równa 82 miesiące (pacjenci z mutacjami KIT

⁵ K. Akahoshi et al., Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor, *World J Gastroenterol.* Jul 14, 2018; 24(26): 2806–2817.

⁶ Single Technology Appraisal. Avapritinib for treating unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours [ID1626], NICE 2020 <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10523/documents/committee-papers> [dostęp: 28.12.2020].

⁷ P. Rutkowski, A. Szumera-Ciećkiewicz, Gastrointestinal stromal tumors (GIST) – 2018, *Oncol Clin Pract.* 2018; 14.

w eksonie 11. i 9. osiągnęli OS na poziomie 88 miesięcy), prawdopodobieństwo przeżycia 5-letniego wynosi 75%⁸.

3.1.2. Kryteria populacji docelowej

Wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Ayvakyt oraz kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania NCT02508532 (NAVIGATOR) zostały zestawione w poniższej tabeli (Tabela 5). Uwzględniono tylko główne badanie rejestracyjne. Przez brak dostępu do protokołu badania wykorzystano kluczowe kryteria opublikowane w EPAR Ayvakyt.

Tabela 5. Zestawienie wskazań rejestracyjnych i kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów z badania NCT02508532 (NAVIGATOR)

Wskazanie rejestracyjne	Kryterium włączenia	Kryterium wykluczenia
<p>Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi albo przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. <i>gastrointestinal stromal tumour</i>, GIST) z mutacją D842V w genie kodującym receptor alfa płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. <i>platelet-derived growth factor receptor alpha</i>, PDGFRA).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 <p>Część pierwsza badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rozpoznanie nieoperacyjnego GIST lub innego zaawansowanego guza litego potwierdzone histologicznie lub cytologicznie. Pacjenci z nieoperacyjnym GIST po progresji po podaniu imatynibu i co najmniej jednego z następujących: sunitynib, regorafenib, sorafenib, dazatynib, pazopan b lub z mutacją D842V w PDGFRA. Zaawansowany guz lity inny niż GIST z nawrotową lub oporną na leczenie chorobą bez dostępnej skutecznej terapii. <p>Część druga badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa 1: Potwierdzona diagnoza nieoperacyjnego GIST bez mutacji D842V w PDGFRA, po progresji po imatynie i co najmniej jednym z następujących: sunityn b, regorafenib, sorafenib, dazatyn b, pazopanib. Grupa 2: Potwierdzona diagnoza nieoperacyjnego GIST z mutacją D842V w PDGFRA. Mutacja PDGFRA powinna zostać zidentyfikowana na podstawie oceny miejscowej lub centralnej, w archiwalnej próbce tkanki, albo z nowej biopsji guza uzyskanej przed leczeniem awaprytynem. Grupa 3: Potwierdzona diagnoza nieoperacyjnego GIST, progresja i/lub nietolerancja na imatynib. Brak dodatkowej terapii in vitro kinazy tyrozynowej. Brak znanej mutacji D842V w PDGFRA. Stan sprawności (ECOG) 0-2. Grupy 1, 2 i 3: Co najmniej 1 mierzalna zmiana zdefiniowana przez kryterium mRECIST 1.1. Grupy 1 i 2: Próbka guza (tkanka archiwalna lub nowa biopsja guza) została przedłożona do testów w kierunku mutacji. 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjent doświadczył któregokolwiek z poniższych objawów w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki badanej substancji leczniczej: <ul style="list-style-type: none"> Liczba płytek krwi $< 90\ 000/\text{ml}$; Bezwzględna liczba neutrofilów $< 1000/\text{ml}$; Hemoglobina $< 9\ \text{g/dl}$, transfuzja i podanie erytropoetyny były dopuszczalne na co najmniej 2 tygodnie przed zastosowaniem pierwszej dawki badanej substancji leczniczej, w celu osiągnięcia poziomu hemoglobiny o wartości co najmniej $9\ \text{g/dl}$; Aminotransferaza asparaginianowa (AST) lub aminotransferaza alaninowa (ALT) $> 3 \times$ górna granica normy (GGN), jeśli brak przerzutów do wątroby; $> 5 \times$ GGN, jeśli obecne są przerzuty do wątroby; Bilirubina całkowita $> 1,5 \times$ GGN; $> 3 \times$ GGN z bilirubiną bezpośrednią, $> 1,5 \times$ GGN w przypadku choroby Gilberta; Oszacowany (wzór Cockrofta-Gaulta) lub zmierzony klirens kreatyniny $< 40\ \text{ml/min}$. Pacjent otrzymał lek przeciwnowotworowy w czasie krótszym niż 5 biologicznych okresów półtrwania lub 14 dni (w zależności od tego, który z tych okresów był krótszy) przed pierwszą dawką badanej substancji leczniczej. Pacjent otrzymał czynnik wzrostu neutrofilów w ciągu 14 dni od podania pierwszej dawki badanej substancji leczniczej. Pacjent wymagał podania leku będącego silnym inhibitorem lub silnym induktorem cytochromu P450 (CYP) 3A4. Pacjent przeszedł poważny zabieg chirurgiczny (drobne zabiegi chirurgiczne, takie jak założenie cewnika do żyły centralnej, biopsja igłowa guza i założenie zgłębnika, nie zostały uznane za poważne zabiegi chirurgiczne) w ciągu 14 dni od podania pierwszej dawki badanej substancji leczniczej. Odstęp QT skorygowany za pomocą wzoru Fridericia (QTcF) był > 450 milisekund. Pacjent doświadczył udaru naczyniowo-mózgowego lub przemijających napadów niedokrwienia w ciągu 1 roku przed

⁸ Single Technology Appraisal. Avapritin b for treating unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours [ID1626], NICE 2020 <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10523/documents/committee-papers> [dostęp: 28.12.2020].

Wskazanie rejestracyjne	Kryterium włączenia	Kryterium wykluczenia
		<p>podaniem pierwszej dawki badanej substancji leczniczej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjent był zdiagnozowany z nowotworem mózgu lub przerzutami do mózgu. • Pacjent był obarczony ryzykiem krwawienia wewnątrzczaszkowego, takiego jak tętniak mózgu lub krwawienie podtwardówkowe lub podpajęczynówkowe. • Pacjent miał udokumentowane przypadki napadów padaczkowych lub potrzebę stosowania leków przeciwpadaczkowych. • Grupa 3: Pacjenci uznani za KIT typu dzikiego. • Pacjent cierpiał na klinicznie istotną, niekontrolowaną chorobę sercowo-naczyniową, w tym zastoinową niewydolność serca stopnia II, III lub IV według klasyfikacji New York Heart Association, zawał mięśnia sercowego lub niestabilną dusznicę bolesną w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub miał źle kontrolowane nadciśnienie.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Ayvakyt, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information_pl.pdf, danych z Clinical Trials <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02508532> i Assessment report AYVAKYT https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ayvakyt-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 21.12.2020].

Do pierwszej części badania byli kwalifikowani pacjenci z zaawansowanym guzem litym lub nieoperacyjnym GIST. W obu przypadkach musiała nastąpić progresja po wcześniejszym leczeniu. W przypadku GIST nawrót choroby musiał nastąpić po terapii imatynibem i co najmniej jednym z następujących: sunitynib, regorafenib, sorafenib, dazatynib, pazopanib. Dodatkowo włączeni byli pacjenci z mutacją D842V w PDGFRA.

Druga część badania zakładała podział na 3 grupy, we wszystkich przypadkach zdiagnozowany musiał być nieoperacyjny GIST. Pierwszą z nich stanowili uczestnicy bez mutacji D842V w PDGFRA, po nieudanym leczeniu imatynibem i co najmniej jednym z następujących: sunitynib, regorafenib, sorafenib, dazatynib, pazopanib. Kolejna grupa obejmowała pacjentów ze zdiagnozowaną mutacją D842V w PDGFRA. Pacjenci po progresji i/lub nietolerancji na imatynib stanowili trzecią grupę uczestników. Warunkiem włączenia tej grupy chorych był brak dodatkowej terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej (za wyjątkiem imatynibu) oraz brak znanej mutacji D842V w PDGFRA.

Wskazanie rejestracyjne jest tożsame z kryteriami włączenia uczestników do badania. Obszarem dalszej analizy jest grupa pacjentów z mutacją D842V w PDGFRA.

3.1.3. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Ze względu na brak danych dotyczących lat życia skorygowanych niesprawnością (ang. *disability adjusted life-years*, DALY) przedstawiono wagi niesprawności opisujące jednostki chorobowe zbliżone do GIST.

Według Global Burden of Disease (GBD) waga niesprawności dla nowotworów żołądka z przerzutami (ang. *metastatic phase of stomach cancer*), nowotworów okrężnicy i odbytnicy z przerzutami (ang. *metastatic phase of colon and rectum cancers*), przerzutów do tkanek miękkich i innych mięsaków zewnątrzcostnych (ang. *metastatic phase of soft tissue and other extraosseous sarcomas*) jest równa 0,451. Oznacza to, że jakość życia pacjenta z zaawansowanym GIST może wynosić 0,549.

Tabela 6. Wagi niesprawności w poszczególnych jednostkach chorobowych wg GBD 2019 (0 – pełne zdrowie, 1 – zgon)

Jednostka chorobowa	Opis objawów	Waga niesprawności
Nowotwory żołądka z przerzutami	Silny ból, skrajne zmęczenie, utrata masy ciała i duży niepokój.	0,451 (0,307–0,6)
Nowotwory okrężnicy i odbytnicy z przerzutami	Silny ból, skrajne zmęczenie, utrata masy ciała i duży niepokój.	0,451 (0,307–0,6)
Przerzuty do tkanek miękkich i inne mięsaki zewnątrzcostne	Silny ból, skrajne zmęczenie, utrata masy ciała i duży niepokój.	0,451 (0,307–0,6)

3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W dniu 11.12.2020 r. przeprowadzono wolnotekstowe wyszukiwanie w przeglądarce Google wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Zastosowano następujące słowa kluczowe: GIST, sarcoma, guidelines, wytyczne. W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy wytyczne: ESMO 2018, NCCN 2021 i PTOK 2019, ich opis ograniczono wyłącznie do przedstawienia zalecanych opcji terapeutycznych w przedmiotowym wskazaniu.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
ESMO	2018	Europa	https://www.esmo.org/guidelines/sarcoma-and-gist/gastrointestinal-stromal-tumours	<p>Imatinib jest lekiem z wyboru w miejscowo zaawansowanej, nieoperacyjnej chorobie z przerzutami [I, A], a także u chorych uprzednio leczonych imatinibem adiuwantowo, u których nie doszło do nawrotu choroby w trakcie leczenia.</p> <p><i>Imatinib is the standard treatment for locally advanced inoperable and metastatic disease [I, A], as well as for patients previously treated with adjuvant imatinib who did not relapse while receiving it.</i></p> <p>Imatinib jest również lekiem z wyboru u pacjentów z przerzutami, u których wszystkie zmiany zostały usunięte chirurgicznie. Jednakże operacja nie jest zalecana jako metoda pierwszego wyboru w przypadku przerzutów. Standardowa dawka imatinibu to 400 mg dziennie [I, A].</p> <p><i>Imatinib is also the standard treatment for patients with metastatic disease who have had all lesions removed surgically, although surgery is not recommended as a primary approach in the metastatic setting. The standard dose of imatinib is 400 mg daily [I, A].</i></p> <p>Pacjenci z mutacją PDGFRA D842V są na ogół niewrażliwi na imatinib i inne TKI, a zatem są kandydatami do badań klinicznych nad nowymi środkami ukierunkowanymi na tę mutację.</p> <p><i>Patients with a PDGFRA D842V mutation are generally insensitive to imatinib and other TKIs and are, therefore, candidates for clinical studies on new agents targeting this mutation.</i></p> <p>W przypadku potwierdzonej progresji lub rzadkiej nietolerancji na imatinib (po próbach opanowania skutków ubocznych przez lekarza, redukcji dawki i ewentualnie ocenie stężenia w osoczu), leczeniem drugiej linii jest inny TKI – sunitynib [I, A].</p> <p><i>In the case of confirmed progression or rare intolerance on imatinib (after attempts to manage side effects through expert advice, exploiting dose reductions and possibly plasma level assessment), standard second-line treatment is another TKI, sunitinib [I, A].</i></p> <p>Po potwierdzonej progresji po leczeniu sunitynibem, prospektywne badanie z randomizacją, kontrolowane placebo, dowiodło, że regorafen b w dawce 160 mg dziennie, stosowany przez 3 z 4 tygodni może znacząco wydłużyć PFS. Terapia ta w miarę jak staje się rutynowo dostępna, jest zatem standardową terapią trzeciego rzutu dla pacjentów z progresją lub brakiem odpowiedzi na imatinib i sunitynib [I, A].</p> <p><i>After confirmed progression on sunitinib, a prospective placebo-controlled randomised trial proved that regorafenib, at the dose of 160 mg daily for 3 out of every 4 weeks, can significantly prolong PFS. This therapy, as it becomes routinely available, is therefore standard third-line therapy for patients progressing on or failing to respond to imatinib and sunitinib [I,A].</i></p>

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
				<p>Rysunek 1. Leczenie nieoperacyjnego lub przerzutowego GIST</p>
				<p>^a Operację przy ograniczonej progresji można rozważyć ^b w przypadku wcześniejszego leczenia imatynibem w dawce 400 mg. BSC – opieka wspomagająca (best supportive care); PD – progresja choroby (progressive disease); PR – odpowiedź częściowa (partial response); SD – stabilna choroba (stable disease); TKI – inhibitor kinazy tyrozynowej (tyrosine kinase inhibitor).</p>
				<p>Poziomy dowodów</p>
				<p>I. Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędów systematycznych) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją bez istotnej, nieakceptowalnej heterogeniczności</p>
				<p>II. Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</p>
				<p>III. Prospektywne badania kohortowe</p>
				<p>IV. Retrospektywne badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne</p>
				<p>V. Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</p>
				<p>Stopnie rekomendacji</p>
				<p>A. Mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane</p>
				<p>B. Mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane</p>
				<p>C. Niedostateczne dowody na skuteczność lub korzyści, które nie przeważają nad ryzykiem ani wadami (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), nieobowiązkowe</p>
				<p>D. Umiarkowane dowody wskazujące na skuteczność lub niekorzystne skutki, generalnie niezalecane</p>
				<p>E. Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnym rezultatom, nigdy nie zalecane</p>

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje										
NCCN	2021	USA	https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx	<p>Tabela 8. Schemat leczenia pacjentów z nieoperacyjnym GIST</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>First-line therapy</th> <th>Second-line therapy (progressive disease after imatinib)</th> <th>Third-line therapy (progressive disease after imatinib and sunitinib)</th> <th>Fourth-line therapy (progressive disease after imatinib, sunitinib, and regorafenib)</th> <th>Additional options after failure on approved therapies^{d,e}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> Preferred Regimens • Imatinib^{b,1,2} (category 1) • Avapritinib^{b,3} (for GIST with PDGFRA exon 18 mutations, including the PDGFRA D842V mutation) </td> <td> Preferred Regimen • Sunitinib^{b,4} (category 1) </td> <td> Preferred Regimen • Regorafenib^{b,5} (category 1) </td> <td> Preferred Regimen • Ripretinib^{b,6} (category 1) </td> <td> Useful in Certain Circumstances • Avapritinib^{b,c,3} • Cabozantinib⁷ • Dasatinib⁸ (for patients with PDGFRA D842V mutation) • Everolimus + TKI^{c,3} • Larotrectinib¹⁰ or entrectinib¹¹ (for NTRK gene-fusion GISTs) • Nilotinib^{12,13} • Pazopanib¹⁴ • Sorafenib¹⁵⁻¹⁷ </td> </tr> </tbody> </table> <p>b – zatwierdzony przez FDA, TKI do leczenia GIST; c – TKI mogą być rozważone do użycia w kombinacji z ewerolimusem, uwzględniając imatinib, sunitinib lub regorafenib; d – leczenie opierające się na identyfikacji czynników molekularnych; e – leki są uporządkowane alfabetycznie a nie pod względem preferencji stosowania.</p> <p>Imatinib (kategoria 1) stanowi podstawowe leczenie pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym GIST.</p> <p><i>Imatinib (category 1) is the primary treatment for patients with advanced, unresectable, or metastatic GIST.</i></p> <p>Zwiększenie dawki imatinibu do 800 mg na dobę (400 mg dwa razy na dobę) w zależności od tolerancji lub zmiana na sunitinib (kategoria 1) są uwzględnione jako opcje dla pacjentów z postępującą chorobą (ograniczona lub rozległa choroba ogólnoustrojowa u pacjentów z dobrą sprawnością) leczonych standardową dawką imatinibu.</p> <p><i>Dose escalation of imatinib up to 800 mg daily (given 400 mg twice daily) as tolerated or switch to sunitinib (category 1) are included as options for patients with progressive disease (limited disease or widespread systemic disease in patients with good performance status) on standard-dose imatinib.</i></p> <p>W przypadku pacjentów z ograniczoną progresją choroby otrzymujących imatinib w standardowej dawce, leczenie drugiego rzutu sunitynibem należy rozpocząć tylko wtedy, gdy choroba nie jest już kontrolowana przez imatinib; uzasadnione jest rozważenie innych interwencji terapeutycznych w przypadku postępujących zmian chorobowych.</p> <p><i>For patients with limited progressive disease on standard-dose imatinib, second-line therapy with sunitinib should be initiated only if the majority of disease is no longer controlled by imatinib; consideration of other therapeutic interventions for progressive lesion(s) is warranted.</i></p> <p>Regorafenib (kategoria 1) jest zalecany u pacjentów z progresją choroby podczas leczenia imatinibem i sunitynibem.</p> <p><i>Regorafenib (category 1) is recommended for patients with disease progression on imatinib and sunitinib.</i></p> <p>Opierając się na ograniczonych danych, wytyczne uwzględniły również sorafenib, dasatinib, nilotinib, pazopanib i ewerolimus wraz z TKI jako dodatkowe opcje dla pacjentów, którzy nie zyskują już korzyści klinicznych ze stosowania imatinibu, sunitynibu lub regorafenbu, chociaż wiele danych dotyczących potencjalnych korzyści z tych środków zostało zebranych w erze przed regorafenibem.</p> <p><i>Based on limited data, the guidelines have also included sorafenib, dasatinib, nilotinib, pazopanib, and everolimus plus TKI as additional options for patients who are no longer receiving clinical benefit from imatinib, sunitinib, or regorafenib, although much of the data regarding the potential benefit of these agents were collected in the pre-regorafenib era.</i></p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych Kategoria 1 – wysoka jakość dowodów naukowych, jednomyślne pozytywne stanowisko panelu ekspertów NCCN; Kategoria 2A – niższa jakość dowodów naukowych, jednomyślne pozytywne stanowisko panelu ekspertów NCCN; Kategoria 2B – niższa jakość dowodów naukowych, konsensus panelu ekspertów NCCN; Kategoria 3 – niezależnie od poziomu dowodów, brak jednomyślnego stanowiska panelu ekspertów NCCN.</p>	First-line therapy	Second-line therapy (progressive disease after imatinib)	Third-line therapy (progressive disease after imatinib and sunitinib)	Fourth-line therapy (progressive disease after imatinib, sunitinib, and regorafenib)	Additional options after failure on approved therapies ^{d,e}	Preferred Regimens • Imatinib ^{b,1,2} (category 1) • Avapritinib ^{b,3} (for GIST with PDGFRA exon 18 mutations, including the PDGFRA D842V mutation)	Preferred Regimen • Sunitinib ^{b,4} (category 1)	Preferred Regimen • Regorafenib ^{b,5} (category 1)	Preferred Regimen • Ripretinib ^{b,6} (category 1)	Useful in Certain Circumstances • Avapritinib ^{b,c,3} • Cabozantinib ⁷ • Dasatinib ⁸ (for patients with PDGFRA D842V mutation) • Everolimus + TKI ^{c,3} • Larotrectinib ¹⁰ or entrectinib ¹¹ (for NTRK gene-fusion GISTs) • Nilotinib ^{12,13} • Pazopanib ¹⁴ • Sorafenib ¹⁵⁻¹⁷
First-line therapy	Second-line therapy (progressive disease after imatinib)	Third-line therapy (progressive disease after imatinib and sunitinib)	Fourth-line therapy (progressive disease after imatinib, sunitinib, and regorafenib)	Additional options after failure on approved therapies ^{d,e}										
Preferred Regimens • Imatinib ^{b,1,2} (category 1) • Avapritinib ^{b,3} (for GIST with PDGFRA exon 18 mutations, including the PDGFRA D842V mutation)	Preferred Regimen • Sunitinib ^{b,4} (category 1)	Preferred Regimen • Regorafenib ^{b,5} (category 1)	Preferred Regimen • Ripretinib ^{b,6} (category 1)	Useful in Certain Circumstances • Avapritinib ^{b,c,3} • Cabozantinib ⁷ • Dasatinib ⁸ (for patients with PDGFRA D842V mutation) • Everolimus + TKI ^{c,3} • Larotrectinib ¹⁰ or entrectinib ¹¹ (for NTRK gene-fusion GISTs) • Nilotinib ^{12,13} • Pazopanib ¹⁴ • Sorafenib ¹⁵⁻¹⁷										

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
PTOK	2019	Polska	http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_11_Miesaki_tkanek_miekkich_20190214.pdf	<p>Obecnie standardem leczenia chorych ze zmianami niemożliwymi do wycięcia, nawrotowymi lub przerzutami jest imatynib [I, A].</p> <p>W przypadkach progresji po zwiększeniu dawki imatynibu do maksymalnej, czyli 800 mg [II, A], należy zastosować inhibitory kinaz tyrozynowych II linii. Zastosowanie innych inhibitorów, działających na inne punkty uchwytu w szlaku metabolicznym niż mutacja związana z eksonem 11 KIT, może pomóc przezwyciężyć oporność na leczenie imatynibem. Obecnie jedynym zarejestrowanym lekiem II linii, w przypadku oporności na imatynib lub jego nietolerancji, jest sunitynib, który jest tyrozynowym inhibitorem wielokinazowym o działaniu na kinazy tyrozynowe receptora KIT, PDGFR, naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR, vascular-endothelial growth factor receptor) i FLT3. Dostępne dane wskazują na możliwość uzyskania długotrwałych odpowiedzi u około 40% chorych na GIST opornych na imatynib, zwłaszcza w przypadku obecności pierwotnej mutacji w eksonie 9. lub nieobecności mutacji w genie KIT (np. GIST u dzieci). Mediana czasu do progresji chorych na GIST leczonych sunitynibem wynosi 6–8 miesięcy [I, A].</p> <p>W prospektywnym badaniu klinicznym z losowym doбором chorych i kontrolowanym placebo wykazano wydłużenie przeżyć wolnych od progresji przy leczeniu regorafenibem u chorych na GIST opornych na imatynib i sunitynib i obecnie lek ten stanowi zarejestrowaną opcję w ramach III linii postępowania [I, A].</p> <p>W Polsce obecnie możliwe jest leczenie chorych po progresji na imatynibie i sunitynibie za pomocą sorafenibu poza wskazaniami rejestracyjnymi w ramach programu lekowego na podstawie pozytywnych wyników badania II fazy oraz badań kohortowych [II, A].</p> <p>W przypadku dalszej progresji zaleca się możliwość włączenia chorego do badań klinicznych z nowymi lekami (np. BLU-285, DCC-2618, crenolanib), które w badaniach I fazy wykazały obiecującą aktywność również w przypadku występowania mutacji PDGFRA D842V.</p>

Rysunek 2. Schemat postępowania u chorych na GIST zgodnie z wytycznymi PTOK 2019

Źródło: Opracowanie własne na podstawie wytycznych klinicznych.

