

4 lipca 2024 roku

Sz. P.

Daniel Rutkowski

Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i
Taryfikacji

Dotyczy: uzupełnienia analiz względem niezgodności wskazanych w piśmie z dnia 14 czerwca 2024 r. znak OT.423.1.24.2024.5.PZ– lek Ayvakyt, zlecenie nr 62/2024 w BIP

Szanowny Panie Prezesie,

w nawiązaniu do pisma z dnia 14 czerwca 2024 r. znak: OT.423.1.24.2024.5.PZ, odnoszącego się do niezgodności analiz HTA przedłożonych dla produktu leczniczego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowane postacie mastocytozy układowej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)“:

- **Ayvakyt, avapritinibum, tabl. powl., 50 mg, 30 szt., kod GTIN: 08720165565153,**
- **Ayvakyt, avapritinibum, tabl. powl., 100 mg, 30 szt., kod GTIN: 08720165565009,**
- **Ayvakyt, avapritinibum, tabl. powl., 200 mg, 30 szt., kod GTIN: 08720165565016,**
- **Ayvakyt, avapritinibum, tabl. powl., 25 mg, 30 szt., kod GTIN: 08720165565214**

względem wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r., niniejszym przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte ww. piśmie:

I. Uwaga do całości analiz

1. Dotyczy zgodności analiz z zapisami uzgodnionego programu lekowego.

Odp.

Analizy HTA są spójne z uzgodnionym programem lekowym. Zmiany w uzgodnionym programie lekowym miały charakter porządkujący i nie mają znacznego wpływu na wyniki i wnioski wynikające z raportu HTA.

W szczególności zmiany w uzgodnionym programie lekowym nie wpływają na oszacowaną liczebność populacji docelowej oraz koszty związane z kwalifikacją do proponowanego programu lekowego lub monitorowaniem skuteczności leczenia w programie. Liczebność populacji docelowej dla awaprytynibu określono na podstawie opinii ekspertów w dziedzinie leczenia zaawansowanej mastocytozy układowej i jest ona w dalszym ciągu zgodna z definicją populacji z uzgodnionego programu lekowego. Natomiast koszty kwalifikacji i monitorowania skuteczności leczenia awaprytynibem przyjęto na podstawie wyceny odpowiedniego świadczenia w odniesieniu do leczenia midostauryną w populacji pacjentów z zaawansowaną mastocytozą układową (zapisy kwalifikacji i monitorowania leczenia dla midostauryny i awaprytynibu są spójne).

II. Aktualność przedstawionej dokumentacji

1. Dotyczy aktualności przedstawionej dokumentacji.

Odp.

Raport HTA jest aktualny zgodnie z wymogami zawartymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań („§2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych”).

Dokument Sotlar 2022 (1) obejmuje wyłącznie zalecenia dot. diagnostyki mastocytozy, nie obejmuje zaleceń dotyczących postępowania terapeutycznego, stąd nie kwalifikuje się do uwzględnienia w

ramach analizy problemu decyzyjnego (APD). Do APD kwalifikowano wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez towarzystwa naukowe bądź stanowiące konsensus ekspertów. Natomiast praca Pardanani 2023 (2) nie spełniła kryteriów kwalifikacji do APD, ponieważ nie stanowi formalnych wytycznych postępowania terapeutycznego w mastocytozie. Praca Pardanani 2023 jest publikacją poglądową obejmującą informacje dot. klasyfikacji, diagnozy i metod leczenia mastocytozy. W omawianym dokumencie Pardanani 2023 ujęto awaprytynib jako opcję leczenia mastocytozy oraz opisano najważniejsze wyniki badań dla tego leku (EXPLORER i PATHFINDER), a opisane wyniki są spójne z analizą kliniczną.

