



Rekomendacja nr 82/2024

z dnia 5 sierpnia 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Ayvakyt (awaprytynib)

w ramach programu lekowego

**„Leczenie chorych na zaawansowane postacie mastocytozy
układowej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ayvakyt (awaprytynib) w programie lekowym B.115. „Leczenie chorych na zaawansowane postacie mastocytozy układowej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy zasadności uwzględnienia drugiej substancji czynnej – awaprytynibu [AVA] – w programie B.115 w populacji pacjentów dorosłych z rozpoznaniem agresywnej mastocytozy układowej [ASM], mastocytozy układowej ze współistniejącym nowotworem układu mieloidalnego lub chłonnego [SM-AHN] lub białaczki mastocytowej [MCL], w 2. lub kolejnych liniach leczenia. Oceniane populacje docelowe są aktualnie zaopatrzone w midostaurynę [MID] w ramach programu lekowego oraz kładrybinę [CLA], hydroksymocznik [HUR] i zalecane przez wytyczne schematy polichemioterapii finansowanymi w katalogu chemioterapii. Jeśli pacjent spełnia kryteria kwalifikacji, kluczową opcją jest przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

Ocena względnej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na porównaniach pośrednich względem zbiorczego standardu postępowania [STH] oraz MID. Biorąc pod uwagę wyniki z dostosowaniem populacji pacjentów ocenianych zgodnie z kryteriami mIWG-MRT-ECNM dla przeżycia całkowitego porównania sugerują brak wyższości względem STH oraz brak możliwości jednoznacznego wnioskowania względem MID.

Analiza użyteczności kosztów w dożywotnim horyzoncie czasowym wykazała, że AVA nie jest technologią opłacalną względem stosowania STH. Zestawienie kosztów względem MID, CLA, HUR wskazuje, że na zaproponowanych warunkach finansowych AVA jest technologią znacznie droższą.

W odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych (HAS 2022 oraz IQWiG i G-BA z 2022 r.) wskazuje się na nieznaczną dodatkową korzyść wynikającą z zastosowania awaprytynibu. Uwagę zwrócono również na niski poziom dowodów naukowych będących w dyspozycji.

Prezes Agencji zważył aspekty związane z charakterystyką ciężkiej jednostki chorobowej, której dotyczy ocena. Wzięto pod uwagę fakt, że populacja docelowa jest aktualnie zaopatrzona w leczenie, przynoszące porównywalne efekty zdrowotne w zakresie twardego punktu końcowego jakim jest przeżycie całkowite pacjentów z daną jednostką chorobową. Odniesiono się również do niższych kosztów technologii alternatywnych, w związku z czym uznano za niezasadne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych. W rekomendacji zawarto uwagi do programu lekowego oraz instrumentu dzielenia ryzyka.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Ayvakyt (awaprytynib), tabl. powl., 25 mg, 30 szt., GTIN: 08720165565214, CZN ██████████ zł;
- Ayvakyt (awaprytynib), tabl. powl., 50 mg, 30 szt., GTIN: 08720165565153, CZN ██████████ zł;
- Ayvakyt (awaprytynib), tabl. powl., 100 mg, 30 szt., GTIN: 08720165565009, CZN ██████████ zł;
- Ayvakyt (awaprytynib), tabl. powl., 200 mg, 30 szt., GTIN: 08720165565016, CZN ██████████ zł;

w programie lekowym B.115. „Leczenie chorych na zaawansowane postacię mastocytozy układowej (ICD 10: C96.2, C94.3, D47.9)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym, w nowej grupie limitowej.

Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Problem zdrowotny

Mastocytoza jest rzadkim nowotworem mieloproliferacyjnym, w przebiegu którego dochodzi do klonalnego rozrostu nieprawidłowych komórek tucznych (mastocytów) oraz ich gromadzenia się w obrębie jednego lub kilku narządów. Istotną rolę w patogenezie mastocytozy odgrywiają mutacje protoonkogenu KIT, prowadzące do niezależnej od czynnika wzrostu pnia aktywacji receptora KIT, co skutkuje niekontrolowanym rozrostem mastocytów o nieprawidłowym immunofenotypie, wykazujących ekspresję CD2 i/lub C25. Najczęściej występującą mutacją jest D816V genu KIT.

ASM jest ciężką i rzadką postacią mastocytozy układowej charakteryzującą się znacznymi naciekami komórek tucznych w różnych tkankach. SM-AHN charakteryzuje się współistnieniem mastocytozy i innego nowotworu hematologicznego. Obraz choroby, sposób leczenia czy rokowanie zależą w głównej mierze od choroby towarzyszącej. MCL jest rzadką i agresywną postacią mastocytozy charakteryzującą się obecnością >20% komórek tucznych w szpiku kostnym oraz nieprawidłową ich liczbą również we krwi. Pacjenci najczęściej mają ogólnoustrojowe objawy uszkodzenia narządu związane z chorobą, a u większości pacjentów zmiany skórne są nieobecne.