PODSUMOWANIE:

Interwencja: Wytyczne NCCN 2021 wskazują na możliwość terapii awaprytynibem u pacjentów z mutacją D842V w PDGFRA w pierwszej linii leczenia oraz jako leczenie ostatniej szansy dla pacjentów, u których wcześniejsze terapie okazały się nieskuteczne.

Jako opcję po niepowodzeniu leczenia wytyczne PTOK 2019 wskazują możliwość udziału w badaniach klinicznych, jednym z wymienionych jest badanie NAVIGATOR (BLU-285) – badanie rejestracyjne leku Ayvakty.

Komparator: Według wytycznych ESMO 2018 dla pacjentów z GIST zalecana jest terapia:

- w pierwszej linii leczenia – imatynibem;
- po niepowodzeniu leczenia lub braku wrażliwości na tę substancję – sunitynibem;
- w kolejnej linii leczenia – regorafenibem.

Dla przypadków GIST z mutacją D842V w PDGFRA, które są odporne na leczenie imatynibem i innymi TKI rekomenduje się udział w badaniach klinicznych nad nowymi lekami.

Dla nieresekcyjnego GIST jako pierwszą linię leczenia NCCN 2021 rekomenduje:

- imatynib (kategoria 1), natomiast dla pacjentów ze stwierdzoną mutacją D842V w PDGFRA zalecany jest awaprytynib (kategoria 2A);
- drugą linię terapii stanowi sunitynib (kategoria 1);
- trzecia linia obejmuje terapię regorafenibem (kategoria 1);
- po progresji po wcześniejszych liniach leczenia jako czwartą – ripretynib;
- jeżeli wszystkie wcześniejsze terapie okażą się nieskuteczne można rozważyć zastosowanie awaprytynibu, kabozantynibu, dazatynibu (dla pacjentów z mutacją D842V PDGFRA), ewerolimusu w kombinacji z TKI, larotrektyribu lub entrektyribu (dal GIST NTRK), nilotynibu, pazopanibu lub sorafenibu.

Zgodnie z wytycznymi PTOK 2019 schemat leczenia pacjentów z GIST powinien być następujący:

- pierwsza linia leczenia – imatynib;
- przy oporności na leczenie imatynibem – sunitynib;
- trzecia linia leczenia – regorafenib.

Wytyczne te podają, że obecnie w Polsce możliwe jest leczenie chorych po progresji po imatynie i sunitynie za pomocą sorafenibu, poza wskazaniami rejestracyjnymi w ramach programu lekowego. Zalecają udział w badaniach klinicznych dla pacjentów, dla których wcześniejsze linie leczenia okazały się nieskuteczne, wymieniają badania nad awaprytynibem (BLU-285), ripretinibem (badanie DCC-2618) lub crenolanibem.

3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

W wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT dotyczących omawianego wskazania zidentyfikowano następujące rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości.

Produkt leczniczy Ayvakyt nie był wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT.

Tabela 9. Rekomendacje Agencji dotyczące rozpatrywanego wskazania

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Regorafenib				
216/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 256/2020 z dnia 5 października 2020 r.	GIST jelita cienkiego (jelito czcze) (ICD-10 C17)	https://bipold.ao tm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/216/ORP/U_40_329_05102020_o_256_Stivarga_regorafenib_RDTL.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafenib), tabletki powlekane à 40 mg, we wskazaniu: GIST jelita cienkiego (jelito czcze) (ICD-10 C17).
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 126/2020 z dnia 9 października 2020 r.	GIST jelita cienkiego (jelito czcze) (ICD-10 C17)	https://bipold.ao tm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/216/REK/RdTL_126_2020_Stivarga_zaczernienia_BIP.pdf	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Stivarga (regorafenib), tabletki powlekane à 40 mg, we wskazaniu: GIST jelita cienkiego (jelito czcze) (ICD-10 C17), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
119/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 145/2020 z dnia 15 czerwca 2020 r.	GIST dwunastnicy (ICD10: C17)	http://bipold.ao tm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/119/ORP/U_24_181_200615_o_145_Stivarga_regorafenib_RDTL.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafen b), tabletki à 40 mg, we wskazaniu: GIST dwunastnicy (ICD10: C17) po niepowodzeniu terapii imatynibem, sunitynibem i sorafenibem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL).
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	GIST dwunastnicy (ICD-10 C17)	http://bipold.ao tm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/119	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	nr 68/2020 z dnia 18 czerwca 2020 r.		9/REK/Rdtl 68 2020 Stivarg a.pdf	(Dz. U. z 2019 poz. 784, z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Stivarga (regorafen b), we wskazaniu: GIST dwunastnicy (ICD-10 C17), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
299/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 3/2020 z dnia 7 stycznia 2020 r.	GIST jelita krętego (ICD-10: C48)	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/29_9/ORP/u_1_3_200107_o_3_stivarga_regorafenib_rdtl_zacz.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafenib), tabletki powlekane a 40 mg, opakowanie po 84 tabletki, we wskazaniu: GIST jelita krętego (ICD-10: C48).
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 2/2020 z dnia 9 stycznia 2020 r.	GIST jelita krętego (ICD-10: C48)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/29_9/REK/Rdtl_2_2020_Stivarga_czarna.pdf	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784, z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Stivarga (regorafen b), we wskazaniu: GIST jelita krętego (ICD-10: C48), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
004/2015	Opinia Rady Przejrzystości nr 28/2015 z dnia 23 marca 2015 roku	Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego o GIST (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/00_4/SRP/U_9_1_02_150323_stanowisko_28_Stivarga_regorafenib_w_ref.pdf	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Stivarga, (regorafen b), tabl. powł., 40 mg, 84 tabl., kod EAN 5908229302026, w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego GIST (ICD-10:C15, C16, C17, C18, C20, C48)”. Analiza kosztów-użyteczności przedstawiona przez wnioskodawcę wykazała, że terapia regorafenibem jest bardziej skuteczna, lecz również droższa od najlepszego leczenia wspomagającego. Terapia regorafenibem we wszystkich wariantach nie jest opłacalna. Natomiast oszacowane ceny progowe są niższe od wnioskowanej ceny produktu leczniczego. Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanego leku spowoduje wzrost kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego niezależnie od przyjętego wariantu.
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 19/2015 z dnia 23 marca 2015 r.	Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/00_4/REK/RP_19_2015_Stivarga_a.pdf	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Stivarga, regorafenib, tabl. powł., 40 mg, 84 tabl., w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)”. Objęcie refundacją regorafenibu, który jest droższy od sorafenibu, w ramach istniejącego programu „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)” bez jednoczesnej zmiany wielkości nakładów finansowych przeznaczonych na ten program może spowodować ograniczenie dostępności do świadczeń dla wszystkich pacjentów, którzy spełniają kryteria włączenia. Wyniki analizy ekonomicznej wykazały, że inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów przewyższa przyjęty próg opłacalności, a zaproponowany mechanizm podziału ryzyka nie wpływa na zmianę wnioskowania.
Sorafenib				
106/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 106/2019 z dnia 15 kwietnia 2019 r.	Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego o (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/u_15_135_190415_o_106_sorafenibum_off_lab_el_cykl.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadną dalszą refundację leków zawierających substancji czynnej sorafenibum we wskazaniach pozarejestacyjnych: leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48).
93/2016	Opinia Rady Przejrzystości nr 138/2016 z dnia 16 maja 2016 r.	Leczenie nowotworów podścieliska przewodu	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/09	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Nexavar (sorafenibum), tabl. powł., 200 mg, 112 szt., kod EAN 5909990588169, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)	3/ORP/U_15_178_2016051_6_opinia_138_Nexavar_off_line_abel.pdf	w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)".

PODSUMOWANIE:

Przedmiotem oceny AOTMiT były dwie substancje czynne: regorafenib i sorafenib. W 2015 r. Prezes Agencji i Rada Przejrzystości nie rekomendowali finansowania leku Stivarga (regorafenib) w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)”. Jednak w roku 2020 uznano za zasadne refundowanie tej substancji leczniczej w ramach RDTL we wskazaniach: rak jelita krętego, dwunastnicy i jelita cienkiego. W przypadku sorafenibu wszystkie oceny były pozytywne, dotyczyły one finansowania leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48) – wskazanie pozarejestacyjne.

3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych wymienionych w Obwieszczeniu MZ

Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. obecnie w Polsce w ramach programu lekowego B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)” refundowane są:

- Imatynib stosowany jest w leczeniu adiuwantowym chorych z wysokim ryzykiem nawrotu $\geq 50\%$ wg klasyfikacji AJCC-NCCN-AFIP po zabiegu radykalnego usunięcia guza GIST żołądka, dwunastnicy, jelita cienkiego i odbytnicy z KIT – CD117 dodatnim wynikiem oraz leczeniu paliatywnym u chorych z rozszanym lub nieoperacyjnym nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego. Może być on stosowany u dzieci o powierzchni ciała mniejszej od 1 m² oraz u osób dorosłych. Do leczenia nie są kwalifikowani pacjenci z mutacją PDGFR- α D842V.
- Kolejną linię leczenia stanowi sunitynib, który jest wskazany przy braku możliwości resekcji zmian lub obecności przerzutów. Progresja w czasie leczenia imatynibem (oporność) lub nietolerancja imatynibu (3-4 stopień toksyczności) musi być udokumentowana i stanowi wskazanie do rozpoczęcia terapii sunitynibem. Lek może być stosowany u dzieci od 6. roku życia (u dzieci poniżej 6. roku życia stosuje się dawkowanie indywidualne) oraz dorosłych.
- Kryterium kwalifikacji do terapii sorafenibem stanowi udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem imatynibu (progresja w czasie leczenia imatynibem) oraz udokumentowana progresja w czasie leczenia sunitynibem (oporność) lub nietolerancja sunitynibu. Sorafenib jest wskazany do stosowania u osób powyżej 18. roku życia.

3.4.2. Dostępność opcji finansowania nieuwzględnionych w Obwieszczeniu

W Polsce nier refundowany jest lek regorafenib, który według wytycznych ESMO 2018 i NCCN 2021 może stanowić trzecią linię leczenia GIST. Wytyczne PTOK 2019 również rekomendują zastosowanie tej substancji w leczeniu pacjentów opornych na imatynib i sunitynib.

PODSUMOWANIE:

Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce:

Brak opcji aktywnego leczenia w grupie pacjentów stanowiącej podstawę problemu decyzyjnego. Rekomendowane w wytycznych opcje terapeutyczne, refundowane w programie lekowym B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)” nie obejmują pacjentów z mutacją D842V w PDGFRA.

3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Wpływ choroby na przeżycie pacjenta:

Oczekiwany czas przeżycia dla pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi zmianami z mutacją PDGFRA D842V wynosi około 13–15 miesięcy. Dla porównania dla populacji z uogólnionym, zaawansowanym GIST mediana przeżycia całkowitego (OS) jest równa 82 miesiące (pacjenci z mutacjami KIT w eksonie 11. i 9. osiągnęli OS na poziomie 88 miesięcy), prawdopodobieństwo przeżycia 5-letniego wynosi 75%.

Wpływ choroby na jakość życia pacjenta:

Niektóre GIST przebiegają bezobjawowo i są wykrywane przypadkowo podczas badania endoskopowego lub diagnostyki obrazowej. Częściej jednak są związane z niespecyficznymi objawami takimi jak wczesna sytość, wzdęcia, nudności, wymioty, utrata masy ciała i gorączka. U pacjentów z GIST obserwuje się zmęczenie, które ma znaczący wpływ na codzienne funkcjonowanie i może prowadzić do wystąpienia niepokoju i depresji⁹.

25% przypadków GIST jest diagnozowanych jako zmiana złośliwa. Wykorzystując dane z *Global Burden of Disease* (GBD) zaawansowanym GIST można przypisać wagę niesprawności charakteryzującą nowotwory żołądka z przerzutami (ang. *metastatic phase of stomach cancer*), nowotwory okrężnicy i odbytnicy z przerzutami (ang. *metastatic phase of colon and rectum cancers*) oraz przerzuty do tkanek miękkich i inne mięsaki zewnątrzkości (ang. *metastatic phase of soft tissue and other extraosseous sarcomas*), która jest równa 0,451. Oznacza to, że jakość życia pacjenta może wynosić 0,549.

Rekomendacje w rozpatrywanym wskazaniu:

Wytyczne ESMO 2018 i PTOK 2019 zalecają udział w badaniach klinicznych, wytyczne PTOK 2019 wymieniają badanie NAVIGATOR (BLU-285) – badanie rejestracyjne leku Ayvakyt oraz badania nad ripretinibem (badanie DCC-2618) lub crenolanibem. Wytyczne NCCN 2021 wskazują na możliwość zastosowania terapii awaprytynibem u pacjentów z mutacją D842V w PDGFRA w pierwszej linii leczenia oraz jako leczenie ostatniej szansy dla pacjentów, u których wcześniejsze terapie okazały się nieskuteczne.

Dostępne opcje terapeutyczne w Polsce:

Brak opcji aktywnego leczenia w grupie pacjentów stanowiącej podstawę problemu decyzyjnego.

⁹ Assessment report AYVAKYT https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ayvakyt-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 21.12.2020].

4. Wielkość populacji docelowej

4.1. Szacowanie wielkości populacji

Według szacunkowych danych z rejestru GIST w Polsce roczna zapadalność wynosi około 200–300 osób¹⁰. 5% przypadków jest diagnozowanych z mutacją D842V w PDGFRA, oznacza to, że może ona wystąpić u około 12 pacjentów rocznie¹¹.

Za szacowany średni czas terapii pacjenta przyjęto medianę PFS z badania NCT02508532 (NAVIGATOR), która jest równa 24 miesiącom.

Szacowana populacja zgodnie z wyliczeniami własnymi Agencji wynosi:

- liczba osób kwalifikujących się do leczenia rocznie: 12;
- szacowana populacja w pierwszym roku: 6;
- szacowana populacja w drugim roku: 18;
- liczba osób leczonych rocznie w okresie stabilnym: 24.

4.2. Podsumowanie szacowania populacji

Oszacowana przez analityków Agencji liczba populacji wynosi około 12 pacjentów rocznie, jest ona jednak wyliczona na podstawie częstości zapadalności na GIST w Polsce i procentowego udziału przypadków z mutacją D842V w PDGFRA w ogólnej liczbie chorych. Dane z rejestru GIST nie wyodrębniają grupy pacjentów z tą mutacją.

W ramach szacowania populacji docelowej nie przeprowadzono estymacji udziału poszczególnych leków w rynku.

¹⁰ Stivarga (regorafenib) we wskazaniu GIST jelita cienkiego (jelito czcze) (ICD-10 C17) https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/216/RPT/OT.422.113.2020_Stivarga.pdf [dostęp: 28.12.2020].

¹¹ P. Rutkowski, A. Szumera-Ciećkiewicz, Gastrointestinal stromal tumors (GIST) – 2018, *Oncol Clin Pract.* 2018; 14.

5. Jakość dowodów naukowych

5.1. Opis badań rejestracyjnych leku

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka badań rejestracyjnych

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/ wyłączenia	Liczebność	Interwencja	Długość obserwacji
NAVIGATOR	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02508532	Blueprint Medicines	Badanie I fazy	<ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe (prowadzone również w Polsce); jednoramienne; nierandomizowane; metodą otwartej próby. 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR, zdefiniowany jako odsetek pacjentów z częściową lub całkowitą odpowiedzią na podstawie centralnej weryfikacji radiologicznej według kryteriów mRECIST w wersji 1.1. <p>Drugorzędowe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> DOR, zdefiniowany jako czas od odpowiedzi (pełnej lub częściowej) do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; PFS, zdefiniowany jako czas od rozpoczęcia leczenia do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. 	Pacjenci z nieoperacyjnym GIST z mutacją D842V w PDGFRA lub po progresji po zastosowanym leczeniu.	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 <p>Część pierwsza badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rozpoznanie nieoperacyjnego GIST lub innego zaawansowanego guza litego potwierdzone histologicznie lub cytologicznie. Pacjenci z nieoperacyjnym GIST po progresji po podaniu imatynibu i co najmniej jednego z następujących: sunitynib, regorafenib, sorafenib, dazatynib, pazopanib lub z mutacją D842V w PDGFRA. Pacjenci z zaawansowanym guzem litym innym niż GIST, z nawrotową lub oporną na leczenie chorobą bez dostępnej skutecznej terapii. <p>Część druga badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa 1: Potwierdzona diagnoza nieoperacyjnego GIST bez mutacji D842V w PDGFRA, po progresji po imatynibie i co najmniej jednym z następujących: sunitynib, regorafenib, sorafenib, dazatynib, pazopanib. Grupa 2: Potwierdzona diagnoza nieoperacyjnego GIST z mutacją D842V 	250 pacjentów	Awaprytynib podawano raz dziennie, dawka początkowa wynosiła 30 mg. Zwiększenie dawki było możliwe raz dziennie w ciągu 28-dniowych cykli, aż do ustalenia maksymalnej tolerowanej dawki lub zalecanej dawki z kolejnej części badania. W drugiej części dawka początkowa była maksymalną	Mediana czasu obserwacji: 26 miesięcy

					<p>Dodatkowy (wyjaśniający):</p> <ul style="list-style-type: none"> OS, zdefiniowany jako czas od rozpoczęcia leczenia do daty śmierci. 		<p>w PDGFRA. Mutacja PDGFRA powinna zostać zidentyfikowana na podstawie oceny miejscowej lub centralnej, w archiwalnej próbce tkanki, albo z nowej biopsji guza uzyskanej przed leczeniem awaprytynibem.</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa 3: Potwierdzona diagnoza nieoperacyjnego GIST, progresja i/ lub nietolerancja na imatynib, brak dodatkowej terapii in bitorem kinazy tyrozynowej. Brak znanej mutacji D842V w PDGFRA. Stan sprawności (ECOG) 0-2. Grupy 1, 2 i 3: Co najmniej 1 mierzalna zmiana zdefiniowana przez kryterium mRECIST 1.1. Grupy 1 i 2: Próbka guza (tkanka archiwalna lub nowa biopsja guza) została przedłożona do testów w kierunku mutacji. <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjent doświadczył któregokolwiek z poniższych objawów w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku: <ul style="list-style-type: none"> Liczba płytek krwi <90 000/ml; Bezwzględna liczba neutrofili <1000/ml; Hemoglobina <9 g/dl, transfuzja i podanie erytropoetyny były dopuszczalne na co najmniej 2 tygodnie przed zastosowaniem pierwszej dawki badanej substancji leczniczej, w celu osiągnięcia poziomu hemoglobiny co najmniej 9 g/dl; 	<p>na tolerowaną dawką z części pierwszej.</p>
--	--	--	--	--	---	--	--	--

							<ul style="list-style-type: none"> ○ Aminotransferaza asparaginianowa (AST) lub aminotransferaza alaninowa (ALT) $>3 \times$ górna granica normy (GGN), jeśli brak przerzutów do wątroby; $>5 \times$ GGN, jeśli obecne są przerzuty do wątroby; ○ Bilirubina całkowita $>1,5 \times$ GGN; $>3 \times$ GGN z bilirubiną bezpośrednią, $>1,5 \times$ GGN w przypadku choroby Gilberta; ○ Oszacowany (wzór Cockrofta-Gaulta) lub zmierzony klirens kreatyniny <40 ml/min. • Pacjent otrzymał lek przeciwnowotworowy w czasie krótszym niż 5 biologicznych okresów półtrwania lub 14 dni (w zależności od tego, który z tych okresów był krótszy) przed pierwszą dawką badanej substancji leczniczej. • Pacjent otrzymał czynnik wzrostu neutrofilów w ciągu 14 dni od podania pierwszej dawki badanej substancji leczniczej. • Pacjent wymagał podania leku będącego silnym inhibitorem lub silnym induktorem cytochromu P450 (CYP) 3A4. • Pacjent przeszedł poważny zabieg chirurgiczny (drobne zabiegi chirurgiczne, takie jak założenie cewnika do żyły centralnej, biopsja igłowa guza i założenie zgłębnika, nie zostały uznane za poważne zabiegi chirurgiczne) w ciągu 14 dni od podania pierwszej dawki badanej substancji leczniczej. • Odstęp QT skorygowany za pomocą wzoru Fridericia (QTcF) był >450 milisekund. • Pacjent doświadczył udaru naczyniowo-mózgowego lub 		
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--