1 Karl Sotlar, Tracy I. et. al. *Standards of Pathology in the Diagnosis of Systemic Mastocytosis: Recommendations of the EU-US Cooperative Group, The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, Volume 10, Issue 8, 2022, Pages 1986-1998.e2, <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.05.036>.*

2 Pardanani A. *Systemic mastocytosis in adults: 2023 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol. 2023; 98(7): 1097-1116. doi:10.1002/ajh.26962*

III. Analiza kliniczna (AKL)

1. Dotyczy opisu technologii opcjonalnych

Odp.

Komparatorem dla awaprytynibu jest terapia standardowa stanowiąca przekrój różnych leków i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania w Polsce. Charakterystyka komparatora została opisana w rozdz. 7.2. APD. zgodnie z wymaganiami dla analiz HTA tj. „opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania”. Leki wchodzące w skład komparatora zostały opisane w zakresie sposobu i poziomu ich finansowania. W wyniku omyłki edytorskiej spis treści w APD zawierał nagłówki z nazwami leków (midostauryna, kladrybina) zamiast jednego nagłówka obejmującego nazwę „7.2. Leczenie standardowe”. Spis treści APD został zaktualizowany i poprawiony. Uzupełniając w Aneksie C APD dodano charakterystykę midostauryny, kladrybiny, hydroksymocznika i pegylowanego interferonu alfa. Należy pamiętać, że spośród ww., obok awaprytynibu rejestrację w terapii mastocytozy posiada jedynie midostauryna.

Z kolei allo-HSCT jest procedurą, która może zostać przeprowadzona u chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie m.in. awaprytynibem. Stąd nie będzie to opcja zastępowana przez wnioskowaną interwencję, a stanowi natomiast opcjonalny, kolejny etap w procesie terapeutycznym pacjenta. Niemniej w analizie problemu decyzyjnego uzupełniono opis aktualnego statusu refundacyjnego w Polsce o zakres katalogu świadczeń wysokospecjalistycznych (rozd. 4.1.), w ramach którego finansowany jest allo-HSCT.

2. Dotyczy porównań z technologiami opcjonalnymi

Odp.

Dotyczy metodyki porównań:

Badania kliniczne dla awaprytynibu (PATHFINDER i EXPLORER) nie mają grup kontrolnych, co oznacza, że nie jest możliwe przeprowadzenie porównań pośrednich z dostosowaniem metodą Büchera lub w postaci metaanalizy sieciowej. Stąd nie było konieczności przeprowadzania przeszukań dla komparatorów w celu przeprowadzenia ww. porównań z dostosowaniem przez wspólne ramie/ramiona referencyjne.

Ze względu na metodykę badań dla awaprytynibu tj. brak grup kontrolnych możliwą metodą porównania terapii były zatem porównania z dostosowaniem populacji oraz proste zestawienie wyników badań i opis każdego z nich. Ze względu na naturalnie występujące różnice pomiędzy badaniami, a zwłaszcza heterogeniczność między populacjami pacjentów, ostatnia z wymienionych metod tj. zestawienie badań cechuje się najniższą wiarygodnością i jest przeprowadzana wyłącznie wtedy, gdy pozostałe, bardziej wiarygodne porównania pośrednie nie są dostępne.

Sytuacja taka miała miejsce w przypadku oceny wniosku refundacyjnego dla midostauryny stosowanej w zaawansowanej mastocytozie układowej (produkt leczniczy Rydapt), gdzie autorzy Analizy Weryfikacyjnej jako ograniczenie analizy klinicznej wskazali brak przeprowadzenia porównania terapii (por. AWA Rydapt: „Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

W analizie klinicznej wnioskodawcy nie dokonano porównania ocenianych interwencji. Jak wskazał wnioskodawca „Ze względu na znaczne różnice w kryteriach oceny odpowiedzi na leczenie, wyjściowe charakterystyki pacjentów oraz zróżnicowane schematy leczenia i czas trwania leczenia/obserwacji odstąpiono od formalnego porównania ocenianych interwencji. Zastosowano wyłącznie podejście opisowe.”¹.