Częstość występowania mastocytozy szacuje się na 5–10 przypadków na 1 mln osób ogólnej populacji rocznie. Choroba może wystąpić w każdym wieku, jednak postaci zaawansowane występują u dorosłych, zwykle powyżej 3, dekady życia, z taką samą częstością u obu płci lub niewielką przewagą występowania u kobiet.

Według danych NFZ liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C96.2 Guz złośliwy z komórek tucznych, C94.3 Białaczka z komórek tucznych, D47.9 Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślony wyniosła 15 003 w 2022 r. i 17 743 w 2023 r. Program lekowy B.115 został wprowadzony obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym od 1 maja 2021 r., pierwsze podanie midostauryny zostało sprawozdane 29 lipca 2021 r. Do końca

2023 r. z leczenia w programie skorzystało 51 pacjentów w średnim wieku nieco ponad 64 lat, całkowity koszt leczenia w horyzoncie niemal 2,5 roku wyniósł 28,22 mln zł (553 tys. zł na pacjenta).

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za właściwy komparator dla wnioskowanej technologii wskazuje się:

- midostaurynę [MID] (jedyną technologię medyczną w programie B.115);
- kładrybinę [CLA];
- hydroksymocznik [HUR].

Wnioskodawca wskazywał również peginterferon alfa-2a, a wyniki analiz ekonomicznej i wpływu na budżet przeprowadzono względem standardu terapeutycznego obejmującego ten interferon, finansowany z budżetu własnego pacjentów. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem zakres refundacji peginterferonu alfa-2a nie obejmuje leczenia pacjentów z mastocytozą, niemniej jest to opcja wymieniana w wytycznych praktyki klinicznej. W związku z tym uznano uwzględnienie interferonu jako komparatora w rozumieniu alternatywnej refundowanej technologii w ocenianym wskazaniu za podejście nie odpowiadające w pełni sytuacji faktycznej.

Opis wnioskowanego świadczenia

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. W testach komórkowych hamował autofosforylację produktów mutacji D816V dla genu KIT oraz D842V dla genu PDGFRA.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), Ayvakyt jest wskazany m.in. do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową, mastocytozą układową z towarzyszącym nowotworem hematologicznym lub białaczką mastocytową po co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej. W związku z czym, wnioskowane wskazanie zawiera się w rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Porównawcza analiza kliniczna AVA została przeprowadzona zarówno w oparciu o wyniki porównań pośrednich, względem:

- STH
 - porównanie pośrednie: badania EXPLORER, PATHFINDER i Reiter 2022;

EXPLORER wieloośrodkowe, wieloramienne, otwarte badanie kliniczne fazy I; AVA w ≥ 1 liniach terapii, mediana okresu obserwacji: 26 mies. na 20 kwietnia 2021 roku., AVA – 11 pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA 200 mg w ≥ 2 linii, byli zdolni do oceny odpowiedzi zgodnie z kryteriami mIWG-MRT-ECNM oraz spełniali jedno

z dwóch założeń: przebyli ≥ 2 oceny szpiku kostnego i pozostawali w badaniu przez okres ≥ 6 cykli (6 x 28 dni) lub odbyli wizytę związaną z zakończeniem badania,

PATHFINDER: wielośrodkowe, wieloramienne, otwarte badanie kliniczne fazy II; AVA w ≥ 1 liniach terapii, mediana okresu obserwacji: 14,6 mies. na 20 kwietnia 2021 roku., AVA – 47 pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA 200 mg w ≥ 2 linii, mediana wieku 69 lat, 70% mężczyzn,

Reiter 2022: wielośrodkowe zebranie retrospektywnie informacji z kart medycznych pacjentów, którzy otrzymali leczenie ogólnoustrojowe STH¹ w ≥ 1 L, STH – 141 pacjentów, mediana wieku 68 lat, mediana wcześniejszych linii terapii 1,0 (zakres od 1,0 do 7,0).,

- MID

- porównanie pośrednie: badania PATHFINDER, D2201 i A2213;

D2201: jednoramienne, wielośrodkowe fazy II, MID – 89 pacjentów, mediana wieku 64 (zakres 25; 82) lat, 64% mężczyzn,

A2213: jednoramienne, wielośrodkowe fazy II, MID – 26 pacjentów, mediana wieku 65 (zakres 24; 79) lat, 58% mężczyzn,

Ocenę wiarygodności badań EXPLORER i PATHFINDER przeprowadzono za pomocą skali NICE. Włączone do analizy badania dotyczące awaprytynibu oceniono na 7/8 pkt.