							<p>przemijających napadów niedokrwienia w ciągu 1 roku przed podaniem pierwszej dawki badanej substancji leczniczej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjent był zdiagnozowany z nowotworem mózgu lub przerzutami do mózgu. • Pacjent był obciążony ryzykiem krwawienia wewnątrzczaszkowego, takiego jak tętniak mózgu lub krwawienie podtwardówkowe lub podpajęczynówkowe. • Pacjent miał udokumentowane przypadki napadów padaczkowych lub potrzebę stosowania leków przeciwpadaczkowych. • Grupa 3: Pacjenci uznani za KIT typu dzikiego. • Pacjent cierpiał na klinicznie istotną, niekontrolowaną chorobę sercowo-naczyniową, w tym zastoinową niewydolność serca stopnia II, III lub IV według klasyfikacji New York Heart Association, zawał mięśnia sercowego lub niestabilną dusznicę bolesną w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub miał źle kontrolowane nadciśnienie. 				
VOYAGE R	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03465722	Blueprint Medicines	Badanie III fazy	<ul style="list-style-type: none"> • wieloośrodkowe (prowadzone również w Polsce); • randomizowane; • metodą otwartej próby. 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność awaprytynibu oparta na czasie przeżycia wolnego od progresji (PFS), określona na podstawie centralnej weryfikacji radiologicznej według kryteriów mRECIST w wersji 1.1 (ramy 	<p>Grupa A: Avapritinib, 300 mg</p> <p>Grupa B: Regorafenib, 160 mg (podawany przez 3 z 4 tygodni)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18; • Histopatologicznie potwierdzony nieoperacyjny GIST lub GIST z przerzutami; • Pacjenci, którzy otrzymali imatynib i 1 albo 2 TKI jako wcześniejszy schemat leczenia; • Pacjenci, u których wystąpiła nietolerancja na wcześniejsze leczenie musieli mieć udokumentowaną progresję 	476 pacjentów	<p>Grupa A: 233</p> <p>Grupa B: 230</p>	Avapritinib , 300 mg, raz dziennie	Badanie w toku

					<p>czasowe – 24 miesiące).</p> <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR określony na podstawie centralnej weryfikacji radiologicznej według kryteriów mRECIST w wersji 1.1 (ramy czasowe – 24 miesiące) • OS u pacjentów stosujących awaprytnib w porównaniu z komparatorem (ramy czasowe – 60 miesięcy); • Wyniki kwestionariusza EORTC-QLQ-30 (ramy czasowe – 12 tygodni) 		<p>choroby przed rozpoczęciem badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stan sprawności (ECOG) 0–1. <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci leczeni wcześniej awaprytnibem lub regorafenibem; • Pacjenci leczeni wcześniej więcej niż 3 różnymi TKI; • Pacjenci, u których występują mutacje KIT i PDGFRA typu dzikiego; • Pacjenci, którzy otrzymali jakąkolwiek ogólnoustrojową terapię przeciwnowotworową w ciągu 1 tygodnia przed pierwszą dawką badanej substancji leczniczej; • Pacjenci z klinicznie istotną chorobą sercowo-naczyniową; • Pacjenci z epizodami zakrzepowymi lub zatorowymi tętnic, które wystąpiły w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanej substancji leczniczej lub zakrzepica żylna w ciągu 14 dni od podania pierwszej dawki badanej substancji leczniczej; • Pacjenci, u których wystąpił jakikolwiek krwotok lub krwawienie w stopieniu 3 lub wyższy w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką badanej substancji leczniczej; • Pacjenci ze znanym ryzykiem lub epizodem krwawienia wewnątrzczaszkowego w ciągu 1 roku przed podaniem pierwszej dawki badanej substancji leczniczej; • Pacjenci z objawową niegojącą się raną, wrzodem, perforacją przewodu pokarmowego lub złamaniem kości; 			
--	--	--	--	--	---	--	---	--	--	--

						<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ze złą czynnością narządów określona na podstawie parametrów laboratoryjnych opisanych w protokole; • Pacjenci, którzy otrzymali czynnik wzrostu neutrofilii w ciągu 14 dni od podania pierwszej dawki badanej substancji leczniczej; • Pacjenci wymagający leczenia skojarzonego lekiem będącym silnym inhibitorem lub silnym induktorem CYP3A4; • Pacjenci, którzy przeszli poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 14 dni od podania pierwszej dawki badanej substancji leczniczej; • Poważny urazu w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką badanej substancji leczniczej; • Pacjenci, u których w wywiadzie wystąpił inny pierwotny nowotwór złośliwy, który został zdiagnozowany lub wymagał leczenia w ciągu 3 lat przed pierwszą dawką badanej substancji leczniczej; • Pacjenci, u których w przeszłości występowały napady padaczkowe wymagające leczenia; • Przerzuty do mózgu; • Odstęp QT określony za pomocą wzoru Fridericia (QTcF) >450 ms; • Pacjenci, którzy nie zgodzili się na skuteczną metodę antykoncepcyjną w trakcie trwania leczenia od momentu podania pierwszej dawki do co najmniej 60 dni (kobiety) i 90 dni (mężczyźni) po przyjęciu ostatniej dawki badanej substancji leczniczej; • Kobiety w ciąży i karmiące piersią. 			
--	--	--	--	--	--	---	--	--	--

EORTC-QLQ-30 – Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka-kwestionariusz jakości życia (European Platform of Cancer Research-Quality of life questionnaire); DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (duration of response); mRECIST – zmodyfikowane kryteria odpowiedzi w guzach litych (Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors); ORR – całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (overall response rate); TKI – inhibitor kinazy tyrozynowej (tyrosine-kinase inhibitor).
 Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych z Clinical Trials NCT02508532 (NAVIGATOR) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02508532>; NCT03465722 (VOYAGER) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03465722> [dostęp: 08.01.2021] i Assessment report AYVAKYT https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ayvakyt-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 21.12.2020].

PODSUMOWANIE:

Badanie NCT02508532 (NAVIGATOR):

Wpływ na śmiertelność: OS jako wyjaśniający punkt końcowy (ang. *exploratory endpoint*), dla którego nie osiągnięto mediany.

Jakość życia: Nie badano jakości życia.

Wyleczenie: Prowadzenie terapii nie ma na celu wyleczenia tylko przedłużenie życia.

Punkty końcowe badania: Badanie opierało się na zastępczych punktach końcowych (ORR, DOR i PFS).

Badanie NCT03465722 (VOYAGER):

Wyniki z badania NCT03465722 (VOYAGER) mogą być znaczące w ocenie leku Ayvakyt, ponieważ jest to dwuramienne, randomizowane badanie trzeciej fazy z komparatorem. Drugorzędowe punkty końcowe dotyczą przeżycia całkowitego (OS), ale również jakości życia na podstawie kwestionariusza EORTC-QLQ-30. Ocena jakości życia ze względu na działania niepożądane mogące w znacznym stopniu obniżyć jego jakość jest ważnym aspektem w ocenie leku. Niestety na obecną chwilę liczba pacjentów z mutacją D842V w PDGFRA biorących udział w tym badaniu jest niewielka. Opublikowane wyniki dotyczą grupy 13 osób.

Należy podkreślić, że wyniki obejmują pacjentów, u których zastosowano ≥ 3 linię terapii (kryterium włączenia do badania).

W wyniku wyszukiwania wolnotekstowego z użyciem słów kluczowych: Ayvakyt, avapritinib, avapritinibum i GIST przeszukano bazę clinicaltrials.gov w celu identyfikacji badań klinicznych, których przedmiotem oceny była omawiana interwencja. Wyniki wyszukiwania przedstawia Tabela 11.

Tabela 11. Wyniki wyszukiwania badań oceniających lek Ayvakyt w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov

Nr identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT03862885	Early Access Program (EAP) for Avapritinib in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic GIST	Metodyka: badanie wielośrodkowe, metodą otwartej próby (<i>open label</i>). Cel: zapewnienie dostępu do leczenia awaprytynibem do czasu, gdy lek ten stanie się dostępny za pośrednictwem innych mechanizmów lub Sponsor zdecyduje się przenieść program.	Data rozpoczęcia: 01.03.2019 r. Data zakończenia: w trakcie. Sponsor: Blueprint Medicines Corporation. Liczba uczestników: brak danych. Status: zatwierdzone do marketingu.
NCT04254939	A Study of CS3007 in Subjects With Gastrointestinal Stromal Tumor	Metodyka: wielośrodkowe, metodą otwartej próby (<i>open label</i>), badanie fazy I/II. Cel: ocena bezpieczeństwa, farmakokinetyki i skuteczności klinicznej awaprytynibu u pacjentów chińskiego pochodzenia z GIST z przerzutami lub nieoperacyjnym GIST.	Data rozpoczęcia: 19.08.2019 r. Data zakończenia: w trakcie. Sponsor: CStone Pharmaceuticals. Liczba uczestników: 87 uczestników. Status: rekrutuje.

Źródła: Opracowanie własne na podstawie <https://www.clinicaltrials.gov/> [dostęp: 08.02.2021].

Zidentyfikowano dwa niezakończone badania kliniczne prowadzone metodą otwartej próby. Pierwsze z nich dotyczyło zapewnienia dostępu do terapii awaprytynibem do czasu, gdy lek stanie się dostępny za pośrednictwem innych mechanizmów. Celem drugiego badania była ocena bezpieczeństwa, farmakokinetyki i skuteczności klinicznej awaprytynibu u pacjentów chińskiego pochodzenia z przerzutowym lub nieoperacyjnym GIST.

5.1.1. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym NCT02508532 (NAVIGATOR) komparator nie był zastosowany. Zgodnie z wytycznymi w leczeniu GIST lekiem pierwszego wyboru jest imatynib. Jednak szczególna grupa pacjentów z mutacją D842V w PDGFRA jest oporna na leczenie tą substancją czynną. Do badania byli zakwalifikowani uczestnicy po niepowodzeniu leczenia: sunitynibem, regorafenibem, sorafenibem, dazatynibem lub pazopanibem. Kryterium włączenia dotyczyło również pacjentów opornych na terapię imatynibem z mutacją D842V w PDGFRA oraz po progresji choroby po leczeniu imatynibem. W analizowanej grupie 38 pacjentów z mutacją D842V w PDGFRA pięciu chorych (13%) nie otrzymało wcześniejszej terapii TKI przed podaniem awaprytynibu.

Uwzględniając powyższe założenia, brak zastosowania komparatora był uzasadniony.

W badaniu NCT03465722 (VOYAGER) zastosowany komparator to regorafenib, który zgodnie z wytycznym ESMO 2018, NCCN 2021 i PTOK 2019 stanowi trzecią linię leczenia pacjentów z GIST. Według kryteriów kwalifikacji pacjenci musieli być poddani wcześniejszej terapii imatynibem i 1 albo 2 innymi TKI, zastosowane leczenie było więc terapią ≥ 3 linii.

W związku z małą populacją pacjentów z mutacją D842V w PDGFRA (13 osób) oraz niekompletnością opublikowanych wyników (badanie jest w toku) odstąpiono od stworzenia modelu farmakoekonomicznego w oparciu o badanie NCT03465722 (VOYAGER).

5.1.2. Punkty końcowe

Punkty końcowe odnoszące się do:

- **Przeżycia**
 - Przeżycie całkowite w badaniu NCT02508532 (NAVIGATOR) jako dodatkowy punkt końcowy badania oraz w badaniu NCT03465722 (VOYAGER) jako drugorzędowy punkt końcowy.
- **Jakości życia**
 - Wyniki kwestionariusza EORTC-QLQ-30 w badaniu NCT03465722 (VOYAGER), w badaniu NCT02508532 (NAVIGATOR) nie badano jakości życia.
- **Zastępczych punktów końcowych**
 - PFS, zdefiniowany jako czas od rozpoczęcia leczenia do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w badaniu NCT02508532 (NAVIGATOR) określony jako punkt drugorzędowy, w badaniu NCT03465722 (VOYAGER) jak punkt pierwszorzędowy.
 - ORR, zdefiniowany jako odsetek pacjentów z częściową lub całkowitą odpowiedzią na podstawie centralnej weryfikacji radiologicznej według kryteriów mRECIST w wersji 1.1. w obydwu badaniach;
 - DOR, zdefiniowany jako czas od odpowiedzi (pełnej lub częściowej) do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w badaniu NCT02508532 (NAVIGATOR).

5.1.3. Ocena jakości badania

Dokonano oceny wiarygodności (ryzyka błędu systematycznego) badań za pomocą skali NICE dla jednoramiennego badania NCT02508532 (NAVIGATOR) i skali Cochrane dla randomizowanego badania NCT03465722 (VOYAGER). Pierwsze z nich cechuje się bardzo dobrą jakością (ocena 7/8). Zidentyfikowanym ograniczeniem jest brak informacji czy pacjenci byli włączani do badania kolejno. W przypadku badania NCT03465722 (VOYAGER) zidentyfikowano niskie ryzyko błędu w przypadku 2 z 7 domen. Wysokie ryzyko błędu określono w przypadku domeny „Zaślepienie badaczy i pacjentów”. Domenom „Ukrycie kodu alokacji”, „Kompletność danych”, „Selektywne raportowanie wyników” i „Inne czynniki” przypisano nieznanne ryzyko.

Tabela 12. Ocena jakości badania rejestracyjnego NCT02508532 (NAVIGATOR) na podstawie skali NICE dla badań jednoramiennych

Pytanie	NCT02508532 (NAVIGATOR)
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	7/8

Źródło: Assessment report AYVAKYT https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ayvakyt-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 01.02.2021].

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego według The Cochrane Collaboration NCT03465722 (VOYAGER)

Domena	Ocena	Komentarz
Randomizacja	Niskie ryzyko	Randomizacja: 1:1. Dokonano stratyfikacji ze względu na obecność mutacji D842V w PDGFRA.
Ukrycie kodu alokacji	Nieznane ryzyko	Brak informacji na temat ukrycia kodu alokacji.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Wysokie ryzyko	Brak zaślepienia badania (<i>open label</i>).
Zaślepienie oceny wyników	Niskie ryzyko	Pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności – PFS był oceniany na podstawie zaślepionej, niezależnej centralnej weryfikacji radiologicznej, w oparciu o kryteria mRECIST wersja 1.1 dla GIST.
Kompletność danych	Nieznane ryzyko	Ostateczne wyniki nie zostały jeszcze opublikowane na ClinicalTrials.gov. Dane z EPAR: <ul style="list-style-type: none"> Do grupy bez mutacji D842V w PDGFRA otrzymującej awaprytyn b zostało przypisanych 223 pacjentów, w ramieniu komparatora (regorafenib) było to 230 uczestników. Uczestnicy z mutacją otrzymujący interwencję stanowili grupę 7 osób i 6 w przypadku regorafenibu. 2 pacjentów przeszło do grupy awaprytyn bu po progresji po regorafeniebie.
Selektywne raportowanie wyników	Nieznane ryzyko	Protokół badania oraz plan analizy statystycznej nie zostały opublikowane na ClinicalTrials.gov.
Inne czynniki	Nieznane ryzyko	Nie zidentyfikowano innych czynników wpływających na wystąpienie błędu systematycznego.

Źródło: Assessment report AYVAKYT https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ayvakyt-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 01.02.2021].

5.1.4. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Tabela 14. Ograniczenia wynikające z metodyki badania dla badań NCT02508532 (NAVIGATOR) i NCT03465722 (VOYAGER)

NCT02508532 (NAVIGATOR)	NCT03465722 (VOYAGER)
<ul style="list-style-type: none"> badanie pierwszej fazy; badanie jednoramienne; badanie nierandomizowane; jakość życia pacjenta nie była badana; różnice pod względem wcześniejszych terapii TKI (różne linie leczenia); brak dostępnego protokołu badania, kryteria włączenia i wyłączenia z badania przedstawione w EPAR Ayvakyt były niekompletne. 	<ul style="list-style-type: none"> mała populacja pacjentów z mutacją D842V w PDGFRA – 13 uczestników; brak dostępności wyników z kwestionariusza EORTC-QLQ-30 badającego jakość życia pacjentów; badanie prowadzone metodą otwartej próby; brak dostępnego protokołu badania, kryteria włączenia i wyłączenia z badania przedstawione w EPAR Ayvakyt były niekompletne.

Źródło: Opracowanie własne.

PODSUMOWANIE:

Wymienione ograniczenia mogą świadczyć o niskiej jakości badań, co w znacznym stopniu może wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

5.1.5. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Ograniczenia danych do modelowania zidentyfikowane przez Agencję (badanie NCT02508532 (NAVIGATOR)):

- Wykorzystano zastępcze punkty końcowe (ORR, DOR, PFS).
- Niedojrzałość danych w końcowym okresie obserwacji.
- Brak komparatora.

5.2. Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Zidentyfikowano dwa badania kliniczne dla produktu leczniczego Ayvakyt, które oceniały skuteczność i bezpieczeństwo stosowania awaprytynibu. Populację w badaniach stanowili pacjenci zgodnie z kryteriami przedstawionymi w Tabeli 15. Przez brak dostępu do protokołu badań wykorzystano kluczowe kryteria opublikowane w EPAR Ayvakyt. Są one zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Tabela 15. Zestawienie populacji pacjentów z badań NCT02508532 (NAVIGATOR) i NCT03465722 (VOYAGER)

Badanie NCT02508532 (NAVIGATOR)	Badanie NCT03465722 (VOYAGER)
<p>W części pierwszej badania:</p> <ul style="list-style-type: none">○ Rozpoznanie nieoperacyjnego GIST lub innego zaawansowanego guza łitego potwierdzone histologicznie lub cytologicznie. Pacjenci z nieoperacyjnym GIST po progresji po podaniu imatynibu i co najmniej jednego z następujących: sunitynib, regorafenib, sorafenib, dazatynib, pazopanib lub z mutacją D842V w PDGFRA.○ Pacjenci z zaawansowanym guzem litym innym niż GIST musieli mieć nawrotową lub oporną na leczenie chorobę bez dostępnej skutecznej terapii. <p>W drugiej części badania:</p> <ul style="list-style-type: none">○ Grupa 1: Pacjenci musieli mieć potwierdzoną diagnozę nieoperacyjnego GIST bez mutacji D842V w PDGFRA, po progresji po imatynibie i co najmniej jednym z następujących: sunitynib, regorafenib, sorafenib, dazatynib, pazopanib.○ Grupa 2: Pacjenci musieli mieć potwierdzoną diagnozę nieoperacyjnego GIST z mutacją D842V w PDGFRA. Mutacja PDGFRA powinna zostać zidentyfikowana na podstawie oceny miejscowej lub centralnej, w archiwalnej próbce tkanki, a bo z nowej biopsji guza uzyskanej przed leczeniem awaprytynbem.○ Grupa 3: Pacjenci musieli mieć potwierdzoną diagnozę nieoperacyjnego GIST, progresję i/ lub musieli doświadczyć nietolerancji na imatynib i nie otrzymywali dodatkowej terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej. Nie mogli mieć znanej mutacji D842V w PDGFRA.○ Stan sprawności (ECOG) 0-2.○ Grupy 1, 2 i 3: Co najmniej 1 mierzalna zmiana zdefiniowana przez kryterium mRECIST 1.1.○ Grupy 1 i 2: Próbka guza (tkanka archiwalna lub nowa biopsja guza) została przedłożona do testów w kierunku mutacji.	<ul style="list-style-type: none">○ Histopatologicznie potwierdzony nieoperacyjny GIST lub GIST z przerzutami;○ Pacjenci, którzy otrzymali imatynib i 1 albo 2 TKI jako wcześniejszy schemat leczenia;○ Pacjenci, u których wystąpiła nietolerancja na wcześniejsze leczenie musieli mieć udokumentowaną progresję choroby przed rozpoczęciem badania.

Źródła: Opracowanie własne.

Badanie NCT02508532 (NAVIGATOR) było jednoramiennym badaniem I fazy, podzielonym na dwie części. Głównymi założeniami części pierwszej było określenie maksymalnej tolerowanej dawki (ang. *maximum tolerated dose*, MTD) i zalecanej dawki awaprytynibu w drugiej fazie badania (ang. *recommended Phase 2 dose*, RP2D) oraz określenie wstępnego bezpieczeństwa i tolerancji produktu leczniczego. Awaprytynib podawano raz dziennie, dawka początkowa wynosiła 30 mg. Zwiększenie dawki było możliwe raz dziennie w ciągu 28-dniowych cykli, aż do ustalenia maksymalnej tolerowanej dawki lub zalecanej dawki z kolejnej części badania. W drugiej

części dawka początkowa była maksymalną tolerowaną dawką z części pierwszej i wynosiła <300 mg, 300 mg lub 400 mg.

Zastosowano standardowy projekt zwiększania dawki 3 + 3. Przyrost dawki w pierwszym etapie miał wynosić maksymalnie 100%. Zmniejszenie przyrostu dawki do 50% miało miejsce przy wystąpieniu zdarzeń niepożądanych. Sytuacje takie obejmowały przypadki, gdy u ≥ 1 pacjenta leczonego dawką początkową wystąpiło niehematologiczne AE ≥ 2 . stopnia lub hematologiczne AE stopnia ≥ 3 ., którego nie można było jednoznacznie przypisać innej przyczynie niż przyjmowanie awaprytynibu.

Punkty końcowe odnosiły się do przeżycia (OS jako dodatkowy punkt końcowy), czasu do progresji choroby (PFS), czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) i całkowitego odsetka odpowiedzi na leczenie (ORR).

Ograniczeniami badania NCT02508532 (NAVIGATOR) zidentyfikowanymi przez Agencję były przede wszystkim wczesna faza badania (I faza), brak pomiarów jakości życia pacjentów, brak randomizacji, oparcie analizy skuteczności na zastępczych punktach końcowych (ORR, DOR i PFS) oraz różnorodność we wcześniejszych terapiach TKI pacjentów zakwalifikowanych do badania (różne linie leczenia).