Podobne ograniczenie zawarto następnie w Rekomendacji Prezesa AOTMiT dla leku Rydapt („Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest fakt, iż odstąpiono od porównania ocenianych interwencji, a analiza ma charakter wyłącznie opisowy. Powyższe było podyktowane brakiem wysokiej jakości badań porównawczych oraz różnicami pomiędzy badaniami włączonymi do analizy (m.in. różnice w definicjach punktów końcowych, charakterystykach pacjentów, czasie trwania terapii oraz obserwacji).”²), gdzie warto też dodać, że mimo formalnego braku porównań między terapiami wynik oceny tj. rekomendacja Prezesa AOTMiT była pozytywna.

Przeprowadzony w ramach analizy klinicznej przegląd systematyczny obejmujący awaprytynib umożliwił identyfikację zarówno badań klinicznych dla tego leku, jak i porównań pośrednich, w którym uwzględniono omawianą interwencję. Wynikiem tego przeglądu była identyfikacja badań PATHFINDER, EXPLORER a także porównania pośredniego z dostosowaniem populacji. Oznacza to, że wszystkie dostępne i opublikowane porównania pośrednie awaprytynibu z midostauryną, kladrybiną, hydroksymocznikiem i interferonem zostały zidentyfikowane w analizie klinicznej.

Warto wskazać, że zgodnie z wytycznymi AOTMiT dla analiz HTA „Ostateczny wybór metody analitycznej powinien być uzależniony od typu dostępnych danych”. Jak wskazano powyżej – dostępne było porównanie pośrednie obejmujące wszystkie z substancji wskazanych przez polskich ekspertów praktyki klinicznej jako stosowane w omawianym wskazaniu, a także punkty końcowe istotne do wnioskowania jak m.in. przeżycie całkowite, czas trwania leczenia czy bezpieczeństwo terapii. Stąd, z powodu obecności wiarygodnego porównania niwelującego heterogeniczność populacji, nie było konieczności rozważania przeprowadzenia obarczonych bardzo niską wiarygodnością zestawień i opisów pojedynczych badań.

Warto też dodać, że porównanie pośrednie (ITC) stanowiące podstawę analizy klinicznej zostało ocenione i opisane przez EMA w toku procesu rejestracji awaprytynibu w omawianym wskazaniu, stanowi ono zatem wiarygodne i uznawane przez agencję regulatorową źródło wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie wnioskowanej interwencji³.

Porównania pośrednie z dostosowaniem populacji, w których komparatorem była terapia standardowa ST (przekrój terapii i schematów leczenia stosowanych w danym wskazaniu) stanowiły też już podstawy wnioskowania w innych procesach refundacyjnych obejmujących wskazania hematologiczne, takie jak szpiczak plazmocytowy⁴ czy chłoniak rozlany z dużych komórek B⁵.

Analiza kliniczna obejmuje zatem wiarygodne porównanie pośrednie przeprowadzone w populacji docelowej (pacjenci z zaawansowaną mastocytozą układową po niepowodzeniu co najmniej 1 wcześniejszej terapii) z terapiami stanowiącymi obecną praktykę terapeutyczną w Polsce.

¹ AWA Rydapt str. 31

https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/223/AWA/223_AWA_OT.4331.55.2019_Rydapt_BIP.pdf

² Rekomendacja Prezesa AOTMiT dla leku Rydapt, str. 2

https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/223/REK/RP_108_2019_Rydapt.pdf

³ Ayvakyt EPAR EMA str. 86–87 https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ayvakyt-h-c-005208-x-0004-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf

⁴ Tecvayli

https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/101/AWA/101_AWA_OT.423.1.34.2023_Tecvayli_BIP_R EOPT2.pdf

⁵ Yescarta

https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/333/AWA/333%20AWA%20OT.4331.53.2020%20Yescarta%20BIP.pdf

Dotyczy analiz homogeniczności w analizie klinicznej:

Analiza homogeniczności została przedstawiona w analizie klinicznej w rozdz. 3.2.2 dla ITC stanowiącego podstawę wnioskowania, oraz w Aneksie E.2 dla dodatkowego porównania metodą MAIC.