Ze względu na treść oceny skuteczności leczenia określonej przez funkcjonujący program lekowy pod uwagę wzięto m.in. wyniki dla populacji pacjentów właściwych do oceny według zmodyfikowanych kryteriów IWG-MRT-ECNM² względem klinicznie najbardziej istotnego punktu końcowego jakim jest przeżycie całkowite (OS), uzupełniając w porównaniu z MID przedstawiono wyniki dla ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR).

Skuteczność

Porównania pośrednie

- AVA vs STH

- OS

brak istotności statystycznej dla wpływu AVA względem STH na przeżycie pacjentów HR 0,47 (95% CI: 0,21; 1,09) – nie osiągnięto mediany przeżycia w ramieniu AVA vs mediana 17,2 (95% CI: 14,6; 33,9) mies. w ramieniu STH, wynik porównania z dostosowaniem populacji dla pacjentów ≥ 2 linii leczenia, AVA w dawce 200 mg, wśród chorych ocenianych według zmodyfikowanych kryteriów IWG-MRT-ECNM;

¹ MID (51%), CLA (25%), HUR (9%), interferon α (6%), pegylowany interferon (4%), ripretynib (2%), brentuksymab wedotyny (2%), ibrutynib (2%), azacytydyna (2%), dazatynib (1%), imatynib (1%), gemtuzumab ozogamicyny (<1%)

² Wymagane spełnienie ≥ 1 z wymienionych kryteriów, a czas trwania odpowiedzi musi wynosić ≥ 4 tygodnie: pacjenci z wyjściowym niehematologicznym uszkodzeniem narządów 2. stopnia – pogorszenie uszkodzeń o 1 stopień i $\geq 100\%$ zwiększenie nieprawidłowości diagnostycznych; pacjenci z wyjściowym nieprawidłowym poziomem albuminy ≥ 2 . stopnia – pogorszenie stanu o 1 stopień i spadek poziomu albuminy o $\geq 0,5$ g/dl; pacjenci z wyjściowym niehematologicznym uszkodzeniem narządów ≥ 3 . stopnia – $\geq 100\%$ zwiększenie nieprawidłowości diagnostycznych; pacjenci z wyjściową niewymagającą transfuzji niedokrwistością lub małopłytkowością ≥ 2 . stopnia – konieczność transfuzji ≥ 4 jednostek czerwonych krwinek lub płytek krwi w ciągu 8 tygodni.

- AVA vs MID (brak możliwości porównania w populacjach ≥ 2 linii leczenia, wyniki dla pacjentów stosujących zarówno AVA jak i MID w ≥ 1 linii leczenia, celem zmniejszenia heterogeniczności)
 - OS
brak istotności statystycznej dla wpływu AVA względem MID na przeżycie pacjentów HR 0,51 (0,17; 1,57) wynik uwzględniający wyłącznie dane z badania PATHFINDER, czyli badania II fazy o wyższej wiarygodności;
 - ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)
istotnie statystycznie zwiększenie szansy na wystąpienie łączonego punktu końcowego dla odpowiedzi na leczenie OR 3,78 (2,31; 6,19) – 65% vs 36%, wyniki te nie były spójne z analizą dla całkowitej odpowiedzi na leczenie – brak możliwości odniesienia do dawki AVA 200 mg oraz danych z badania PATHFINDER.

Skuteczność praktyczna

W badaniu Saunders 2022 dotyczącym skuteczności praktycznej AVA u 13 pacjentów ogólną odpowiedź na leczenie (ORR) odnotowano u 77%. W związku z czym wynik był porównywalny do danych wejściowych w porównaniu z midostauryną.

Bezpieczeństwo

Ze względu na odmienny sposób raportowania zdarzeń niepożądanych w badaniach niemożliwe było dokonanie porównania bezpieczeństwa stosowania AVA i STH. Ponadto, w ramach analizy bezpieczeństwa dla grupy STH niedostępne są dane o stopniu nasilenia zgłaszanych w badaniach działań niepożądanych.

U pacjentów leczonych AVA w badaniach EXPLORER i PATHFINDER w co najmniej pierwszej linii leczenia najczęściej raportowano obrzęk obwodowy (43%), niedokrwistość (41%), obrzęk okołoooczodołowy (40%), trombocytopenię (40%). U pacjentów otrzymujących STH (Reiter 2022) w ≥ 1 najczęściej raportowano niedokrwistość (7%), nudności (6%), neutropenię (6%).

Nie przedstawiono porównań bezpieczeństwa dla AVA i MID.