Jakość badania za pomocą skali NICE dedykowanej badaniom jednoramiennym oceniono na bardzo dobrą (ocena 7/8). Szczegółową ocenę badania przedstawiono w Tabeli 12.

Badanie III fazy – NCT03465722 (VOYAGER) zostało zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa awaprytynibu w porównaniu z regorafenibem u pacjentów stosujących ≥ 3 linię leczenia GIST. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej awaprytynib (dawka 300 mg na dobę) lub regorafenib (dawka 160 mg na dobę przez 3 z 4 tygodni). Pacjenci mogli zostać włączeni niezależnie od ich statusu mutacji PDGFRA-D842V, który był również czynnikiem stratyfikacji. Włączono 13 pacjentów z mutacją PDGFRA-D842V, 7 w grupie awaprytynibu i 6 w grupie regorafenibu.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności był PFS określony na podstawie centralnej weryfikacji radiologicznej według kryteriów mRECIST w wersji 1.1. W badaniu oceniano również wpływ terapii na całkowite przeżycie (OS jako drugorzędowy punkt końcowy), jakość życia pacjentów za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-30 i odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR).

Przy użyciu skali Cochrane zidentyfikowano niskie ryzyko błędów w przypadku 2 z 7 domen. Wysokie ryzyko błędów określono w przypadku domeny „Zaślepienie badaczy i pacjentów”. Domenom „Ukrycie kodu alokacji”, „Kompletność danych”, „Selektywne raportowanie wyników” i „Inne czynniki” przypisano nieznaną ocenę. Głównym ograniczeniem w ocenie badania jest brak dostępności wyników. Ocenę za pomocą skali Cochrane przedstawiono w Tabeli 13.

6. Ocena siły interwencji

6.1. Ocena skuteczności klinicznej

Analiza przeżycia

Zgodnie z danymi z badania NCT02508532 (NAVIGATOR) nie osiągnięto mediany całkowitego przeżycia – OS oszacowano na 88,6% (95% CI: 78,0; 99,1) po 18 miesiącach i 70,6% (95% CI: 55,2; 86,0) po 24 i 36 miesiącach. Wyniki z badania NCT03465722 (VOYAGER) nie są dostępne.

Analiza jakości życia

Jakość życia była oceniana w badaniu NCT03465722 (VOYAGER) za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-30. Wyniki nie są dostępne.

Analiza zastępczych punktów końcowych

Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu NCT02508532 (NAVIGATOR), obejmujące pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym GIST z mutacją D842V dla genu PDGFRA, leczonych dawką początkową wynoszącą 300/400 mg awaprytynibu raz na dobę, zestawiono w Tabeli 16. Mediana czasu obserwacji wyniosła 26 miesięcy.

Większość pacjentów w grupie z mutacją PDGFRA D842V (n=38) stanowili mężczyźni (25 pacjentów, 66%), przedstawiciele rasy kaukaskiej (25 pacjentów, 66%) i osoby <65 roku życia (22 pacjentów; 58%). Mediana wieku wynosiła 64 lat (wiek uczestników wahał się od 29 do 90 lat). U 95% uczestników (36 pacjentów) stan sprawności ECOG na początku badania wynosił 0 lub 1. Ogółem 22 (58%) pacjentów było leczonych w ośrodkach badawczych w Europie, 11 (29%) w USA, a 5 (13%) w Azji.

W analizowanej grupie pierwotnym miejscem powstania guza GIST był najczęściej żołądek (76%). Największa zmiana, zaobserwowana u 55% pacjentów, osiągała wielkość >5 cm. Przerzuty wystąpiły u 37 pacjentów (97%), głównie do otrzewnej (53%) i wątroby (50%). 90% uczestników badania miało wcześniej wykonany zabieg chirurgiczny mający na celu wycięcie zmiany.

Liczba pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniejszej terapii TKI przed podaniem awaprytynibu wynosiła 13% (5 pacjentów). Z kolei 16% z nich (6 pacjentów) było leczonych regorafenibem.

Korzyść kliniczna (CBR) została udokumentowana u 37 pacjentów (97,4%; [95% CI: 86,2; 99,9]). Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) ustalony na podstawie centralnej weryfikacji radiologicznej według kryteriów mRECIST 1.1 zaobserwowano u 36 z 38 pacjentów (94,7%; [95% CI: 82,3; 99,4]). Pięciu z nich (13,2% pacjentów) uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie, 31 (81,6%) – częściową. U 2 uczestników (5,3%) odnotowano stabilizację choroby.

W momencie odcięcia danych dnia 17.01.2020 r., mediany PFS i czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosły odpowiednio 24 mies. (95% CI: 18,4; NE) i 22,1 mies. (95% CI: 14,1; NE). Nie osiągnięto mediany całkowitego przeżycia – OS oszacowano na 88,6% (95% CI: 78,0; 99,1) po 18 miesiącach i 70,6% (95% CI: 55,2; 86,0) po 24 i 36 miesiącach¹².

Tabela 16. Wybrane punkty końcowe badania NCT02508532 (NAVIGATOR) dla pacjentów z GIST z mutacją D842V w genie PDGFRA (data odcięcia danych 17.01.2020 r.)

Parametr skuteczności	N=38, n (%)	95% CI (%)
ORR	36 (94,7)	(82,3; 99,4)
CR	5 (13,2)	–
PR	31 (81,6)	–
SD	2 (5,3)	–
DCR	38 (100)	(90,7; 100,0)
CBR	37 (97,4)	(86,2; 99,9)
DOR mediana (miesiące)	22,1	(14,1; NE)
PFS mediana (miesiące)	24	(18,4, NE)
OS (≥18 miesięcy)	88	(88,6; 99,1)

¹²Assessment report AYVAKYT https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ayvakyt-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 23.12.2020].

CBR – wskaźnik korzyści klinicznej (clinical benefit rate); CR – odpowiedź całkowita (complete response); DCR – wskaźnik kontroli choroby (disease control rate), pacjenci, u których wystąpiły CR, PR albo stabilizacja choroby (CR+PR+SD); DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (duration of response); NE – nieoszacowane (not estimated); ORR – całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (overall response rate), definiuje się jako pacjentów, u których wystąpiła CR a bo PR (CR+PR); PFS – czas przeżycia wolny od progresji (progression-free survival); PR – odpowiedź częściowa na leczenie (partial response), SD – stabilizacja choroby (stable disease).

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Assessment report AYVAKYT https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ayvakyt-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 23.12.2020].

W badaniu NCT03465722 (VOYAGER) (data odcięcia danych: 09.03.2020 r.) wśród pacjentów z mutacją D842V, ORR w grupie awaprytynibu wynosiło 42,9%. Wszystkie odpowiedzi na leczenie były częściowe (1 pacjent miał progresję choroby po około 10 miesiącach i kontynuował leczenie awaprytynibem, 3 pacjentów miało odpowiedź częściową, a 3 stabilizację choroby). Żaden z pacjentów w grupie regorafenibu nie odpowiedział na leczenie. Dwóch z 6 pacjentów leczonych regorafenibem przeszło na awaprytynib po progresji zgodnie z protokołem. Jeden z nich osiągnął całkowitą odpowiedź, drugi nie uzyskał oceny stanu choroby przed odcięciem danych (tj. 09.03.2020 r.).

Mediana PFS dla pacjentów w grupie awaprytynibu była nieoszacowana (95% CI: 9,7; NE) natomiast u uczestników badania otrzymujących regorafenib wynosiła 4,5 miesiąca (95% CI: 1,7; NE).

Tabela 17. Wybrane punkty końcowe badania NCT03465722 (VOYAGER) dla pacjentów z GIST z mutacją D842V w genie PDGFRA (data odcięcia danych 09.03.2020 r.)

Parametr skuteczności	Pacjenci stosujący awaprytynib N=7, n (%)	95% CI (%)	Pacjenci stosujący regorafenib N=6, n (%)	95% CI (%)
ORR	3 (42,9)	(9,9; 81,6)	0	(0; 45,9)
CR	0	–	0	–
PR	3 (42,9)	–	0	–
SD	4 (57,1)	–	3 (50)	–
DCR	100,0	(59,0; 100,0)	33,3	(4,3; 77,7)
DOR mediana (miesiące)	NE	–	NA	–
PFS mediana (miesiące)	NE	(9,7; NE)	4,5	(1,7; NE)

CR – odpowiedź całkowita (complete response); DCR – wskaźnik kontroli choroby (disease control rate), pacjenci, u których wystąpiły CR, PR albo stabilizacja choroby (CR+PR+SD); DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (duration of response); NA – niedostępne (not available); NE – nieoszacowane (not estimated); ORR – całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (overall response rate), definiuje się jako pacjentów, u których wystąpiła CR a bo PR (CR+PR); PFS – czas przeżycia wolny od progresji (progression-free survival); PR – odpowiedź częściowa na leczenie (partial response), SD – stabilizacja choroby (stable disease).

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Assessment report AYVAKYT https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ayvakyt-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 23.12.2020].

PODSUMOWANIE:

- **Wpływ na przeżycie** – nie osiągnięto mediany całkowitego przeżycia – OS oszacowano na 88,6% (95% CI: 78,0; 99,1) po 18 miesiącach i 70,6% (95% CI: 55,2; 86,0) po 24 i 36 miesiącach.
- **Wpływ na jakość życia** – jakość życia była oceniana tylko w badaniu NCT03465722 (VOYAGER) za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-30. Wyniki nie są dostępne.
- **Wpływ na punkty końcowe** – 95% uczestników w badaniu NCT02508532 (NAVIGATOR) i 43% w badaniu NCT03465722 (VOYAGER) w grupie awaprytynibu odpowiedziało na leczenie w stosunku do braku odpowiedzi dla regorafenibu.

Wiarygodność tych oszacowań może budzić jednak wątpliwości ze względu na zastrzeżenia metodologiczne wymienione wcześniej.

Jako najważniejszy parametr przyjęto PFS. Choć nie jest on istotnym klinicznie punktem końcowym, to jednak zdecydowano się na przyjęcie założenia, że może być estymatorem braku pogarszania się jakości życia i pozwolić na oszacowanie korzyści zdrowotnych oraz estymację efektywności kosztowej.

Założono, że jakość życia pacjentów w czasie PFS jest na tyle dobra, że ewentualne niewielkie dolegliwości nie wpłyną znacząco na wnioskowanie.

Mediana PFS: 24 miesiące (95% CI: 18,4; NE).

6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

Baza danych dotyczących bezpieczeństwa obejmuje łącznie 585 pacjentów z GIST (przyjmujących wszystkie dawki), spośród których 550 pacjentów przyjmowało awaprytytib w dawce początkowej wynoszącej 300 mg lub 400 mg. Liczba ta obejmuje 250 pacjentów z badania NCT02508532 (NAVIGATOR), 239 uczestników badania NCT03465722 (VOYAGER) stosujących awaprytytib i 96 pacjentów leczonych regorafenibem, którzy przeszli na leczenie awaprytytibem z powodu progresji choroby. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 23,2 mies. u pacjentów z GIST włączonych do badania NCT02508532 (NAVIGATOR) oraz 8,9 mies. u pacjentów włączonych do badania NCT03465722 (VOYAGER).

Profil bezpieczeństwa awaprytytibu został zaktualizowany dnia 09.03.2020 r.

Dane z badania NCT02508532 (NAVIGATOR) wykazały, że >99% pacjentów zgłaszało jakiekolwiek zdarzenia niepożądane, z których 80% było \geq G3 (13% śmiertelnych zdarzeń niepożądanych G5), 65% opisanych przypadków było SAE, a 27% doświadczyło zdarzeń niepożądanych, które doprowadziły do całkowitego przerwania leczenia. Najczęstszymi AE prowadzącymi do śmierci były progresja choroby (15/32), ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego (6/32), posocznica (3/32) i krwotok z guza (2/32). Zaburzenie funkcji poznawczych zgłaszało 46% (115/250) badanych, w większości przypadków były one łagodne do umiarkowanych (90% AE – G1-2, 10% AE – G3). Mediana czasu do wystąpienia AE była równa 8,3 tygodnia, natomiast mediana czasu trwania leczenia wynosiła 12,4 miesiąca u pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia funkcji poznawczych (n=115), i 3,8 miesiąca u uczestników badania (54%; n=135), którzy nie doświadczyli tych AE. Krwotoki wewnątrzczaszkowe wystąpiły u 3% (7/250) pacjentów. Nie zgłoszono przypadków śmiertelnych zaburzeń funkcji poznawczych lub krwotoków wewnątrzczaszkowych. Zgodnie z oczekiwaniami dane dotyczące bezpieczeństwa w podgrupie 56 pacjentów z GIST z mutacją PDGFRA D842V wykazały spójne wyniki dla całej populacji badania: 100% doświadczonego zdarzeń niepożądanych, 80% (45/56) \geq G3 AE, 57% (32/56) SAE, 21% (12/56) zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego zaprzestania leczenia.

Analiza bezpieczeństwa z trzeciej fazy badania NCT03465722 (VOYAGER) jest tożsama z wynikami otrzymanymi w badaniu NCT02508532 (NAVIGATOR). Ogółem 99% pacjentów zgłosiło jakiekolwiek zdarzenia niepożądane w grupie leczonej awaprytytibem, w tym 75% AE \geq G3 (4% AE G5), 41% SAE i 13% zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do przerwania leczenia. Profil bezpieczeństwa udokumentowany w fazie trzeciej badania jest porównywalny z tym z pierwszej fazy. Dane dla regorafenibu wynosiły: 100% AE, 70% \geq G3 AE (5% G5AE), 36% SAE i 11% AE prowadzące do przerwania leczenia. Wyniki te są spójne z zaobserwowanymi dla grupy leczonej awaprytytibem. W fazie trzeciej badania zaburzenia funkcji poznawczych zgłosiło 26% pacjentów, 95% AE G1-2 i 5% G3, a krwawienia wewnątrzczaszkowe wystąpiły u 1% pacjentów. Nie zgłoszono żadnych śmiertelnych zaburzeń funkcji poznawczych lub krwawień wewnątrzczaszkowych¹³.

Wyniki z analizy bezpieczeństwa z datą odcięcia danych na 16.11.2018 r. przedstawia Tabela 18.

Tabela 18. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych w populacji bezpieczeństwa (data odcięcia danych 16.11.2018 r.)

Zdarzenie niepożądane	Dawka 300 lub 400 mg, N=267 n (%)
AE	263 (98,5)
AE stopnia \geq 3	188 (70,4)
AE związane z zastosowanym leczeniem	254 (95,1)
AE związane z zastosowanym leczeniem \geq 3	133 (49,8)
SAE	137 (51,3)
SAE związane z zastosowanym leczeniem	58 (21,7)
AE prowadzące do przerwania leczenia	54 (20,0)
AE związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do przerwania leczenia	27 (10,1)
AE prowadzące do przerwania dawki	176 (65,9)
AE prowadzące do zredukowania dawki	123 (46,1)
DLT	2 (<1)
AE prowadzące do śmierci	33 (12,4)
AE związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do śmierci	0

¹³Assessment report AYVAKYT https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ayvakyt-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 23.12.2020].

Zdarzenie niepożądane	Dawka 300 lub 400 mg, N=267 n (%)
AESI związane z zaburzeniem funkcjami poznawczymi	101 (37,8)
AESI związane z krwawieniem wewnątrzczaszkowym	3 (1,1)
AESI związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do zaburzenia funkcji poznawczych	98 (36,7)
AESI związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do krwawień wewnątrzczaszkowych	2 (<1)
Ciężkie AESI związane z zaburzeniem funkcjami poznawczymi	8 (3,0)
Ciężki AESI związane z krwawieniem wewnątrzczaszkowym	2 (<1)
AESI związane z zaburzeniem funkcjami poznawczymi prowadzące do przerwania leczenia	6 (2,2)
AESI związane z krwawieniem wewnątrzczaszkowym prowadzące do przerwania leczenia	2 (<1)

AE – zdarzenie niepożądane (adverse event); AESI – zdarzenie niepożądane o szczególnym znaczeniu (adverse event of special interest); DLT – toksyczność ograniczająca dawkę (dose limiting toxicity); SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane (serious adverse event).

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Assessment report AYVAKYT https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ayvakyt-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 01.02.2021].

Na podstawie zbiorczej analizy badań NCT02508532 (NAVIGATOR) i NCT03465722 (VOYAGER) (obecnie zamieszczonej w ChPL), najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi przyjmowania awaprytynibu były: nudności (45%), zmęczenie (40%), niedokrwistość (39%), obrzęk okołoczołowy (33%), obrzęk twarzy (27%), hiperbilirubinemia (28%), biegunka (26%), wymioty (24%), obrzęk obwodowy (23%), nasilone łzawienie (22%), zmniejszenie apetytu (21%) i zaburzenia pamięci (20%). Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 23% pacjentów otrzymujących awaprytynib. Należały do nich niedokrwistość (6%) i wysięk opłucnowy (1%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do całkowitego przerwania leczenia były zmęczenie, encefalopatia i krwotok wewnątrzczaszkowy (<1% każde). Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki obejmowały niedokrwistość, zmęczenie, zmniejszenie liczby neutrofilii, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zaburzenia pamięci, zaburzenia poznawcze, obrzęk okołoczołowy, nudności i obrzęk twarzy^{14,15}.

PODSUMOWANIE:

W badaniu fazy pierwszej NCT02508532 (NAVIGATOR) wiarygodne wnioskowanie jest niemożliwe ze względu na brak możliwości porównania profilu działań niepożądanych z grupą kontrolną.

Odsetek pacjentów, u których odstawiono lek z powodu działań niepożądanych wyniósł 27% w badaniu NCT02508532 (NAVIGATOR) i 13% w badaniu NCT03465722 (VOYAGER).

Przyjęcie założenia, że lek jest dobrze tolerowany jest obarczone dużą niepewnością. Wymienione zdarzenia niepożądane wpływają na jakość życia, jednak brak jest dostępnych wyników oceniających jakość życia pacjentów stosujących awaprytynib.

6.3. Podsumowanie siły interwencji

Wpływ na przeżycia

Zgodnie z danymi z badania NCT02508532 (NAVIGATOR) nie osiągnięto mediany całkowitego przeżycia – OS oszacowano na 88,6% (95% CI: 78,0; 99,1) po 18 miesiącach i 70,6% (95% CI: 55,2; 86,0) po 24 i 36 miesiącach. Wyniki z badania NCT03465722 (VOYAGER) nie są dostępne.

Ocena jakości życia

W badaniu NCT02508532 (NAVIGATOR) nie oceniano jakości życia. Z kolei w badaniu NCT03465722 (VOYAGER), za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-30, badano wpływ choroby na jakość życia pacjentów. Wyniki nie są dostępne.

Zastępcze punkty końcowe

- PFS – jako miara wstrzymania postępu choroby i zachowania dobrej jakości życia

¹⁴ChPL Ayvakyt, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 04.11.2020].

¹⁵Assessment report AYVAKYT https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ayvakyt-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 23.12.2020].

W badaniu NCT02508532 (NAVIGATOR) mediana PFS wyniosła 24 mies. (95% CI: 18,4; NE). W przypadku badania NCT03465722 (VOYAGER) była nieoszacowana (95% CI: 9,7; NE).

- **Inne punkty końcowe**

W badaniu NCT02508532 (NAVIGATOR) korzyść kliniczna (CBR) została udokumentowana u 97,4% pacjentów. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) ustalony na podstawie centralnej weryfikacji radiologicznej według kryteriów mRECIST 1.1 zaobserwowano u 94,7%.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wyniósł 22,1 mies. (95% CI: 14,1; NE).

W badaniu NCT03465722 (VOYAGER) wśród pacjentów z mutacją D842V, ORR w grupie awaprytynibu wyniosło 42,9%. Wszystkie odpowiedzi na leczenie były częściowe.

Bezpieczeństwo

Dane dotyczące bezpieczeństwa z badania NCT02508532 (NAVIGATOR) wykazały, że >99% pacjentów zgłaszało jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, z których 80% było \geq G3 (13% śmiertelnych zdarzeń niepożądanych G5), 65% opisanych przypadków było SAE, a 27% doświadczyło zdarzeń niepożądanych, które doprowadziły do całkowitego przerwania leczenia.

Analiza bezpieczeństwa z trzeciej fazy badania NCT03465722 (VOYAGER) była tożsama z wynikami otrzymanymi w badaniu NCT02508532 (NAVIGATOR). Ogółem 99% pacjentów zgłosiło jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w grupie leczonej awaprytynibem, w tym 75% AE \geq G3 (4% AE G5), 41% SAE i 13% zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do przerwania leczenia.

Odsetek pacjentów, u których odstawiono lek z powodu działań niepożądanych wyniósł 27% w badaniu NCT02508532 (NAVIGATOR) i 13% w badaniu NCT03465722 (VOYAGER).