Dotyczy charakterystyk badań:

Charakterystyka badania włączonego do ITC jest przedstawiona w analizie klinicznej (rozdz. 3.2.2, Aneks B.2 w tym Tabela 42).

Charakterystyka opisowa i tabelaryczna badań uwzględnionych w dodatkowo prezentowanym w analizie klinicznej porównaniu MAIC została ujęta w Aneksie E.1. (w tym Tabela 60.).

W analizie klinicznej uzupełniono ponadto informacje dot. ograniczeń porównania typu MAIC (Aneks E.2. i E.3.): „Autorzy publikacji wskazali w ramach ograniczeń, że porównania dla pacjentów „≥2L” obejmowały wyniki dla chorych leczonych AVA od 2. linii terapii, ale dla pacjentów leczonych midostauryną wyniki dla chorych leczonych od 2. linii nie były dostępne, stąd do porównania użyto danych dot. midostauryny zakładając, że efekty terapeutyczne wśród uprzednio nieleczonych i leczonych chorych są porównywalne („Finally, there is a limitation associated with the analyses that used the subgroup of avapritinib patients who received prior systemic therapy. It was not possible to perform comparisons with the subgroup of midostaurin patients who received prior systemic therapy, because results for this subgroup were not available; therefore it was assumed that the treatment effect was comparable for patients who received and did not receive prior systemic therapy in the midostaurin population.”⁶). W związku z powyższym wyniki tego porównania należy traktować z ostrożnością.”

Dotyczy wyników MAIC:

W przypadku porównań pośrednich z dostosowaniem standardem jest prezentowanie parametrów statystycznych w postaci względnej, takich jak HR (hazard względny) czy RR (ryzyko względne) lub OR (iloraz szans). Tego rodzaju parametry zostały przedstawione w aneksie E.3 analizy klinicznej.

Niemniej przychyłając się do prośby w aneksie E.3 analizy klinicznej uzupełniono liczbę i odsetek pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy obejmujący odpowiedź na leczenie.

3. Dotyczy tabelarycznego zestawienia wyników każdego z badań

Odp.

Analiza kliniczna zawiera tabelaryczne zestawienie wyników badań EXPLORER, PATHFINDER (rozdz. 4.) oraz porównań pośrednich (rozdz. 5), spełniając tym samym wymagania zawarte w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań (...).

Wymieniane w piśmie nr OT.423.1.24.2024.5.PZ elementy opisano w analizie problemu decyzyjnego:

- kwestionariusze oceny jakości życia w rozdz. 2.7.2., str. 29; a opis został uzupełniony o informacje odnośnie istotności klinicznej zmian w jakości życia chorych z zaawansowaną mastocytozą układową,
- obowiązujące kryteria mIWG-MRT-ECNM w rozdz. 2.7.2 str. 28 oraz w Aneksie A str. 52-53.

Kryteria Valenta są starsze niż wymienione powyżej kryteria mIWG-MRT-ECNM i nie były stosowane w badaniach klinicznych dla wnioskowanej interwencji, nie są także kryteriami wpisanymi do uzgodnionego programu lekowego dla awaprytynibu, stąd nie zostały ujęte w ramach raportu HTA i nie stanowią podstawy do wnioskowania o skuteczności tego leku. Niemniej opis kryteriów jest dostępny do wglądu m.in. w analizie problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Rydapt (źródło: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/223/AW/223_AW_1_OT.4331.55.2019_Rydapt_APD.pdf STR. 17–20).

W rozdz. 4.5, 5.4 i 5.5. analizy klinicznej uzupełniono informacje dotyczące okresów obserwacji, w przypadku braku informacji o medianie okresu obserwacji podawano datę odcięcia danych (*cut-off*).

⁶ Pilkington H, Smith S, Roskell N, Iannazzo S. (2022) Indirect treatment comparisons of avapritinib versus midostaurin for patients with advanced systemic mastocytosis. *Future Oncology* 18(13):1583–1594.

IV. Analiza ekonomiczna (AE) i analiza wpływu na budżet

1. Dotyczy wyników analizy wrażliwości

Odp.

Analizy uzupełniono o wyniki analiz wrażliwości (rozdz. 5 AE oraz rozdz. 4 BIA).

V. Analiza ekonomiczna

1. Dotyczy parametru ICUR

Odp.

Wyniki ICUR przedstawione zostały w analizie podstawowej w rozdziale 4 oraz w analizach wrażliwości w rozdz. 5.

2. Dotyczy analizy podstawowej

Odp.

Dotyczy osobnego porównania z midostauryną

W analizie, jak wskazano wyżej, komparatorem dla awaprytynibu jest terapia standardowa tj. przekrój różnych leków i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania w Polsce. W analizie klinicznej nie przedstawiono osobnego porównania pośredniego awaprytynibu i midostauryny w populacji zgodnej z docelową ($\geq 2L^7$) i w konsekwencji porównania tego nie przedstawiono również w analizie ekonomicznej.

Dotyczy wpływu zdarzeń niepożądanych na jakość życia pacjentów.

W ramach analizy przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz informacji medycznych nieograniczone do państwa przeprowadzenia badania, a zatem uwzględniające również badania przeprowadzone w warunkach polskich. W wyniku przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono polskich danych dotyczących użyteczności stanu zdrowia pacjentów z analizowanej populacji docelowej, w szczególności nie odnaleziono danych określających spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych określonych przy uwzględnieniu preferencji polskich. Jednocześnie odnalezione dane nie pozwalają na dostosowanie użyteczności do polskich norm – takie dostosowanie możliwe jest jedynie w przypadku dostępu do wyników pacjenckich kwestionariusza jakości życia EQ-5D. W związku z powyższym użyteczności stanów zdrowia oraz spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych określono przy uwzględnieniu danych nieuwzględniających preferencji populacji polskiej.

Dotyczy norm polskich użyteczności osób z populacji ogólnej.

W analizie uwzględniono dane dotyczące preferencji populacji polskiej z publikacji Golicki 2021. W analizie dane te stosowane są do określenia spadków użyteczności związanych z wiekiem, pozostałe dane dot. użyteczności stanów zdrowia oraz spadków użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych określono jak w modelu globalnym. W raporcie analizy ekonomicznej wskazano, iż użyteczność stanu zdrowia PFS została przeliczona do warunków polskich (z uwzględnieniem publikacji Golicki 2019) w wyniku omyłki edytorskiej. W trakcie prac nad analizą nie uzyskano możliwości przeprowadzenia dostosowania danych do warunków polskich.

3. Dotyczy założeń do analizy

Odp.

Dotyczy digitalizacji krzywych Kaplana-Meiera

W opisie modelu globalnego nie wskazano programu zastosowanego w procesie digitalizacji oraz nie wskazano uzasadnienia wyboru algorytmu odtworzenia krzywej Kaplana-Meiera. Niemniej jednak należy podkreślić, że algorytm zastosowany w analizie (Guyot 2012) jest szeroko stosowany w

⁷ Dostępne są jedynie pokazane dodatkowo wyniki dla populacji leczonej od 1. linii terapii (ITC) oraz wyniki dla populacji mieszanej leczonej od 2. linii terapii awaprytynibem oraz od 1. linii midostauryną (MAIC), nie mogą one zatem stanowić podstawy wnioskowania w analizie klinicznej oraz ekonomicznej.

analizach farmakoekonomicznych jako wiarygodny sposób na odtworzenie krzywych Kaplana-Meiera w przypadku braku dostępu do danych pacjenckich.

Dotyczy odsetka pacjentów kwalifikujących się do allo-HSCT.