7. Ocena farmakoeconomiczna

7.1. Dane wejściowe do modelu i założenia

7.1.1. Analiza kliniczna

Założenia ogólne:

- Na podstawie analizy danych z badania rejestracyjnego NCT02508532 (NAVIGATOR), przyjęto model oparty na czasie do progresji (PFS), który jest parametrem odzwierciedlającym korzyści odnoszone przez pacjentów.
- Oszacowań dokonano dla horyzontu dożywotniego.
- Ze względu na brak komparatora w badaniu rejestracyjnym, ocenianą technologię porównano do braku aktywnego leczenia populacji docelowej.
- Jako wiek wystąpienia choroby przyjęto 64 lata, zgodnie z danymi przedstawionymi w EPAR dla produktu leczniczego Ayvakyt, dotyczącymi populacji z mutacją D842V w PDGFRA z badania NCT02508532 (NAVIGATOR).
- Ze względu na niewielkie różnice w proporcjach płci w populacji badanej i generalnej, przyjęto rozkład płci dla populacji generalnej (1:1).
- Przyjętym estymatorem wartości oczekiwanej dla średniego czasu do progresji jest średnia PFS oszacowana na podstawie mediany PFS z badania rejestracyjnego.
- Ze względu na dostępność danych dotyczących wartości PFS w dwóch punktach czasowych, oraz przypuszczalnie prawoskośny rozkład prawdopodobieństw, w celu oszacowania krzywych PFS i przeżycia wykorzystano trend wykładniczy. Oparcie modelowania o pojedyncze punkty czasowe obarczone jest większą niepewnością niż analiza krzywych przeżycia, takie założenie było jednak konieczne ze względu na niedostępność danych.
- W związku z brakiem danych pozwalających na wyciągnięcie wniosków dotyczących wpływu interwencji na śmiertelność w czasie PFS, przyjęto, że ryzyko zgonu w tym okresie jest analogiczne jak u osób w tym samym wieku w populacji generalnej.
- Założono, że jakość życia w trakcie leczenia jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (ICER=ICUR). Nie uwzględniono spadku jakości życia związanego z wystąpieniem działań niepożądanych i objawów choroby (np. obniżenie jakości życia w związku ze świadomością trwania choroby nowotworowej).
- Założono, że różnice pomiędzy populacją badaną i populacją polską nie powinny istotnie wpływać na wyniki oszacowań dotyczących skuteczności leczenia czy utraconych lat życia.
- W modelowaniu nie uwzględniano dyskontowania efektów zdrowotnych.
- Dla ułatwienia interpretacji wyników, zaprezentowano je w postaci wykresów uwzględniających ekstrapolacje (w dłuższym i krótszym czasie – w celu lepszej wizualizacji zachodzących zmian).
- Model został przygotowany w arkuszu Excel i stanowi załącznik do niniejszego opracowania.

Założenia do estymacji w horyzoncie dożywotnim:

- Na podstawie parametru b dla trendu wykładniczego (wyznaczonego z dwóch punktów czasowych z badania), obliczono średnie wartości PFS w horyzoncie dożywotnim, które zostały skorygowane o przeżycie populacji generalnej w okresie trwania PFS. Uzyskane wartości odpowiadają polom pod krzywymi i tym samym LY w horyzoncie dożywotnim. Różnica pomiędzy nimi wskazuje na korzyść zdrowotną wyrażoną w LYG.
- Przyjęto, że średnie przeżycie po progresji jest takie samo w obu grupach, w związku z czym nie uwzględniano jego wpływu na wynik inkrementalny.

Założenia do UN:

- Przeżycie populacji generalnej (dane z GUS) obliczone zostało metodą sumy pól prostokątów, która odpowiada polu pod krzywą i tym samym przewidywanym latom życia w populacji generalnej. Szacowanie metodą sumy pól prostokątów ma ograniczoną precyzję.

- Przewidywane lata życia dla leku i komparatora wyliczono jako sumy estymowanej skorygowanej średniej wartości PFS w horyzoncie dożywotnym oraz średniego OS po progresji (jednakowy dla obu grup).
- Na podstawie powyższych wartości określono utracone lata życia związane z chorobą, zyskane lata życia po zastosowaniu nowej opcji postępowania, a także odsetek zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanych lat życia populacji generalnej.
- Dane dotyczące przeżyć po progresji przyjęto na podstawie analizy NICE dla produktu leczniczego Ayvakyt, gdzie wskazano, że z powodu oporności na TKI pacjenci z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi zmianami z mutacją D842V w PDGFRA mają złe rokowanie, a ich oczekiwany (=średni) czas przeżycia wynosi około 13–15 miesięcy.

Założenia dla analizy wrażliwości:

- Zakres niepewności przyjęto na podstawie podanych w badaniu wartości 95% przedziału ufności dla mediany PFS. Ze względu na to, że w badaniu nie określono górnej granicy przedziału ufności dla mediany PFS, nie przeprowadzono oszacowań w wariancie maksymalnym.
- Z uwagi na ograniczoną dostępność danych dot. przedziału ufności dla mediany PFS (podane dwa punkty czasowe), w celu oszacowania krzywych PFS i przeżycia wykorzystano trend wykładniczy.
- Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym.
- Ze względu na to, że nie przeprowadzono oszacowań w wariancie maksymalnym dla ocenianej interwencji oraz nie ma danych dot. komparatora, nie jest możliwe oszacowanie wariantu optymistycznego, zakładającego maksymalny efekt zdrowotny ocenianej interwencji i minimalny efekt komparatora oraz wariantu pesymistycznego, zakładającego minimalny efekt zdrowotny ocenianej interwencji i maksymalny efekt komparatora.

Przyjęte dane wejściowe do modelu przedstawiono w Tabeli 19.

Tabela 19. Dane wejściowe do modelu z badania rejestracyjnego NCT02508532 (NAVIGATOR)

Dane wejściowe do modelu	Ayvakyt	Komparator
Mediana czasu obserwacji [lata]	2,17	–
Średnia wieku pacjentów w badaniu [lata]	64	–
Mediana do progresji (95%CI) [lata]	2,0 (1,53; NE)	–
Odsetek:		
Kobiet [%]		50
Mężczyzn [%]		50
Średnia OS po progresji (min; max) [lata]		1,17 (1,08; 1,25)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Assessment report AYVAKYT https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ayvakyt-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 02.02.2021].

Przyjęcie wszystkich wyżej wymienionych założeń będzie przeszacowywać wynik i należy spodziewać się mniejszej efektywności klinicznej niż wyliczona w niniejszym modelu (wersja optymistyczna).

7.1.2. Analiza ekonomiczna

Poza założeniami przyjętymi w analizie klinicznej, analiza ekonomiczna uwzględni dodatkowo następujące punkty:

- Zgodnie z ChPL założono, że lek będzie przyjmowany jako terapia ciągła, trwająca do progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.
- Koszty terapii oszacowano zgodnie z metodologią wspólną dla wszystkich ocenianych technologii. Dane dotyczące kosztów produktu leczniczego Ayvakyt pochodzą z [redacted] i uwzględniają jednakową cenę dla wszystkich dostępnych na rynku dawek leku. W związku z powyższym, do wyliczeń przyjęto cenę za opakowanie, a nie za 1 mg substancji czynnej (założenie na korzyść ocenianej technologii). W związku z tym, że jest to terapia ciągła, oszacowano jej roczny koszt.
- Założono, że grupa kontrolna nie otrzymuje leczenia, a więc koszt komparatora jest równy 0 PLN, co może mieć wpływ na niedoszacowanie kosztów komparatora.

- Nie uwzględniano kosztów dodatkowych takich jak np. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, hospitalizacji. [redacted], koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.
- W związku z przyjętym założeniem ICER=ICUR, wskaźniki ICER są obliczane na podstawie wyników oszacowanych inkrementalnych efektów zdrowotnych z części klinicznej.
- W ramach analizy wrażliwości oszacowano minimalny i maksymalny koszt terapii z uwzględnieniem +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii.
- W modelowaniu nie uwzględniano dyskontowania kosztów.

W celu ułatwienia interpretacji wyników analizy dodatkowo obliczono:

- wskaźnik efektywności, uwzględniający wysokość ustawowego progu opłacalności kosztowej (3 PKB/QALYG). Wartości powyżej 1 LYG identyfikują interwencje efektywne kosztowo, im mniejsza wartość, tym gorsza efektywność.
- % ceny leku efektywnego kosztowo – wskaźnik ten informuje jaka część ceny, przy powyższych założeniach, mogłaby być uznana za efektywną.

7.2. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

Na podstawie danych dostępnych w [redacted] do wyliczeń przyjęto cenę za opakowanie. Cena ta była taka sama dla wszystkich dawek produktu leczniczego Ayvakyt. W analizie wrażliwości uwzględniono cenę minimalną (-20% ceny podstawowej) i maksymalną (+20% ceny podstawowej).

Przyjęto, że lek jest stosowany w sposób ciągły, a koszty komparatora są równe zero (brak leczenia).

Poniżej zaprezentowano oszacowanie rocznych kosztów terapii lekiem Ayvakyt zgodnie z dawkowaniem opisanym w ChPL. Cennik leków przedstawiono w Załączniku Cennik technologii lekowych.

Tabela 20. Koszty rocznej terapii preparatem leczniczym Ayvakyt

Roczny koszt terapii [PLN]	Ayvakyt	Komparator
Minimalny (+20%)	[redacted]	[redacted]
Średni	[redacted]	[redacted]
Maksymalny (-20%)	[redacted]	[redacted]

Źródło: Opracowanie własne.

Zgodnie z opublikowanymi przez IQWiG danymi koszty obejmujące tylko przyjmowanie leku, stosowanego przez rok wynoszą 398 319,42 EUR (1 820 280 PLN) z 16% VAT¹⁶. Z kolei cena za opakowanie w analizie brytyjskiej (NICE) jest równa 26 667 GBP (135 360 PLN)¹⁷, w związku z czym roczny koszt terapii w tym przypadku wynosi 1 624 320 PLN.

7.3. Wyniki modelu farmakoekonomicznego

7.3.1. Analiza kliniczna

Wyniki niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej i zyskane lata życia w horyzoncie dożywotnym przedstawiają tabele poniżej.

Tabela 21. Wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN)

Parametr	Populacja generalna	Ayvakyt	Komparator
Przewidywane lata życia	19,15	3,98	1,17
Utraczone lata życia związane z chorobą		15,17	17,98

¹⁶ Avapritinib (gastrointestinale Stromatumoren) https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4100/2020-11-01_IQWiG-Nutzenbewertung_Avapritinib_D-583.pdf [dostęp: 23.12.2020].

¹⁷ Single Technology Appraisal. Avapritin b for treating unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours [ID1626], NICE 2020 <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10523/documents/committee-papers> [dostęp: 23.12.2020].

Parametr	Populacja generalna	Ayvakyt	Komparator
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji		2,81	ND
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)		15%	ND

Źródło: Opracowanie własne.

Tabela 22. Zyskane lata życia w horyzoncie dożywoćni

Horyzont dożywoćni			
Wariant	Ayvakyt [LY]	Komparator [LY]	LYG
minimalny	2,16	0,00	2,16
oczekiwany	2,81	0,00	2,81
LYG horyzont dożywoćni	71,1%		

Źródło: Opracowanie własne.

Estymowaną średnią PFS z uwzględnieniem 95% przedziału ufności przedstawiono Tabela 23.

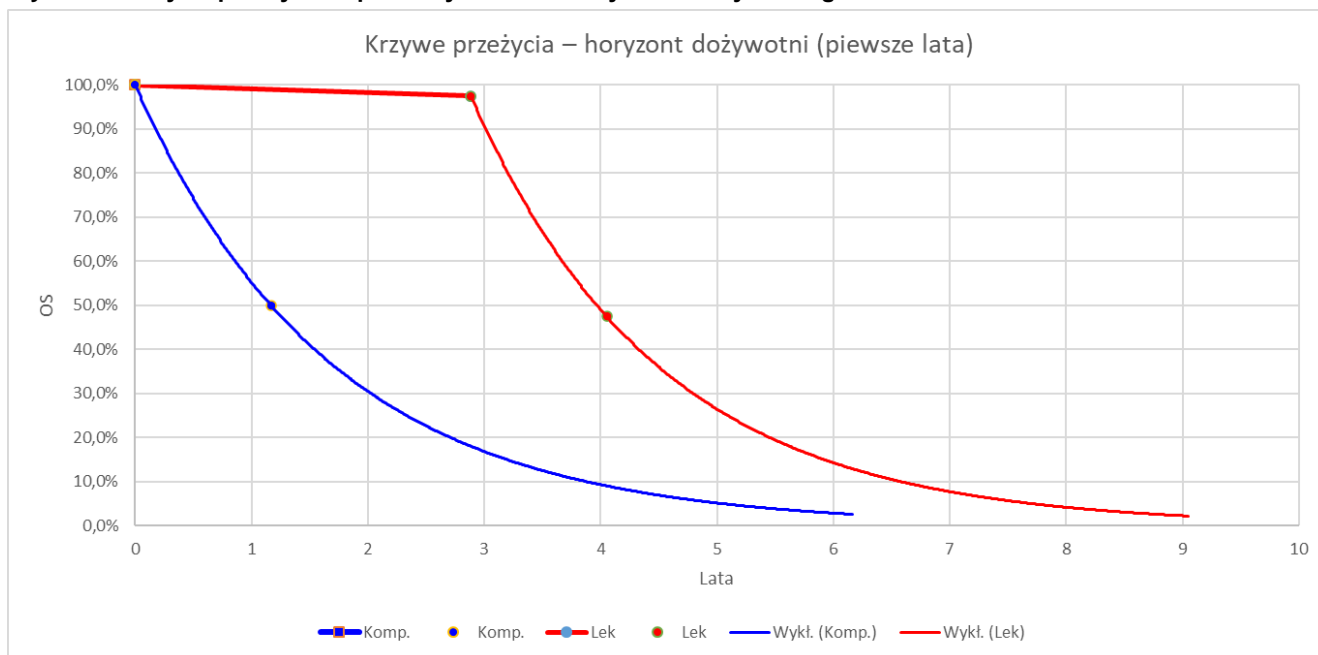
Tabela 23. Średnia PFS z uwzględnieniem 95% przedziału ufności

Estymowana średnia PFS – Ayvakyt			
5% CI PFS [miesiące]	26,5	5% CI PFS [rok]	2,21
średnia PFS [miesiące]	34,6	średnia PFS [rok]	2,89
95% CI PFS [miesiące]	ND	95% CI PFS [rok]	ND

Źródło: Opracowanie własne.

Poniżej przedstawiono wykresy przedstawiające krzywe PFS, uwzględniające ekstrapolacje (w dłuższym i krótszym czasie – w celu lepszej wizualizacji zachodzących zmian).

Wykres 1. Krzywe przeżycia w pierwszych latach horyzontu dożywoćni



Źródło: Opracowanie własne.

Wykres 2. Krzywe przeżycia w horyzoncie dożywnym



Źródło: Opracowanie własne.

Omówienie wyników analizy klinicznej

Oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN) dotyczą populacji w wieku 64 lat (wartość przyjęta za średnią wieku pacjentów w badaniu rejestracyjnym), dla której przewidywane lata życia wynoszą 19,15. UN oszacowano jako utracone lata życia spowodowane chorobą, które wyniosły 17,98 lat przy braku leczenia (komparator). Przy zastosowaniu terapii lekiem Ayvakyt przewidywane lata życia oszacowano na 3,98 (15,17 utraconych lat życia związanych z chorobą), w porównaniu z 1,17 lat dla komparatora.

Oszacowano, że dzięki zastosowaniu ocenianej interwencji pacjent zyska ok. 15% przewidywanej dla populacji generalnej długości życia.

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia wyniósł 2,81 LYG w horyzoncie dożywnym.

7.3.2. Analiza ekonomiczna

W Tabeli 24 przedstawiono zakres kosztów rocznej terapii produktem leczniczym Ayvakyt. Wyniki zestawiono dla horyzontu dożywnego.

Tabela 24. Różnice kosztów terapii w horyzoncie dożywnym

Koszt terapii dla oczekiwanych LY	Ayvakyt [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
minimalny			
oczekiwany			
maksymalny			

Źródło: Opracowanie własne.

Wartość inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów w horyzoncie dożywnym zestawiono w Tabeli 25.

Tabela 25. Wyniki ICER i korzyść zdrowotna dla terapii produktem leczniczym Ayvakyt

Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (oczekiwany LYG) przy zmianie kosztów			Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt) przy zmianie efektów zdrowotnych				
Horyzont dożywotni	ICER [PLN/LYG]	ICER/próg	Horyzont dożywotni	ICER [PLN/LYG]	ICER/próg	Korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku – efektywne kosztowo
Dla minimalnego kosztu	■	■	Dla optymistycznego LYG	■	■	■	■
Dla oczekiwanego kosztu	■	■	Dla oczekiwanego LYG	■	■	■	■
Dla maksymalnego kosztu	■	■	Dla pesymistycznego LYG	■	■	■	■

Źródło: Opracowanie własne.

Omówienie wyników analizy ekonomicznej

Oczekiwany koszt terapii produktem leczniczym Ayvakyt w horyzoncie dożywotnim oszacowano na ■. W związku z taką samą ceną opakowań przyjęto różnicę ±20% od ceny wyjściowej. Zgodnie z tym założeniem cena minimalna jest równa ■, a maksymalna ■. Inkrementalna różnica kosztów pozostała bez zmian z powodu przyjęcia zerowych kosztów komparatora (brak leczenia).

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER wyniósł: ■

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie ■

Ze względu na to, że w analizie klinicznej nie przeprowadzono oszacowań w wariantach optymistycznym i pesymistycznym, ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu oszacowano tylko dla oczekiwanego LYG – ■

7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 11.12.2020 r. i 21.12.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Ayvakyt, avapritinib, avapritinibum.

W celu zidentyfikowania opublikowanych analiz HTA dotyczących ocenianej technologii lekowej dokonano przeszukania wolnotekstowego w wyszukiwarce internetowej Google oraz systematycznego przeszukania bazy danych medycznych Medline via PubMed oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wynik wyszukiwania przedstawionych powyżej stron internetowych zestawiono w Tabeli 26. Zidentyfikowano analizę HTA opublikowaną przez NICE.

Tabela 26. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
NICE 2020	<p>Analiza firmy: Populacja: Pacjenci z nieoperacyjnym lub przerzutowym GIST leczeni imatynibem i 1 lub 2 innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej. Typ analizy: CEA. Perspektywa: Płatnik publicznego. Horyzont: 40 lat. Dyskontowanie: 3,5% dla kosztów i wyników. Źródło danych klinicznych: badanie NCT02508532 (NAVIGATOR) (badanie pierwszej fazy, jednoramienne, metodą otwartej próby) i BLU-285-1002 (retrospektywny przegląd dokumentacji medycznej). Porównanie pośrednie między badaniem klinicznymi a ustaloną praktyką kliniczną. Próg opłacalności: 50 000 GBP (253 800 PLN).</p>	<p>Analiza firmy: Avapritinib vs. ustalona praktyka kliniczna (ECM) ECM (ang. <i>established clinical management</i>) zdefiniowano jak :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. linia leczenia – imatynib; • 2. linia leczenia – sunitynib; • 3. linia leczenia – regorafen b. 	<p>Analiza firmy: Założono, że pacjenci z mutacją D842V w PDGFRA jako pierwszą linię otrzymają awaprytyn b, po niepowodzeniu terapii zostanie wprowadzone leczenie wspomagające. Koszty ECM zakładają terapię imatynibem, sunitynibem i regorafenibem (1., 2. i 3. linia leczenia). Uznano, że awaprytynib w leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego GIST z mutacją PDGFRA D842V należy uznać za terapię u schyłku życia. Istnieje wyraźna niezaspokojona potrzeba medyczna, wynikająca z wysokiego poziomu obciążenia chorobą, niskiej oczekiwanej długości życia i braku skuteczności dostępnego leczenia.</p> <p>Wyliczenia firmy: LYG Avapritinib=8,01 LYG ECM=1,77 Inkrementalne LYG=6,24</p> <p>Analiza deterministyczna ICER [GBP/QALY]= 49 996 GBP/QALY ICER [PLN/QALY]*= 253 780 PLN/QALY</p> <p>Analiza probabilistyczna ICER [GBP/QALY]=52 375 GBP/QALY ICER [PLN/QALY]*=265 856 PLN/QALY</p> <p>Wyliczenia NICE: Korekta wyliczeń firmy ICER [GBP/QALY]=50 003 GBP/QALY ICER [PLN/QALY]= 253 815 PLN/QALY Z uwzględnieniem wyników z badania NCT02508532 (NAVIGATOR) z datą odcięcia – 03.2020 r.: ICER [GBP/QALY]=125 309 GBP/QALY ICER [PLN/QALY]=636 068 PLN/QALY</p>

*Zgodnie ze średnim kursem na dzień 03.11.2020 r., wynoszącym 1,00 GBP=5,076 PLN.

ECM – ustalona praktyka kliniczna (established clinical management).

Źródło: Single Technology Appraisal. Avapritinib for treating unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours [ID 1626], NICE 2020 <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10523/documents/committee-papers> [dostęp: 23.12.2020].

Populację, będącą podstawą analizy wykonanej przez firmę, stanowili pacjenci z nieoperacyjnym lub przerzutowym GIST leczeni imatynibem i 1 lub 2 innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej. Źródła oszacowań obejmowały wyniki z badania NCT02508532 (NAVIGATOR) i retrospektywnego przeglądu dokumentacji medycznej (BLU-285-1002). Na podstawie analizy przedłożonej przez firmę farmaceutyczną inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia wyniósł 6,24 LYG. ICER w analizie deterministycznej był równy 253 780 PLN/QALY, a w probabilistycznej 265 856 PLN/QALY. Ustalono, że przy progu opłacalności równym 253 800 PLN Avvakyt ma 42,4% szans na bycie efektywnym kosztowo.

Według wyliczeń NICE inkrementalny wskaźnik efektywności kosztów po korekcie uwzględniającej koszty opieki ambulatoryjnej był równy 253 815 PLN/QALY.

Zauważono, że w trakcie terapii produktem leczniczym Avvakyt może dojść do marnotrawstwa leku, a ponieważ orientacyjna cena awaprytynibu jest taka sama niezależnie od dawki, może to wpłynąć na koszty leczenia. Komisja zwróciła uwagę, że w badaniu NCT02508532 (NAVIGATOR) u 71% pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym GIST z mutacją D842V w PDGFRA zmniejszono dawkę do 200 mg lub 100 mg raz dziennie w trakcie terapii. Odnotowano również, że 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia 27 pacjentów nadal przyjmowało awaprytynib, przy czym 22% otrzymywało dawkę 300 mg raz na dobę, 37% pacjentów – 200 mg raz dziennie i 41% – 100 mg raz dziennie.

ERG (ang. *Evidence Review Group*) przyjęło, że odsetek pacjentów leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej w przypadku ustalonego postępowania klinicznego wynosił 20% dla imatynibu, 10% dla sunitynibu i 10% dla

regorafenibu, zamiast 100% dla imatynibu w pierwszej linii, następnie sunitynibu w drugiej linii i regorafenibu w trzeciej linii jak założyła firma farmaceutyczna.