Wartość odsetka pacjentów kwalifikujących się do allo-HSCT określono w oparciu o odpowiedzi polskich ekspertów klinicznych z dziedziny hematologii. Odsetek ten określony jest w odniesieniu do pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie i nie jest zależny od typu zastosowanego leczenia, a od stanu klinicznego pacjenta – odsetek został zróżnicowany w zależności od podtypu choroby. Uwzględnienie zróżnicowanych wartości omawianego parametru dla pacjentów stosujących AVA i terapię standardową prowadziłyby do podwójnego naliczenia efektów zdrowotnych – raz przy naliczeniu różnych odsetków pacjentów z odpowiedzią na leczenie i drugi raz przy naliczeniu różnych odsetków pacjentów kwalifikujących się do allo-HSCT spośród pacjentów uzyskujących odpowiedź.

Dotyczy wartości odpowiedzi na leczenie z tabeli 19.

Analizę kliniczną (rozdz. 4.3.) uzupełniono o dane zastosowane w analizie ekonomicznej.

4. Dotyczy kalkulacji urzędowej ceny zbytu

Odp.

Poniżej przedstawiono ceny progowe wyznaczone przy założeniu, że koszty terapii interwencją ocenianą są równe kosztom terapii komparatorami. Koszty terapii wyznaczono przy uwzględnieniu wszystkich kategorii kosztowych uwzględnionych w analizie ekonomicznej w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Technologia	Koszty całkowite [zł]		Cena progowa (cena zbytu netto)[zł]			
	AVA	Komparator	200 mg	100 mg	50 mg	25 mg
ST						
MIDO						
KLAD						
INF						
HU						

VI. Analiza wpływu na budżet

1. Dotyczy oszacowania aktualnych rocznych wydatków

Odp.

W analizie przedstawione aktualne roczne wydatki w populacji docelowej wyznaczono przy uwzględnieniu kosztów AVA i kosztów ST stosowanych u pacjentów. W wyniku omyłki pisarskiej wskazano, że wyznaczone koszty dotyczą jedynie leczenia AVA.

2. Dotyczy oszacowania rocznej liczebności populacji

Odp.

Horyzont czasowy analizy

W analizie przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu zaktualizowanego horyzontu czasowego obejmującego lata 2025-2026.

Przeszukanie danych literaturowych.

W analizie uzupełniono informacje dotyczące przeszukania danych. W ramach prac nad analizą przeprowadzono przeszukanie niesystematyczne zasobów sieci Internet, w wyniku którego nie

odnaleziono danych pozwalających na wiarygodne określenie liczebności populacji docelowej. W analizie zrezygnowano z przeprowadzenia systematycznego przeglądu baz informacji medycznych biorąc pod uwagę wyniki przeprowadzonego wcześniej takiego przeszukania w ramach analizy wpływu na budżet dla produktu Rydapt (zlecenie 223/2019). W wyniku przeprowadzonego tamże przeszukania systematycznego odnaleziono jedną publikację (Cohen 2014⁸) opisującą wyniki rejestru duńskiego. W analizie wpływu na budżet przedstawiono opis wyników polskiego rejestru KRN w analizowanym zakresie, dlatego odstąpiono od prezentacji wyników rejestru duńskiego.

Jednocześnie należy podkreślić, iż rozporządzenie o minimalnych wymaganiach z dnia 24.10.2023 r. nie wskazuje na konieczność przeprowadzenia systematycznego przeszukania baz informacji medycznych w zakresie badań epidemiologicznych włączanych do analizy wpływu na budżet. Rozporządzenie wskazuje na konieczność oszacowania i prognozy liczebności populacji docelowej (co zostało przeprowadzone w ocenianej analizie), jednak nie precyzuje sposobu wyznaczenia tejże liczebności. Należy zatem uznać, że w zakresie oszacowania liczebności populacji docelowej oceniana analiza spełnia minimalne wymagania stawiane analizom HTA dołączanym do wniosków refundacyjnych.

Analiza wrażliwości

Analiza została uzupełniona o warianty analizy wrażliwości (rozd. 4).