Firma wykonała ekstrapolację przy zastosowaniu następujących rozkładów: wykładniczego, Weibulla, Gomperta, log-normalnego i logistycznego. Komisja zauważyła, że rozkład Weibulla zapewnił najlepsze statystyczne dopasowanie do danych i że rozkład ten został również zastosowany w celu ekstrapolacji całkowitego przeżycia dla ustalonej praktyki klinicznej (ang. *established clinical management*, ECM). Uzgodniono, że ekstrapolacja całkowitego czasu przeżycia powinna być przeprowadzana bezpośrednio na podstawie pełnych nieocenzurowanych danych z badania NCT02508532 (NAVIGATOR) przy użyciu tego samego modelu, co w przypadku ustalonej praktyki klinicznej. Jednak w celu oszacowania całkowitego przeżycia w ramieniu awaprytynibu firma zastosowała modelowanie komponentów, które wykorzystywało: śmiertelność przed przerwaniem leczenia i czas leczenia z badania NCT02508532 (NAVIGATOR) oraz ekstrapolowane przeżycie dla pacjentów z grupy ustalonej praktyki klinicznej (BLU-285-1002).

Firma przyjęła również założenie, że czas trwania efektu leczenia po zaprzestaniu terapii wynosi 60 miesięcy. W analizie NICE skrócono ten czas do 1 miesiąca.

Komisja zauważyła, że użycie nieocenzurowanych danych z analizy IPW całkowitego przeżycia z badania NCT02508532 (NAVIGATOR) spowodowało, że ICER był wyższy niż w przypadku wycień firmy i wynosił 80 343 GBP/QALY (407 821 PLN/QALY). Po aktualizacji analizy przypadków (data odcięcia danych na dzień 03.2020 r.) poziom ICER dla awaprytynibu w porównaniu z ustalonym leczeniem klinicznym wyniósł 636 068 PLN/QALY. Wyliczony ICER przekroczył zakres prognozy opłacalności, który w Wielkiej Brytanii jest równy 253 800 PLN¹⁸.

W wyniku wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed zidentyfikowano 1 publikację. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale Załączniki niniejszego opracowania.

W odnalezionej publikacji oszacowany jest wpływ na budżet związany z wprowadzeniem awaprytynibu do standardów leczenia nieoperacyjnego lub przerzutowego GIST u pacjentów z mutacją PDGFRA eksonu 18. (mutacja oporna na imatynib – D842V w PDGFRA) lub jako terapię ≥3. linii leczenia w USA.

Opracowano 3-letni model wpływu na budżet, obejmujący koszty zakupu leków, testowania, monitorowania, zdarzeń niepożądanych i leczenia po progresji. W modelu założono, że wprowadzenie awaprytynibu wiązało się ze zwiększeniem liczby testów PDGFRA z obecnych 49% do 69%. Populacja objęta ubezpieczeniem zdrowotnym stanowiłaby 69% populacji komercyjnej, 22% Medicare i 9% Medicaid. Przyjęto częstość występowania GIST na poziomie 9,6 rozpoznań na milion osób, odsetek mutacji PDGFRA w eksonie 18. z przerzutami wynoszący 1,9% oraz odsetek progresji z leczenia pierwszego do czwartego rzutu wynoszący 17%.

W hipotetycznym planie, obejmującym milion osób, do leczenia kwalifikowało się mniej niż 0,1 nowych pacjentów z mutacją PDGFRA w eksonie 18. i 1,2 pacjentów otrzymujących terapię czwartej linii rocznie. Całkowity wzrost kosztów w roku trzecim wynosił:

- dla wszystkich kwalifikujących się dorosłych pacjentów z mutacją PDGFRA w eksonie 18. – 46 875 USD (183 136 PLN);
- dla chorych poddawanych leczeniu czwartej linii – 69 182 USD (270 287 PLN).

Łączny wpływ na budżet w roku 3. był równy 115 604 USD (451 653 PLN), razem z wyrównaniem w wysokości 3607 USD (14 092 PLN) w kosztach leczenia po progresji, których uniknięto lub opóźniono.

Większa liczba badań molekularnych skutkowało minimalnym wzrostem kosztów testów wynoszącym 453 USD (1 770 PLN) w roku 3.^{19,20}.

PODSUMOWANIE:

Według oszacowań NICE, po aktualizacji danych z badania NCT02508532 (NAVIGATOR) (data odcięcia danych na dzień 03.2020 r.) inkrementalny współczynnik efektywności kosztów był równy 636 068 PLN/QALY, co przekracza próg opłacalności w wysokości 253 800 PLN. W wycienieniach NICE skrócono czas efektu leczenia po zaprzestaniu terapii awaprytynibem z 60 miesięcy (założenia firmy farmaceutycznej) do 1 miesiąca. Dodatkowo zmieniono procentowy udział stosowanych terapii w ustalonej praktyce klinicznej dla chorych z mutacją D842V w PDGFRA.

¹⁸ Avapritinib for treating unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours, Committee discussion <https://www.nice.org.uk/consultations/1105/1/committee-discussion> [dostęp: 15.02.2021].

¹⁹ D. Proudman, Financial Implications of Avapritinib for Treatment of Unresectable Gastrointestinal Stromal Tumors in Patients With a PDGFRA Exon 18 Variant or After 3 Previous Therapies in a Hypothetical US Health Plan, JAMA Netw Open., 2020 Nov 2;3(11):e2025866.doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.25866.

²⁰ Zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 03.11.2020 r., wynoszącym 1,00 USD=3,9069.

Analiza wpływu na budżet w USA zakłada, że łączny koszt leczenia pacjentów z mutacją PDGFRA w eksonie 18. (mutacja D842V) w trzecim roku po wprowadzeniu leku do standardu terapii GIST wyniosłoby 183 136 PLN. Założono, że do leczenia kwalifikowałoby się mniej niż 0,1 nowych przypadków na milion rocznie. Z kolei koszt terapii pacjentów podanych leczeniu czwartej linii z zastosowaniem awaprytynibu byłby równy 270 287 PLN. Szacowana populacja wyniosłaby 1,2 pacjentów na milion rocznie.

7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.12.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Ayvakyt, avapritinib, avapritinibum. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną i 1 rekomendację negatywną. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 27. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja, rok	Źródło	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2020	https://www.nice.org.uk/consultations/1105/1/recommendations	Nieresekcyjne a bo przerzutowe nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) z mutacją receptora płytkowego czynnika wzrostu alfa (PDGFRA) D842V u dorosłych.	W ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu awaprytynib nie jest zalecany do leczenia nieoperacyjnych lub przerzutowych guzów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) z mutacją receptora płytkowego czynnika wzrostu alfa (PDGFRA) D842V u dorosłych. Nie ma bezpośrednich badań porównujących awaprytyn b z ustalonym leczeniem klinicznym, pośrednie dowody sugerują, że osoby z GIST, które otrzymują awaprytyn b, mogą żyć dłużej, a także żyć dłużej, zanim ich choroba się pogorszy. Awaprytynib spełnia kryteria NICE dotyczące leczenia przedłużającego życie u jego schyłku. Ale nawet biorąc to pod uwagę, najbardziej wiarygodne szacunki opłacalności są wyższe niż zakres zwykle uważany za opłacalne wykorzystanie zasobów NHS. Tak więc awaprytynib nie jest zalecany. Awaprytynib nie spełnia kryteriów włączenia do Funduszu Leków na Raka (ang. <i>Cancer Drugs Fund</i>), ponieważ nie ma potencjału opłacalności przy oferowanej cenie.
HAS 2020	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/dc_2020_0275_eco_avvakyt_cd_2020_11_26.pdf	Nieresekcyjne a bo przerzutowe nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST).	Komisja ds. Oceny Ekonomicznej i Zdrowia Publicznego nie przeprowadziła oceny medyczo-ekonomicznej leku Ayvakyt, ponieważ stwierdziła, że nie będzie on miał wpływu na wydatki na ubezpieczenie zdrowotne.
IQWiG 2021	https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4100/2020-11-01_IQWiG-Nutzenbewertung_Avapritinib_D-583.pdf	Nieresekcyjne a bo przerzutowe nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) z mutacją receptora płytkowego czynnika wzrostu alfa (PDGFRA) D842V u dorosłych.	Na zlecenie G-BA, IQWiG oceniło dokumentację firmy farmaceutycznej w odniesieniu do liczby populacji docelowej oraz kosztów leczenia. Pomimo niepewności uznano, że zakres populacji docelowej (<1–84) jest prawdopodobny. Przedstawione przez firmę koszty rocznej terapii w ocenie IQWiG są wiarygodne i wynoszą 398 319,42 EUR (1 820 280 PLN*) z 16% VAT. Potwierdzono dodatkowe korzyści płynące ze stosowania preparatu leczniczego Ayvakyt. Kolejnym etapem jest ocena zakresu dodatkowej korzyści przez G-BA.

Organizacja, rok	Źródło	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA 2021	https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4102/2020-11-01_G-BA-Nutzenbewertung_Avapritinib_D-583.pdf	Niereselekcyjne a bo przerzutowe nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) z mutacją receptora płytkowego czynnika wzrostu alfa (PDGFRA) D842V u dorosłych.	Otwarcie procedury opiniowania, po której nastąpi ostateczne podjęcie decyzji przez G-BA.

*Zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 03.11.2020 r., wynoszącym 1,00 EUR=4,59 PLN

Źródło: Opracowanie własne.

PODSUMOWANIE:

Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Ayvakyt odnaleziono na stronach internetowych agencji HTA z Wielkiej Brytanii, Francji i Niemczech. Zalecenia przedstawione przez NICE zaznaczają, że awaprytynib nie spełnia kryteriów włączenia do Funduszu Leków na Raka (ang. *Cancer Drugs Fund*), ponieważ nie ma potencjału opłacalności przy oferowanej cenie.

Zgodnie z dokumentem opublikowanym przez HAS produkt leczniczy Ayvakyt nie podlega ocenie medyczno-ekonomicznej, ponieważ nie ma wpływu na wydatki ubezpieczenia zdrowotnego.

IQWiG potwierdziło dodatkowe korzyści płynące ze stosowania preparatu leczniczego Ayvakyt. G-BA rozpoczęło procedurę opiniowania, po której nastąpi ostateczne podjęcie decyzji.

7.6. Dyskusja analiz farmakoekonomicznych

W celu wyliczenia inkrementalnego efektu zdrowotnego wyrażonego w zyskanych latach życia LYG oraz ICER wykorzystano dane z badania rejestracyjnego NCT02508532 (NAVIGATOR) dotyczące mediany PFS. W związku z brakiem komparatora, jako porównanie przyjęto brak leczenia (brak efektu zdrowotnego i kosztów). Wyniki przedstawiono w horyzoncie dożywoć.

Oczekiwany roczny koszt terapii produktem leczniczym Ayvakyt oszacowano na [redacted]. W związku z taką samą ceną opakowań przyjęto różnicę $\pm 20\%$ od ceny wyjściowej. Zgodnie z tym założeniem cena minimalna jest równa [redacted], a maksymalna wynosi [redacted].

Zgodnie z opublikowanymi przez IQWiG danymi koszty obejmujące tylko przyjmowanie leku, stosowanego przez rok wynoszą 398 319 EUR (1 820 280 PLN) z 16% VAT²¹. Cena ta jest [redacted] z wycieńczonych Agencji.

Z kolei cena za opakowanie w analizie brytyjskiej (NICE) jest równa 26 667 GBP (135 360 PLN)²². Roczny koszt terapii w tym przypadku wynosi 1 624 320 PLN.

Oczekiwany koszt terapii produktem leczniczym Ayvakyt w horyzoncie dożywoć oszacowano na [redacted], cena minimalna jest równa [redacted], a maksymalna wynosi [redacted]. Inkrementalna różnica kosztów pozostała bez zmian z powodu przyjęcia zerowych kosztów komparatora (brak leczenia).

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia wyniósł 2,81 LYG.

Dla porównania w analizie ekonomicznej firmy farmaceutycznej przedłożonej do oceny NICE oszacowano LYG na 6,24. Populację stanowili pacjenci z nieoperacyjnym lub przerzutowym GIST leczeni imatynibem i 1 lub 2 innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej. Źródła oszacowań obejmowały wyniki z badania NCT02508532 (NAVIGATOR) i retrospektywnego przeglądu dokumentacji medycznej (BLU-285-1002). Założono, że miałyby one być stosowane jako pierwsza linia leczenia w GIST z mutacją D842V w PDGFRA, wypierając obecnie stosowane linie terapii.

W celu oszacowania całkowitego przeżycia w ramieniu awaprytynibu firma zastosowała modelowanie komponentów, które wykorzystywało: śmiertelność przed przerwaniem leczenia i czas leczenia z badania NCT02508532 (NAVIGATOR) oraz ekstrapolowane przeżycie dla pacjentów z grupy ustalonej praktyki klinicznej (BLU-285-1002).

²¹ Avapritinib (gastrointestinale Stromatumoren) https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4100/2020-11-01_IQWiG-Nutzenbewertung_Avapritinib_D-583.pdf [dostęp: 23.12.2020].

²² Single Technology Appraisal. Avapritinib for treating unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours [ID1626], NICE 2020 <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10523/documents/committee-papers> [dostęp: 23.12.2020].

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER wyniósł: [REDACTED], [REDACTED]
[REDACTED]

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie [REDACTED]
[REDACTED]

Ze względu na to, że w analizie klinicznej nie przeprowadzono oszacowań w wariacie optymistycznym i pesymistycznym, ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu oszacowano tylko dla oczekiwanego LYG – [REDACTED]

ICER w analizie deterministycznej firmy farmaceutycznej przedłożonej NICE był równy 253 780 PLN/QALY, a w probabilistycznej 265 856 PLN/QALY, firma ustaliła, że przy progu opłacalności równym 253 800 PLN Ayvakyt ma 42,4% szans na bycie efektywnym kosztowo.

Według wyliczeń NICE inkrementalny wskaźnik efektywności kosztów po korekcie uwzględniającej koszty opieki ambulatoryjnej był równy 253 815 PLN/QALY. ERG (ang. *evidence review group*) przyjęło, że odsetek pacjentów leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej w przypadku ustalonego postępowania klinicznego wynosił 20% dla imatynibu, 10% dla sunitynibu i 10% dla regorafenibu zamiast 100% dla imatynibu w pierwszej linii, następnie sunitynibu w drugiej linii i regorafenibu w trzeciej linii jak założyła firma farmaceutyczna.

Firma przyjęła również założenie, że czas trwania efektu leczenia po zaprzestaniu terapii wynosi 60 miesięcy. W analizie NICE skrócono ten czas do 1 miesiąca.

Komisja zauważyła, że użycie nieocenzurowanych danych z analizy IPW całkowitego przeżycia z badania NCT02508532 (NAVIGATOR) spowodowało, że ICER był wyższy niż w przypadku wyliczeń firmy i wynosił 80 343 GBP/QALY (407 821 PLN/QALY). Po aktualizacji analizy przypadków (data odcięcia danych na dzień 03.2020 r.) poziom ICER dla awaprytynibu w porównaniu z ustalonym leczeniem klinicznym wyniósł 636 068 PLN/QALY. Wyliczony ICER przekroczył zakres progu opłacalności, który w Wielkiej Brytanii jest równy 253 800 PLN.

Wszystkie analizy wskazują na potencjalne korzyści kliniczne związane z zastosowaniem ocenianej technologii,
[REDACTED]
[REDACTED]

8. Ocena niepewności wnioskowania

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- badanie pierwszej fazy (NCT02508532 (NAVIGATOR));
- brak komparatora (NCT02508532 (NAVIGATOR));
- mała populacja badana (NCT03465722 (VOYAGER));
- nie badano jakości życia pacjentów (NCT02508532 (NAVIGATOR)) a wyniki z badania NCT03465722 (VOYAGER) są niedostępne;
- dane są niedojrzałe (NCT02508532 (NAVIGATOR));
- brak dostępnego protokołu z badań klinicznych, kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów pochodziły z EPAR Ayvakyt;
- dane z badania NCT03465722 (VOYAGER), w którym awaprytynib jest porównywany z regorafenibem są jeszcze niedostępne. Przewidywany czas zakończenia badania to marzec 2021 r.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie było prowadzone w kilkunastu ośrodkach m.in. w Polsce.

8.3. Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

- Założono, że jakość życia w trakcie leczenia jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (ICER=ICUR). Należy się spodziewać, że ICUR może być istotnie niższy niż ICER. Nieopublikowane wyniki jakości życia w trakcie terapii mogą być znacznie gorsze od oczekiwań. Nie uwzględniono spadku jakości życia związanego z wystąpieniem działań niepożądanych.
- Przyjęto, że średnie przeżycie po progresji jest takie samo w obu grupach, w związku z czym nie uwzględniano jego wpływu na wynik inkrementalny.
- W związku z brakiem danych pozwalających na wyciągnięcie wniosków dotyczących wpływu interwencji na śmiertelność w czasie PFS, przyjęto, że ryzyko zgonu w tym okresie jest analogiczne jak u osób w tym samym wieku w populacji generalnej.
- Założono, że różnice pomiędzy populacją badaną i populacją polską nie powinny istotnie wpływać na wyniki oszacowań dotyczących skuteczności leczenia czy utraconych lat życia.
- Założono, że grupa kontrolna nie otrzymuje leczenia, a więc koszt komparatora jest równy 0 PLN, co może mieć wpływ na niedoszacowanie kosztów komparatora.
- Nie uwzględniano kosztów dodatkowych takich jak np. koszty hospitalizacji, koszty badań molekularnych w kierunku mutacji D842V w PDGFRA lub leczenia działań niepożądanych terapii. [redacted], koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną. Koszty te mogą mieć większe znaczenie w przypadku szerszego wykonywania testów dotyczących występowania mutacji D842V (koszty tych badań mogłyby być ewentualnie elementem umowy RSS).

8.4. Niepewności związane z modelowaniem

- Model farmakoekonomiczny opiera się na punkcie końcowym (PFS) i zakłada, że miernik ten wskazuje na okres dobrej jakości życia. Założenie to może być niespełnione, gdy w trakcie leczenia pojawiają się istotne działania niepożądane, które w znaczący sposób mogą niwelować korzyści kliniczne. Niezbędne są dane dotyczące oceny jakości życia pacjentów, niepewność ta mogła by być ograniczona przez zastosowanie umowy RSS uwzględniającej obniżenie wartości wraz ze spadkiem ocenianej jakości życia leczonych pacjentów.
- Jako komparator przyjęto brak leczenia, czyli brak efektu zdrowotnego i kosztów.

-
- Ze względu na dostępność danych dotyczących wartości PFS w dwóch punktach czasowych, w celu oszacowania krzywych PFS i przeżycia wykorzystano trend wykładniczy. Oparcie modelowania o pojedyncze punkty czasowe obarczone jest większą niepewnością niż analiza krzywych przeżycia, takie założenie było jednak konieczne ze względu na niedostępność danych.
 - Ze względu na to, że w badaniu nie określono górnej granicy przedziału ufności dla mediany PFS, nie przeprowadzono oszacowań w wariancie maksymalnym.
 - Ze względu na to, że nie przeprowadzono oszacowań w wariancie maksymalnym dla ocenianej interwencji oraz nie ma danych dot. komparatora, nie jest możliwe oszacowanie wariantu optymistycznego, zakładającego maksymalny efekt zdrowotny ocenianej interwencji i minimalny efekt komparatora oraz wariantu pesymistycznego, zakładającego minimalny efekt zdrowotny ocenianej interwencji i maksymalny efekt komparatora.
 - W modelowaniu nie uwzględniano dyskontowania kosztów.

8.5. Niepewność dodatkowych danych

Brak.

9. Wnioski

9.1. Jakość materiału dowodowego

Zidentyfikowano dwa badania kliniczne dla produktu leczniczego Ayvakyt, które oceniały skuteczność i bezpieczeństwo stosowania awaprytynibu. Kryterium kwalifikacji do badania było tożsamy ze wskazaniem produktu leczniczego Ayvakyt.

Badanie NCT02508532 (NAVIGATOR) było jednoramiennym badaniem I fazy. Zakładało ono podział na dwie części. Głównymi założeniami części pierwszej było określenie maksymalnej tolerowanej dawki (ang. *maximum tolerated dose*, MTD) i zalecanej dawki awaprytynibu w drugiej fazie badania (ang. *recommended Phase 2 dose*, RP2D) oraz określenie wstępnego bezpieczeństwa i tolerancji. Awaprytynib podawano raz dziennie, dawka początkowa wynosiła 30 mg. Zwiększenie dawki było możliwe raz dziennie w ciągu 28-dniowych cykli, aż do ustalenia maksymalnej tolerowanej dawki lub zalecanej dawki z kolejnej części badania. W drugiej części dawka początkowa była maksymalną tolerowaną dawką z części pierwszej i wynosiła <300 mg, 300 mg lub 400 mg.

Punkty końcowe odnosiły się do przeżycia (OS jako dodatkowy punkt końcowy), czasu do progresji choroby (PFS), czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) i całkowitego odsetka odpowiedzi na leczenie (ORR).

Ograniczeniami badania NCT02508532 (NAVIGATOR) zidentyfikowanymi przez Agencję były przede wszystkim wczesna faza badania (I faza), brak pomiarów jakości życia pacjentów, brak randomizacji, oparcie wyników na zastępczych punktach końcowych (ORR, DOR i PFS) oraz różnorodność we wcześniejszych terapiach TKI pacjentów zakwalifikowanych do badania (różne linie leczenia).

Jakość badania za pomocą skali NICE dedykowanej badaniom jednoramiennym oceniono na bardzo dobrą (ocena 7/8). Szczegółową ocenę badania przedstawiono w Tabeli 12.