3. Dotyczy ilościowej prognozy rocznych wydatków

Odp.

W analizie uwzględniono koszty terapii pacjentów z populacji docelowej. Koszty terapii w nierozłączny sposób związane są z efektywnością terapii. Czas trwania terapii zależy od efektów uzyskiwanych u pacjentów, od czasu trwania terapii zależy moment włączenia terapii kolejnej linii oraz inne koszty ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej. Tym samym bez uwzględnienia danych dotyczących efektywności terapii, przynajmniej w zakresie czasu trwania terapii, nie jest możliwe wyznaczenie kosztów terapii prowadzonej do progresji choroby, a takie właśnie terapie stosowane są w leczeniu pacjentów z populacji docelowej. Jednocześnie należy podkreślić, że czas trwania terapii awaprytynibem jest dłuższy, niż czas trwania terapii standardowej (██████████). Zrównanie czasu trwania leczenia dla awaprytynibu i ST prowadziłyby do zniekształcenia wyników kosztowych.

Jak wskazano w BIA w rozdziale 2.10, w analizie nie uwzględniono dalszego postępowania u pacjentów przerywających leczenie danym schematem (tj. kolejnych linii leczenia, progresji i braku aktywnego leczenia). Podejście takie wynika z definicji i sposobu oszacowania populacji docelowej, która kumuluje pacjentów leczonych w ramach 2. i kolejnych linii. Oznacza to, że przerywanie leczenia wśród pacjentów jest uwzględnione w oszacowaniu liczebności populacji docelowej, zaś naliczenie pacjentom przerywającym leczenie kosztu kolejnej linii multiplikowałoby ich koszty leczenia. Koszt allo-HSCT nie jest traktowany jako kolejna linia leczenia, ale kolejny etap terapii w przypadku uzyskania przez pacjenta wystarczającej odpowiedzi na zastosowane leczenie i został uwzględniony w wynikach BIA. Kategorie kosztowe oraz wartości poszczególnych parametrów kosztowych uwzględnione w analizie opisano w rozdziale 2.9.

4. Dotyczy minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowań

Odp.

W analizie wskazano wariant minimalny i maksymalny (rozd. 4.1.2).

⁸ Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Møller M, Bindslev-Jensen C, Fryzek JP, Broesby-Olsen S. (2014) Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *British Journal of Haematology* 166(4):521–528

VII. Źródła danych

1. Dotyczy

Odp.

Wspomniany raport techniczny (Core cost-Effectiveness Model. Avapritinib AYVAKYT in adult patients with advanced Systemic Mastocytosis, after at least one systemic therapy. Technical report) dołączony do modelu globalnego zgodnie z informacją zamieszczoną na stronie tytułowej został przygotowany we wrześniu 2023 r. W raporcie tym zamieszczono informacje, że został on przygotowany w oparciu o najnowsze dostępne dane (data odcięcia danych z badania klinicznego: wrzesień 2022 r.). Standardowo raporty techniczne przygotowane przez autorów modeli globalnych nie zawierają informacji dotyczących dostosowania do warunków polskich. Dostosowanie odpowiednich danych odbywa się w trakcie przygotowania analiz podlegających ocenie AOTMiT, zaś zakres dostosowania opisany jest w polskiej analizie ekonomicznej. W trakcie prac nad analizą nie uzyskano możliwości przeprowadzenia dostosowania danych do warunków polskich w zakresie użyteczności stanów zdrowia.

VIII. Dodatkowe prośby

Odp.

W analizach zaktualizowano dane dotyczące kosztów jednostkowych leków i procedur medycznych zgodnie z danymi aktualnymi na dzień 26.06.2024. Aktualizacja danych objęła: obwieszczenie MZ dot. wykazu leków refundowanych, odpowiednie zarządzenia Prezesa NFZ, dane sprzedażowe, dane z przetargów na zakup leków, dane z komunikatów DGL.

W analizie problemu decyzyjnego uwzględniono wytyczne NCCN 2024 v.3 (rozdz. 3).