Badanie III fazy NCT03465722 (VOYAGER) zostało zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa awaprytynibu w porównaniu z regorafenibem u pacjentów stosujących ≥ 3 linię leczenia GI ST. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej awaprytynib (dawka 300 mg na dobę) lub regorafenib (dawka 160 mg na dobę przez 3 z 4 tygodni). Pacjenci mogli zostać włączeni niezależnie od ich statusu mutacji PDGFRA-D842V, który był również czynnikiem stratyfikacji. Włączono 13 pacjentów z mutacją PDGFRA-D842V, 7 w grupie awaprytynibu i 6 w grupie regorafenibu.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był PFS określony na podstawie centralnej weryfikacji radiologicznej według kryteriów mRECIST w wersji 1.1. W badaniu oceniano również wpływ terapii na całkowite przeżycie (OS jako drugorzędowy punkt końcowy), jakość życia pacjentów za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-30 i odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR).

W wyniku oceny wiarygodności (ryzyka błędu systematycznego) badania za pomocą skali Cochrane zidentyfikowano niskie ryzyko błędu w przypadku 2 z 7 domen. Wysokie ryzyko błędu określono w przypadku domeny „Zasłepienie badaczy i pacjentów”. Domenom „Ukrycie kodu alokacji”, „Kompletność danych”, „Selektywne raportowanie wyników” i „Inne czynniki” przypisano nieznanie ryzyko. Głównym ograniczeniem w ocenie badania jest brak dostępności wyników, ocenę za pomocą skali Cochrane przedstawiono w Tabeli 13.

Wyniki z trwającego badania NCT03465722 (VOYAGER) mogą być znaczące w ocenie leku Ayvakyt, ponieważ jest to dwuramienne, randomizowane badanie trzeciej fazy z komparatorem. Drugorzędowe punkty końcowe dotyczą przeżycia całkowitego (OS), ale również jakości życia na podstawie kwestionariusza EORTC-QLQ-30. Ocena jakości życia ze względu na działania niepożądane mogące w znacznym stopniu obniżyć jego jakość jest ważnym aspektem w ocenie leku. Niestety na obecną chwilę liczba pacjentów z mutacją D842V w PDGFRA biorących udział w tym badaniu jest niewielka. Opublikowane wyniki dotyczą grupy 13 osób.

9.2. Siła interwencji

Zgodnie z danymi z badania NCT02508532 (NAVIGATOR) nie osiągnięto mediany całkowitego przeżycia – OS oszacowano na 88,6% (95% CI: 78,0; 99,1) po 18 miesiącach i 70,6% (95% CI: 55,2; 86,0) po 24 i 36 miesiącach. Wyniki z badania NCT03465722 (VOYAGER) nie są dostępne.

W badaniu NCT02508532 (NAVIGATOR) nie oceniano jakości życia. Z kolei w badaniu NCT03465722 (VOYAGER), za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-30, badano wpływ choroby na jakość życia pacjentów. Wyniki nie są dostępne.

W badaniu NCT02508532 (NAVIGATOR) mediana PFS wynosiła 24 mies. (95% CI: 18,4; NE). W przypadku badania NCT03465722 (VOYAGER) nie została jeszcze osiągnięta (95% CI: 9,7; NE).

W badaniu NCT02508532 (NAVIGATOR) korzyść kliniczna (CBR) została udokumentowana u 97,4% pacjentów. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) ustalony na podstawie centralnej weryfikacji radiologicznej według kryteriów mRECIST 1.1 zaobserwowano u 94,7%.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wynosił 22,1 mies. (95% CI: 14,1; NE).

W badaniu NCT03465722 (VOYAGER) wśród pacjentów z mutacją D842V, ORR w grupie awaprytynibu wynosiło 42,9% w stosunku do braku odpowiedzi w ramieniu regorafenibu. Wszystkie odpowiedzi na leczenie były częściowe.

Dane dotyczące bezpieczeństwa z badania NCT02508532 (NAVIGATOR) wykazały, że >99% pacjentów zgłaszało jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, z których 80% było \geq G3 (13% śmiertelnych zdarzeń niepożądanych G5), 65% opisanych przypadków było SAE, a 27% doświadczyło zdarzeń niepożądanych, które doprowadziły do całkowitego przerwania leczenia.

Analiza bezpieczeństwa z trzeciej fazy badania NCT03465722 (VOYAGER) była tożsama z wynikami otrzymanymi w badaniu NCT02508532 (NAVIGATOR). Ogółem 99% pacjentów zgłosiło jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w grupie leczonej awaprytynibem, w tym 75% AE \geq G3 (4% AE G5), 41% SAE i 13% zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do przerwania leczenia.

Odsetek pacjentów, u których odstawiono lek z powodu działań niepożądanych wyniósł 27% w badaniu NCT02508532 (NAVIGATOR) i 13% w badaniu NCT03465722 (VOYAGER).

9.3. Analiza farmakoekonomiczna

Na podstawie analizy danych z badania rejestracyjnego NCT02508532 (NAVIGATOR), przyjęto model oparty na czasie do progresji (PFS), który jest parametrem odzwierciedlającym korzyści odnoszone przez pacjentów.

Oszacowań dokonano dla horyzontu dożywotniego.

Oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN) dotyczą populacji w wieku 64 lat (wartość przyjęta za średnią wieku pacjentów w badaniu rejestracyjnym), dla której przewidywane lata życia wynoszą 19,15. UN oszacowano jako utracone lata życia spowodowane chorobą, które wyniosły 17,98 lat przy braku leczenia (komparator). Przy zastosowaniu terapii lekiem Ayvakyt przewidywane lata życia oszacowano na 3,98 (15,17 utraconych lat życia związanych z chorobą), w porównaniu z 1,17 dla komparatora.

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia wyniósł 2,81 LYG w horyzoncie dożywotnim.

Oszacowano, że dzięki zastosowaniu ocenianej interwencji pacjent zyska ok. 15% przewidywanej dla populacji generalnej długości życia.

Oczekiwany roczny koszt terapii produktem leczniczym Ayvakyt oszacowano na [redacted]. W związku z taką samą ceną opakowań przyjęto różnicę \pm 20% od ceny wyjściowej. Zgodnie z tym założeniem cena minimalna jest równa [redacted], a maksymalna [redacted]. Inkrementalna różnica kosztów pozostała bez zmian z powodu przyjęcia zerowych kosztów komparatora (brak leczenia).

Oczekiwany koszt terapii produktem leczniczym Ayvakyt w horyzoncie dożywotnim oszacowano na [redacted]. W związku z taką samą ceną opakowań przyjęto różnicę \pm 20% od ceny wyjściowej. Zgodnie z tym założeniem cena minimalna jest równa [redacted], a maksymalna [redacted]. Inkrementalna różnica kosztów pozostała bez zmian z powodu przyjęcia zerowych kosztów komparatora (brak leczenia).

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER wyniósł: [REDACTED]

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie [REDACTED]

Ze względu na to, że w analizie klinicznej nie przeprowadzono oszacowań w wariancie optymistycznym i pesymistycznym, ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu oszacowano tylko dla oczekiwanego LYG – [REDACTED]

9.4. Niepewności wnioskowania

Do głównych ograniczeń badania NCT02508532 (NAVIGATOR) należał brak użycia komparatora, wczesna faza badania (I faza), brak oceny jakości życia pacjentów stosujących awaprytynib.

Z kolei badanie NCT03465722 (VOYAGER) obejmowało małą populację pacjentów z mutacją D842V w PDGFRA (N=13), wyniki z kwestionariusza EORTC-QLQ-30 badającego jakość życia pacjentów są niedostępne.

Dodatkowo brak jest dostępnego protokołu z obu badań, analizując kryteria włączenia i wyłączenia uczestników korzystano z danych udostępnionych w EPAR Ayvakyt.

Przy modelowaniu nie uwzględniono spadku jakości życia pacjentów i założono, że jest ona taka sama jak w przypadku populacji generalnej. Założono, że grupa kontrolna nie otrzymuje leczenia, a więc koszt komparatora jest równy 0 PLN, co może mieć wpływ na niedoszacowanie kosztów komparatora. Nie uwzględniano kosztów dodatkowych takich jak np. koszty hospitalizacji, koszty badań molekularnych w kierunku mutacji D842V w PDGFRA lub leczenia działań niepożądanych terapii. Dodatkowo nie przeprowadzono dyskontowania kosztów.

Kluczowe niepewności:

- wpływ na przeżycie;
- wpływ na jakość życia,
- koszty badań niezbędnych do kwalifikacji;
- [REDACTED].

Znaczenie tych niepewności mogłoby być zmniejszone w przypadku zastosowania stosownych mechanizmów RSS.

10. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

- Akahoshi 2018** Akahoshi K. et al., Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor, *World J Gastroenterol.* Jul 14, 2018; 24(26): 2806-2817.
- Indio 2020** Indio V. et al., Gene Expression Profiling of PDGFRA Mutant GIST Reveals Immune Signatures as a Specific Fingerprint of D842V Exon 18 Mutation, *Front. Immunol.*, 02 June 2020 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00851>.
- Proudman 2020** Proudman D. et al., Financial Implications of Avapritinib for Treatment of Unresectable Gastrointestinal Stromal Tumors in Patients With a PDGFRA Exon 18 Variant or After 3 Previous Therapies in a Hypothetical US Health Plan, *JAMA Netw Open.*, 2020 Nov 2;3(11):e2025866.doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.25866.
- Rutkowski 2017** Rutkowski P., Ługowska I., Fijuth J. et al. Soft tissue sarcomas in adults. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 181–201.
- Rutkowski 2018** Rutkowski P., Szumera-Ciećkiewicz A., Gastrointestinal stromal tumors (GIST) – 2018, *Oncol Clin Pract.* 2018; 14.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ESMO 2018** Casali P.G. et al., Gastrointestinal Stromal Tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol* (2018) 29 (Suppl 4): iv68–iv78.
- G-BA 2021** Nutzenbewertung für Orphan Drugs, Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2021 von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO, Wirkstoff: Avapritinib, 1.02.2021.
- HAS 2020** Décision n°2020.0275/DC/SEESP du 26 novembre 2020 du collège de la Haute Autorité de santé constatant l'absence d'impact significatif du produit AYVAKYT sur les dépenses de l'assurance maladie, 26.11.2020.
- IQWiG 2021** Avapritinib (gastrointestinale Stromatumoren) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, 27.01.2021.
- NCCN 2021** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs). Version 1.2021. October 30, 2020.
- NICE 2020** National Institute for Health and Care Excellence, Single Technology Appraisal, Avapritinib for treating unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours [ID1626], NICE 2020.
- PTOK 2019** Rutkowski P. i in., Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych, *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 181–201.

Pozostałe publikacje

- Cena leku Ayvakyt** Drugs.com, Ayvakit Prices <https://www.drugs.com/price-guide/ayvakit>
- ChPL Ayvakyt** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ayvakyt (awaprytinib), data ostatniego przedłużenia pozwolenia : 24.09.2020.
- Clinical Trials NAVIGATOR** (NAVIGATOR) Study of BLU-285 in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) and Other Relapsed and Refractory Solid Tumors, *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT02508532, ostatnia aktualizacja: 22.01.2021.
- Clinical Trials VOYAGER** (VOYAGER) Study of Avapritinib vs Regorafenib in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic GIST, *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT03465722, ostatnia aktualizacja: 24.07.2020.
- Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r.** Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r.
- Opinia Rady Przejrzystości nr 3/2020 z dnia 7 stycznia 2020 r.** Opinia Rady Przejrzystości nr 3/2020 z dnia 7 stycznia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: GIST jelita krętego (ICD-10: C48). Nr zlecenia – 299/2019. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/299/ORP/u_1_3_200107_o_3_stivarga_r_egorafenib_rdtl_zacz.pdf
- Opinia Rady Przejrzystości nr 28/2015 z dnia 23 marca 2015 roku** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2015 z dnia 23 marca 2015 roku w sprawie oceny leku Stivarga (regorafenib), EAN 5908229302026, w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego GIST (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)”. Nr zlecenia – 004/2015. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/004/SRP/U_9_102_150323_stanowisko_28_Stivarga_regorafenib_w_ref.pdf
- Opinia Rady Przejrzystości nr 106/2019 z dnia 15 kwietnia 2019 r.** Opinia Rady Przejrzystości nr 106/2019 z dnia 15 kwietnia 2019 roku w sprawie substancji czynnej sorafenibum we wskazaniach pozarejestacyjnych: leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48) https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/u_15_135_190415_o_106_sorafenibum_off_label_cykl.pdf
- Opinia Rady Przejrzystości nr** Opinia Rady Przejrzystości nr 138/2016 z dnia 16 maja 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leku Nexavar (sorafenib) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego Nr zlecenia –

138/2016 z dnia 16 maja 2016 r.	93/2016. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/093/ORP/U_15_178_20160516_opinia_138_Nexavar_off_label.pdf
Opinia Rady Przejrzystości nr 145/2020 z dnia 15 czerwca 2020 r.	Opinia Rady Przejrzystości nr 145/2020 z dnia 15 czerwca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: GIST dwunastnicy (ICD10: C17). Nr zlecenia – 119/2020. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/119/ORP/U_24_181_200615_o_145_Stivarga_regorafenib_RDTL.pdf
Opinia Rady Przejrzystości nr 256/2020 z dnia 5 października 2020 r.	Opinia Rady Przejrzystości nr 256/2020 z dnia 5 października 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: GIST jelita cienkiego (jelito czcze) (ICD-10 C17). Nr zlecenia – 216/2020. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/216/ORP/U_40_329_05102020_o_256_Stivarga_regorafenib_RDTL.pdf
Raport Agencji	Stivarga (regorafenib) we wskazaniu GIST jelita cienkiego (jelito czcze) (ICD-10 C17) https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/216/RPT/OT.422.113.2020_Stivarga.pdf
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 2/2020 z dnia 9 stycznia 2020 r.	Opinia nr 2/2020 z dnia 9 stycznia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Stivarga (regorafenib), we wskazaniu: GIST jelita krętego (ICD-10: C48), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Nr zlecenia – 299/2019. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/299/REK/Rdtl_2_2020_Stivarga_czarna.pdf
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 19/2015 z dnia 23 marca 2015 r.	Rekomendacja nr 19/2015 z dnia 23 marca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Stivarga, regorafenib, tabl. powł, 40 mg, 84 tabl, w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)”. Nr zlecenia 004/2015. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/004/REK/RP_19_2015_Stivarga.pdf
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 68/2020 z dnia 18 czerwca 2020 r.	Opinia nr 68/2020 z dnia 18 czerwca 2020r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Stivarga (regorafenib), we wskazaniu: GIST dwunastnicy (ICD-10 C17), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Nr zlecenia – 119/2020. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/119/REK/Rdtl_68_2020_Stivarga.pdf
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 126/2020 z dnia 9 października 2020 r.	Opinia nr 126/2020 z dnia 9 października 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Stivarga (regorafenib), tabletki powlekane á 40 mg, we wskazaniu: GIST jelita cienkiego (jelito czcze) (ICD-10 C17), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Nr zlecenia – 216/2020. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/216/REK/Rdtl_126_2020_Stivarga_zaczernienia_BIP.pdf

11. Załączniki

11.1. Założenia do określenia populacji docelowej oraz wskaźników oceny efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zdrowotnych

Tabela 28 przedstawia propozycję programu lekowego dla preparatu Ayvakyt w leczeniu nieresekcyjnych lub przerzutowych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) z mutacją D842V w PDGFRA. Załączony program stanowi jedynie propozycję i wymaga konsultacji z ekspertami klinicznymi.

Tabela 28. Propozycja programu lekowego dla leczenia nieresekcyjnych lub przerzutowych GIST z mutacją D842V w PDGFRA dla leku Ayvakyt

Leczenie nieresekcyjnych lub przerzutowych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) z mutacją D842V w PDGFRA preparatem Ayvakyt		
Populacja docelowa	Szczegółowe warunki stosowania	Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności
<p>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia awaprytynibem z badania NCT02508532 (NAVIGATOR)</p> <p>1.1. Wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>1.2. Potwierdzona diagnoza nieoperacyjnego GIST z mutacją D842V w PDGFRA.</p> <p>1.3. Mutacja PDGFRA powinna zostać zidentyfikowana na podstawie oceny miejscowej lub centralnej, w archiwalnej próbce tkanki, a bo z nowej biopsji guza uzyskanej przed leczeniem awaprytynibem.</p> <p>1.4. Stan sprawności (ECOG) 0-2.</p> <p>1.5. Co najmniej 1 mierzalna zmiana zdefiniowana przez kryterium mRECIST 1.1.</p> <p>1.6. Próbka guza (tkanka archiwalna lub nowa biopsja guza) została przedłożona do testów w kierunku mutacji.</p> <p>2. Kryteria wyłączenia z leczenia awaprytynibem z badania NCT02508532 (NAVIGATOR)</p> <p>2.1. Pacjent doświadczył któregokolwiek z poniższych objawów w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki badanej substancji leczniczej:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Liczba płytek krwi <90 000/ml; o Bezwzględna liczba neutrofilii <1000/ml; o Hemoglobina <9 g/dl, transfuzja i podanie erytropoetyny były dopuszczalne na co najmniej 2 tygodnie przed zastosowaniem pierwszej dawki badanej substancji leczniczej, w celu osiągnięcia poziomu hemoglobiny o wartości co najmniej 9 g/dl; o Aminotransferaza asparaginianowa (AST) lub aminotransferaza alaninowa (ALT) >3 x górna granica normy (GGN), jeśli brak przerzutów do wątroby; >5 x GGN, jeśli obecne są przerzuty do wątroby; o Bilirubina całkowita >1,5 x GGN; >3 x GGN z bilirubiną bezpośrednią, >1,5 x GGN w przypadku choroby Gilberta; o Oszacowany (wzór Cockrofta-Gaulta) lub zmierzony klirens kreatyniny <40 ml/min. <p>2.2. Pacjent otrzymał lek przeciwnowotworowy w czasie</p>	<p>1. Zalecana dawka początkowa awaprytynibu wynosi 300 mg doustnie raz na dobę na czczo. Dawkę należy korygować w zależności od bezpieczeństwa i tolerancji.</p> <p>2. Redukcja dawki możliwa jest zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Monitorowanie bezpieczeństwa stosowania awaprytynibu</p> <p>1.1. morfologia krwi z rozmazem, ChPL: Rutynowe monitorowanie krwotoków powinno obejmować badanie przedmiotowe, należy także kontrolować morfologię krwi i parametry krzepliwości, w szczególności u pacjentów z chorobami predysponującymi do krwawienia i u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe (np. warfarynę ifenprokumon) albo inne, przyjmowane jednocześnie, produkty lecznicze powodujące zwiększenie ryzyka krwawienia;</p> <p>1.2. aktywność aminotransferaz wątrobowych, ChPL: U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy AYVAKYT należy regularnie monitorować czynność wątroby (aktywność aminotransferaz, stężenie bilirubiny);</p> <p>1.3. stężenie bilirubiny, ChPL: U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy AYVAKYT należy regularnie monitorować czynność wątroby (aktywność aminotransferaz, stężenie bilirubiny);</p> <p>1.4. czas lub wskaźnik protrombinowy, ChPL: Rutynowe monitorowanie krwotoków powinno obejmować badanie przedmiotowe, należy także kontrolować morfologię krwi i parametry krzepliwości, w szczególności u pacjentów z chorobami predysponującymi do krwawienia i u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe (np. warfarynę ifenprokumon) albo inne, przyjmowane jednocześnie, produkty lecznicze powodujące zwiększenie ryzyka krwawienia;</p> <p>1.5. EKG, ChPL: W przypadku jednoczesnego przyjmowania AYVAKYT z produktami leczniczymi, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT, należy rozważyć okresowe oceny długości odstępu QT w EKG;</p> <p>1.6. tomografia komputerowa (TK) lub rezonans magnetyczny (RM), ChPL: W zależności od stopnia nasilenia i od obrazu klinicznego, według uznania</p>

<p>krótszym niż 5 biologicznych okresów półtrwania lub 14 dni (w zależności od tego, który z tych okresów był krótszy) przed pierwszą dawką badanej substancji leczniczej.</p> <p>2.3. Pacjent otrzymał czynnik wzrostu neutrofilów w ciągu 14 dni od podania pierwszej dawki badanej substancji leczniczej.</p> <p>2.4. Pacjent wymagał podania leku będącego silnym inhibitorem lub silnym induktorem cytochromu P450 (CYP) 3A4.</p> <p>2.5. Pacjent przeszedł poważny zabieg chirurgiczny (drobne zabiegi chirurgiczne, takie jak założenie cewnika do żyły centralnej, biopsja igłowa guza i założenie zgłębnika, nie zostały uznane za poważne zabiegi chirurgiczne) w ciągu 14 dni od podania pierwszej dawki badanej substancji leczniczej.</p> <p>2.6. Odstęp QT skorygowany za pomocą wzoru Fridericia (QTcF) był >450 milisekund.</p> <p>2.7. Pacjent doświadczył udaru naczyniowo-mózgowego lub przemijających napadów niedokrwienia w ciągu 1 roku przed podaniem pierwszej dawki badanej substancji leczniczej.</p> <p>2.8. Pacjent był zdiagnozowany z nowotworem mózgu lub przerzutami do mózgu.</p> <p>2.9. Pacjent był obarczony ryzykiem krwawienia wewnątrzczaszkowego, takiego jak tętniak mózgu lub krwawienie podtwardówkowe lub podpajęczynówkowe.</p> <p>2.10. Pacjent miał udokumentowane przypadki napadów padaczkowych lub potrzebę stosowania leków przeciwpadaczkowych.</p> <p>2.11. Grupa 3: Pacjenci uznani za KIT typu dzikiego.</p> <p>2.12. Pacjent cierpiał na klinicznie istotną, niekontrolowaną chorobę sercowo-naczyniową, w tym zastoinową niewydolność serca stopnia II, III lub IV według klasyfikacji New York Heart Association, zawał mięśnia sercowego lub niestabilną dusznicę bolesną w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub miał źle kontrolowane nadciśnienie.</p> <p>3. Określenie czasu leczenia w programie na podstawie ChPL Ayvakyt</p> <p>3.1. Do progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.</p>		<p>lekarza można przeprowadzić badania obrazowe mózgu metodą rezonansu magnetycznego (RM) albo tomografii komputerowej (TK). Dotyczy ryzyka wystąpienia krwawień wewnątrzczaszkowych;</p> <p>1.7. oznaczenie mutacji D842V w PDGFRA, zgodnie z kryterium włączenia do badania NCT02508532 (NAVIGATOR).</p> <p>2. Monitorowanie skuteczności awaprytynibu</p> <p>Wskaźnikami oceny efektywności powinny być mierniki analogiczne do punktów końcowych z badania NCT02508532 (NAVIGATOR) mające bezpośrednie lub prawdopodobne przełożenie na poprawę jakości życia lub przeżycie pacjenta.</p> <p>2.1. PFS, zdefiniowany jako czas od rozpoczęcia leczenia do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Wskaźnik określony na podstawie centralnej weryfikacji radiologicznej według kryteriów mRECIST w wersji 1.1.</p>
---	--	--

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Ayvakyt i <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02508532> [dostęp 17.02.2021].

11.2. Cennik technologii lekowych

Tabela 29. Cennik leków zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 10.02.2021 r., wynoszącym 1,00 EUR= 4,48 PLN

Nazwa leku	Substancja czynna	Dawka	Jednostka dawki	Postać	Zawartość opakowania	Jednostka zawartości opakowania	Cena za opakowanie w USD	Cena za opakowanie w EUR	Cena za opakowanie w PLN	Cena za mg w PLN	Źródło
Ayvakyt	awaprytynib	100	mg	Tabletki powlekane	30	Tabletki	–				
Ayvakyt	awaprytynib	200	mg	Tabletki powlekane	30	Tabletki	–				
Ayvakyt	awaprytynib	300	mg	Tabletki powlekane	30	Tabletki	–				
Średnia cena:											Obliczenie

Źródło: Opracowanie własne.

11.3. Fragmenty EPAR dla leku Ayvakyt

Disease or condition

The intended indication is: “treatment of adult patients with unresectable or metastatic GIST who have been treated with at least 3 prior lines of therapy” And “treatment of adult patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours (GIST) harbouring the platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRA) D842V mutation, regardless of prior therapy.”

Epidemiology

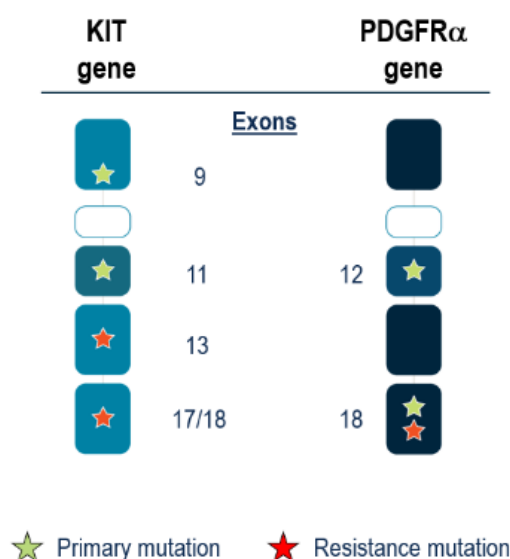
Gastrointestinal stromal tumour is a rare sarcoma that arises from the interstitial cells of Cajal and occurs throughout the gastrointestinal (GI) tract (Miettinen and Lasota, 2006; Rammohan et al, 2013). Gastrointestinal stromal tumour is most commonly diagnosed between the ages of 50 and 80 years and represents approximately 0.1% to 3.0% of all GI malignancies (Nilsson et al, 2005).

Biologic features

More than 85% of patients with GIST have an oncogenic KIT (~75% of cases), or PDGFRA (~10% of cases) mutation that drives tumour growth (Antonescu, 2011). While patients with metastatic GIST clearly benefit from imatinib and may derive some benefit with other available TKIs, as described above; this advantage is limited to patients with KIT-mutant GIST. Importantly, patients with disease bearing the PDGFRA D842V [substitution of aspartic acid with valine at 842 position] mutation typically do not obtain clinical benefit with any of the approved therapies, including imatinib, and the degree of activity in patients with disease bearing other mutations in exon 18 of PDGFRA, which encodes the activation loop, is uncertain, as these mutations are very rare.

Primary and acquired KIT and PDGFRA resistance mutations (Figure 2) appear closely linked with therapeutic failure in advanced GIST. The presence of mutations in specific regions of the KIT and PDGFRA genes are correlated with response (or lack of response) to specific tyrosine kinase inhibitors (NCCN, 2018). Acquired resistance occurs after initial response or disease stabilization in KIT-driven GIST and relates to acquisition of a second mutation that impairs binding of approved TKIs. Acquired/secondary resistance mutations involving the adenosine triphosphate binding pocket (exons 13 and 14) and activation loop (exons 17 and 18) of KIT are common (Heinrich et al, 2008). Activation loop mutations accumulate with increasing frequency after second-line therapy (sunitinib), which also has inadequate activity on activation loop mutant proteins (Heinrich et al, 2008; Liegl et al, 2008). By fourth line therapy, multiple resistance mutations are often present, and no agents have demonstrated significant clinical activity. Primary resistance due to mutation in the PDGFRA activation loop, particularly the D842V mutation occurs in 5-6% of patients with advanced GIST.

Figure 2: Primary and Acquired Mutations in *KIT* and *PDGFR α*



Source: (Heinrich et al, 2003a; Heinrich et al, 2003b; Hirota et al, 2003; Cassier et al, 2012; Yoo et al, 2016)

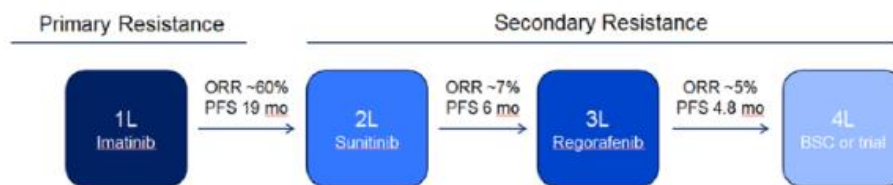
Clinical presentation, diagnosis

Some GISTs are asymptomatic and are discovered incidentally during an endoscopic study (where they typically present as subepithelial masses) or on cross-sectional imaging done for another purpose. More often, they are associated with nonspecific symptoms (ie, early satiety, bloating), unless they ulcerate, bleed, or grow large enough to cause pain or obstruction. The median overall survival (OS) in patients with metastatic disease decreases quickly with multiple lines of therapy from 7 to 8 years after starting initial treatment for metastatic disease to only 1.4 years after starting treatment with fourth line therapy (Life Raft Group Patient Registry; data on file). The short survival may account for the fact that only about 50% of patients receive treatment with a second line of therapy. Imatinib is the clear standard of care for first-line therapy being used in about 85% of patients seeking first-line treatment for metastatic disease. Sunitinib is the most commonly used agent in the second-line setting, with utilization in approximately 50% of patients; however, approximately 15% of patients still receive imatinib at different doses in the second-line setting. In the third-line setting, regorafenib is used in approximately 45% of patients. These data indicate that although sunitinib and regorafenib are approved for second- and third-line treatment, respectively, neither is used in the majority of patients, and there is no dominant standard of care or preferred treatment regimen after first-line therapy with imatinib (Kantar Health 2018). This is consistent with the low response rates and short PFS seen with these agents.

Management

For localized, potentially resectable disease, initial treatment includes surgery, followed by adjuvant therapy with imatinib for patients with increased risk of recurrence due to poor prognostic factors, such as high mitotic index and large tumour size (NCCN, 2018). As chemotherapy and radiation are ineffective, the current treatment paradigm (Figure 1) for advanced GIST involves sequential administration of the tyrosine kinase inhibitors (TKIs), imatinib, sunitinib, and regorafenib (Antonescu, 2011; Casali et al, 2018; NCCN, 2018). First-line treatment with imatinib is effective with a 60% response rate and median progression free survival (PFS) of 18 to 24 months (Demetri et al, 2002; Blanke et al, 2008). Subsequent treatment with sunitinib and regorafenib is markedly less effective with a response rate of 5% to 7%, and a median PFS of 5-6 months. Once patients experience progressive disease (PD) following treatment with imatinib, sunitinib, and regorafenib, no agents are effective; therefore, the National Comprehensive Cancer Network and European Society for Medical Oncology guidelines recommend a clinical trial or palliative care for fourth-line patients (Casali et al, 2018; ESMO, 2018; NCCN, 2018). For example, in a randomized study imatinib re-treatment in the third or fourth-line setting resulted in an overall response rate (ORR) of zero and a median PFS of 1.8 months compared to 0.9 months for placebo (Kang et al, 2013). Therefore, there remains a high medical need for the development of novel therapies for fourth-line patients with GIST. The D842V mutation is insensitive to imatinib and other approved agents (Heinrich et al, 2003a; Cassier et al, 2012), which rarely induce response, and provide a median PFS of only 3 to 5 months, OS approximately 15 months (Cassier et al, 2012; Yoo et al, 2016).

Figure 1: Treatment Paradigm for Advanced GIST



Abbreviations: BSC=best supportive care; GIST=gastrointestinal stromal tumor; L=line of therapy; mo=months; ORR=overall response rate; PFS=progression-free survival.

Source: (Demetri et al, 2002; Demetri et al, 2006; Demetri et al, 2013; Casali et al, 2018; NCCN, 2018)

11.4. Program lekowy GIST

LECZENIE NOWOTWORÓW PODŚCIELISKA PRZEWODU POKARMOWEGO (GIST) (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Leczenie adjuwantowe imatynibem chorych z wysokim ryzykiem nawrotu \geq 50% wg klasyfikacji AJCC-NCCN-AFIP po zabiegu radykalnego usunięcia guza GIST żołądka, dwunastnicy, jelita cienkiego i odbytnicy z KIT – CD117 dodatnim wynikiem, oraz leczenie paliatywne imatynibem chorych z rozszanym lub nieoperacyjnym nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego, które ma na celu zahamowanie rozwoju choroby</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia imatynibem dzieci i dorosłych</p> <ol style="list-style-type: none"> rozpoznanie mięsaka podścieliskowego przewodu pokarmowego potwierdzone histologicznie; ekspresja CD117 potwierdzona immunohistochemicznie; leczenie adjuwantowe: obecność wysokiego ryzyka \geq50% nawrotu po zabiegu radykalnego usunięcia nowotworu z KIT (CD117- dodatniego GIST żołądka, dwunastnicy, jelita cienkiego i odbytnicy, określonego według klasyfikacji AJCC-NCCN-AFIP); czas od operacji pierwotnego GIST, a wdrożeniem leczenia uzupełniającego nie powinien przekroczyć 4 miesiące; obecność mutacji KIT lub PDGFR-α z wykluczeniem mutacji PDGFR-αD842V; leczenie choroby zaawansowanej: brak możliwości wykonania resekcji lub obecność przerzutów udokumentowana na podstawie badania klinicznego lub wyników badań obrazowych; obecność zmian możliwych do zmierzenia w badaniu tomografii komputerowej; 	<p>1. Dawkowanie imatynibu</p> <p>1.1. Dorośli</p> <ol style="list-style-type: none"> dobowa dawka początkowa - 400 mg jednorazowo, dobowa dawka w przypadku wystąpienia progresji 800 mg w dwóch dawkach (2x400mg). <p>1.2. Dzieci</p> <ol style="list-style-type: none"> dzieci o powierzchni ciała do 1m²: 340 mg/m², dawka dobowo jednorazowo. W przypadku wystąpienia progresji możliwe zwiększenie dawki dobowej dwukrotnie, dzieci o powierzchni ciała powyżej 1 m² dawkowanie jak dla dorosłych. W przypadku wystąpienia progresji możliwe zwiększenie dawki do 2 x 400 mg na dobę. <p>2. Dawkowanie sunitynibu</p> <p>2.1. Dorośli</p> <p>Zalecana dawka początkowa preparatu sunityn b wynosi 50 mg doustnie raz na dobę przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje dwutygodniowa przerwa (schemat 4/2), co stanowi pełny cykl 6 tygodni.</p> <p>Można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji lub przedłużać przerwę w przyjmowaniu leku. Dawka dobowo nie powinna być mniejsza niż 25 mg.</p> <p>2.2. Dzieci</p> <ol style="list-style-type: none"> dzieci powyżej 6 r. ż. dawkowanie jak u dorosłych, 	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia imatynibem albo sunitynibem</p> <ol style="list-style-type: none"> morfologia krwi z rozmazem; badanie ogólne moczu; aktywność transaminaz wątrobowych; stężenie bilirubiny; aktywności fosfatazy zasadowej; poziom albumin; EKG; tomografia komputerowa (TK) jamy brzusznej i miednicy (inne obszary w zależności od wskazań). Badanie TK nie dotyczy leczenia adjuwantowego imatynibem, jeśli było wykonane przed zabiegiem operacyjnym; oznaczenie mutacji KIT i PDGFRA (dotyczy wyłącznie kwalifikacji do leczenia adjuwantowego imatyn bem). <p>2. Monitorowanie leczenia imatynibem albo sunitynibem</p> <ol style="list-style-type: none"> morfologia krwi z rozmazem; badanie ogólne moczu; aktywność aminotransferaz wątrobowych; stężenie bilirubiny; aktywność fosfatazy zasadowej; poziom albumin; tomografia komputerowa <p>Badania laboratoryjne należy przeprowadzać podczas każdej wizyty świadczeniobiorcy - nie rzadziej niż raz na 4-6 tygodni.</p> <p>Badania obrazowe (TK) należy wykonywać:</p> <ol style="list-style-type: none"> u pacjentów leczonych adjuwantowo imatynibem: <ul style="list-style-type: none"> - pierwsze badanie - po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia uzupełniającego, - następne badania – co 6 miesięcy do zakończenia uzupełniającego leczenia imatynibem (3 lata),

<p>6) stan sprawności (według klasyfikacji WHO 0-2);</p> <p>7) prawidłowe wyniki badań czynności szpiku (liczba płytek krwi $\geq 75000/\text{mm}^3$, liczba bezwzględna neutrofilii $\geq 1000/\text{mm}^3$, stężenie hemoglobiny ≥ 8.0 g/dl);</p> <p>8) prawidłowe wartości wskaźników czynności wątroby i nerek (nieprzekraczające 2,5 raza górnej granicy normy lub 5 razy dla prób wątrobowych w przypadku przerzutów do wątroby).</p> <p>1.2. Określenie czasu leczenia imatynibem w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>1.3. Kryteria wyłączenia z leczenia imatynibem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na imatynib; 2) nawrót GIST podczas leczenia adjuwantowego, które może trwać maksymalnie do 36 miesięcy; 3) progresja choroby w trakcie stosowania leku po zwiększeniu dawki imatynibu do 800 mg/dobę; zwłaszcza pierwotna oporność na imatynib; u dzieci o pow. ciała do 1m² progresja choroby w trakcie stosowania leku po zwiększeniu dawki imatynibu dwukrotnie; 4) brak skuteczności po 4 miesiącach stosowania leku (zwiększenie sumy wiekości zmian w TK spiralnej, powyżej 20% z wyjątkiem sytuacji, gdy gęstość tych zmian jest mniejsza niż 15% w stosunku do gęstości wyjściowej, lub pojawienie się nowej/nowych zmian o wielkości co najmniej 10 mm); 5) utrzymywanie się toksyczności według skali WHO większej bądź równej 3 (zwłaszcza 3-krotny wzrost stężenia bilirubiny powyżej górnej granicy normy, 5-krotny wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych powyżej górnej granicy normy, ciężka niedokrwistość, neutropenia lub małopłytkowość); 6) stan sprawności według WHO 3-4; 7) obecność istotnych chorób współistniejących lub niewydolności narządowej (do oceny przez lekarza prowadzącego); 8) choroba serca oceniana na III lub IV klasę wg WHO (NYHA); 9) stosowanie warfaryny w pełnych dziennych dawkach; 10) ciąża; 11) karmienie piersią. <p>2. Leczenie sunitynibem</p> <p>2.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia sunitynibem dzieci i dorosłych</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie mięsaka podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) potwierdzone histologicznie; 2) ekspresja CD117 potwierdzona immunohistochemicznie; 3) brak możliwości resekcji zmian lub obecność przerzutów 	<p>b) dzieci poniżej 6.r.ż. - dawka powinna być indywidualnie ustalana poczynając od 25 mg na dobę. Można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji lub przedłużyć przerwę w przyjmowaniu leku.</p> <p>3. Dawkowanie sorafenibu</p> <p>Dobowa dawka 800 mg (w dwóch dawkach 2x400 mg)</p>	<p>- następne badania – co 6 miesięcy do upływu 5-letniego okresu od rozpoczęcia leczenia uzupełniającego,</p> <p>- następne badania – co 12 miesięcy;</p> <p>b) u pacjentów z nieoperacyjnym lub rozsiałym GIST:</p> <p>- co 2 miesiące w okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia,</p> <p>- następne badania – co 3 miesiące.</p> <p>Należy oceniać zmiany pod względem różnic ich wielkości (skala RECIST) i gęstości.</p> <p>3. Badania przy kwalifikacji do leczenia sorafenibem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) badanie ogólne moczu; 3) aktywność transaminaz wątrobowych; 4) stężenie bilirubiny i kreatyniny; 5) aktywności fosfatazy zasadowej; 6) tomografia komputerowa (TK) jamy brzusznej i miednicy (inne obszary w zależności od wskazań). <p>4. Monitorowanie leczenia sorafenibem</p> <p>Pierwsze badania monitorujące należy wykonać po 6-8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia sorafenibem. Następne badania kontrolne należy przeprowadzać nie rzadziej niż raz na 12 tygodni:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) badanie ogólne moczu; 3) aktywność aminotransferaz wątrobowych; 4) stężenie bilirubiny i kreatyniny; 5) aktywność fosfatazy zasadowej; 6) badanie ciśnienia tętniczego; 7) tomografia komputerowa odpowiednich obszarów ciała w zależności od wskazań klinicznych (minimum jama brzuszna i miednica); 8) inne badania w razie wskazań klinicznych. <p>5. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia; 3) dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.
---	---	---

<p>udokumentowane na podstawie oceny stanu klinicznego i wyników badań obrazowych;</p> <ol style="list-style-type: none"> 4) obecność zmian możliwych do zmierzenia w badaniu komputerowej tomografii; 5) udokumentowana progresja w czasie leczenia imatynibem (oporność) lub nietolerancja imatynibu (3-4 stopień toksyczności); 6) stan sprawności według klasyfikacji WHO 0-3; 7) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: liczba płytek krwi $\geq 75000/\text{mm}^3$, liczba bezwzględna neutrofilii $\geq 1000/\text{mm}^3$, stężenie hemoglobiny $\geq 8.0 \text{ g/dl}$; 8) prawidłowe wartości wskaźników czynności wątroby i nerek (nieprzekraczające 2,5 raza górnej granicy normy lub 5 razy dla prób wątrobowych w przypadku przerzutów do wątroby). <p>2.2. Określenie czasu leczenia sunitynibem w programie.</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>2.3. Wyłączenie z programu leczenia sunitynibem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na sunitynib; 2) udokumentowana progresja choroby w trakcie stosowania leku; 3) brak skuteczności (pod postacią progresji choroby) po 3 miesiącach stosowania leku, nieakceptowalna, nawracająca (pomimo modyfikacji dawkowania) toksyczność według skali WHO ≥ 3 (zwłaszcza 3-krotny wzrost stężenia bilirubiny, 5-krotny wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych, neutropenia lub małopłytkowość; wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia); 4) stan sprawności 4 według WHO. <p>3. Leczenie sorafenibem</p> <p>3.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia sorafenibem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek powyżej 18 roku życia; 2) potwierdzone histologicznie rozpoznanie mięsaka podścieliska przewodu pokarmowego (GIST); 3) brak możliwości resekcji zmian pierwotnych lub obecność przerzutów udokumentowane na podstawie oceny stanu klinicznego i wyników badań obrazowych; 4) obecność zmian możliwych do zmierzenia w badaniu tomografii komputerowej; 5) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem imatynibu (progresja w czasie leczenia imatynibem) oraz udokumentowana progresja w czasie 		
--	--	--

<p>leczenia sunitynibem (oporność) lub nietolerancja sunitynibu;</p> <p>6) brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym;</p> <p>7) potwierdzony stan sprawności ogólnej według klasyfikacji Zubroda-WHO 0-1;</p> <p>8) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: liczba płytek krwi $\geq 100000/\text{mm}^3$, liczba bezwzględna neutrofili $\geq 1500/\text{mm}^3$, stężenie hemoglobiny $\geq 10,0 \text{ g/dl}$;</p> <p>9) prawidłowe wartości wskaźników czynności wątroby i nerek (nieprzekraczające 2,5 raza górnej granicy normy lub 5 razy dla prób wątrobowych w przypadku przerzutów do wątroby);</p> <p>10) brak przeciwwskazań do stosowania sorafenibu.</p> <p>3.2. Określenie czasu leczenia sorafenibem w programie.</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3.3. Wyłączenie z programu leczenia sorafenibem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na sorafenib; 2) udokumentowana progresja choroby w trakcie stosowania sorafenibu; 3) długotrwałe (powyżej 28 dni) działania niepożądane w stopniu równym lub większym od 3 według klasyfikacji WHO nie poddające się leczeniu objawowemu i redukcji dawki; 4) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności 2-4 według klasyfikacji Zubroda-WHO; 5) rezygnacja pacjenta. 		
---	--	--

11.5. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 30. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 02.02.2021 r.)

Zapytanie	Liczba trafień
((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 402 064
((Ayvakyat) OR (avapritinib)) OR (avapritinibum)	54
((((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)) AND (((Ayvakyat) OR (avapritinib)) OR (avapritinibum))	2

11.6.