Pozostałe wyniki zostały przedstawione szczegółowo w dokumencie Analizy Weryfikacyjnej Agencji, w tym dane niepublikowane dostarczone przez wnioskodawcę.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

ChPL Ayvakyt

Najczęstsze działania niepożądane dowolnego stopnia występujące w trakcie leczenia AVA, przy dawce 200 mg, to: obrzęk okołoooczodołowy (38%), małopłytkowość (37%), obrzęki obwodowe (33%) i niedokrwistość (22%). Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 12% pacjentów. Do najczęstszych ciężkich działań należały krwaki podtwardówkowy (2%), niedokrwistość (2%) i krwawienia (2%).

Spośród pacjentów z AdvSM, AVA 200 mg, u 7,1% wystąpiły działania niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia. U dwóch pacjentów (1,6%) wystąpił krwaki podtwardówkowy. Zaburzenia poznawcze, obniżony nastrój, biegunka, zaburzenia uwagi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmiana barwy włosów, zmniejszenie libido, nudności, neutropenia, przedwczesna menopauza i małopłytkowość wystąpiły u jednego pacjenta (każde z nich 0,8%). Do działań niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki należały: małopłytkowość, neutropenia, obrzęk okołoooczodołowy, zaburzenia poznawcze, obrzęki obwodowe, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby neutrofilii, niedokrwistość, astenia, zmęczenie, ból stawów, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi i zmniejszenie liczby leukocytów.

Dodatkowo poniżej przedstawiono informacje o profilu bezpieczeństwa podstawowego komparatora dla AVA – informacje z ChPL Rydapt.

Bezpieczeństwo stosowania MID (100 mg dwa razy na dobę) w monoterapii ASM, SM-AHN i MCL było oceniane u 142 pacjentów w dwóch otwartych, wielośrodkowych badaniach z jedną grupą leczenia. Mediana czasu trwania ekspozycji na MID wyniosła 11,4 miesiąca (zakres: 0 do 81 miesięcy). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności (82%), wymioty (68%), biegunka (51%), obrzęki obwodowe (35%) i uczucie zmęczenia (31%). Najczęstszymi działaniami stopnia 3/4 były uczucie zmęczenia (8,5%), posocznica (7,7%), zapalenie płuc (7%), gorączka neutropeniczna (7%) i biegunka (6,3%). Spośród nieprawidłowości parametrów w wynikach badań laboratoryjnych występowały: hiperglikemia (93,7%), wzrost stężenia bilirubiny całkowitej (40,1%), wzrost aktywności lipazy (39,4%), wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) (33,8%) i wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) (33,1%), natomiast do najczęstszych hematologicznych zmian parametrów należało zmniejszenie bezwzględnej liczby limfocytów (73,2%) i zmniejszenie ANC (58,5%). Najczęstszymi odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych stopnia 3/4 było zmniejszenie bezwzględnej liczby limfocytów (45,8%), zmniejszenie ANC (26,8%), hiperglikemia (19%) i wzrost aktywności lipazy (17,6%).

Działania, które doprowadziły do zakończenia leczenia wystąpiły u 9,2% pacjentów. Najczęstszymi (częstość występowania $\geq 1\%$) były: gorączka neutropeniczna, nudności, wymioty i wysięk opłucnowy. Modyfikacje dawkowania (przerwanie podawania leku lub dostosowanie dawki) z powodu działań niepożądanych miały miejsce u 31% pacjentów. Najczęstszymi działaniami powodującymi konieczność modyfikacji dawki (częstość występowania $\geq 5\%$) były nudności i wymioty.

EMA, URPL

Nie odnaleziono informacji o bezpieczeństwie, których nie zawarto w ChPL.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak możliwości bezpośredniego porównania awaprytynibu z refundowanym komparatorem w ramach wnioskowanego sposobu finansowania – program lekowy – midostauryną lub komparatorami finansowanymi w katalogu chemioterapii – kladrybiną i hydroksymocznikiem. Ponadto przeprowadzone porównania pośrednie nie mają wysokiej jakości pozwalającej w pełni na odniesienie się do rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

Ponadto szczególną uwagę zwraca fakt, że w przypadku porównania pośredniego ze standardem terapii dane grupy kontrolnej zbierane były retrospektywnie, z wcześniejszego okresu niż badania kliniczne technologii wnioskowanej (dane dla STH od 2009 r., badania AVA od 2016 r.). W porównaniach pośrednich nie odniesiono się do innych punktów końcowych, co do których raportowanie jest przewidywane przez program lekowy (odpowiedzi na leczenie, PFS), choć porównanie dla przeżycia całkowitego faktycznie jest kluczowe w ocenie skuteczności terapii stosowanych w ocenianym problemie zdrowotnym.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 zł/QALY (3 x 63 460,00 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) względem STH oraz zestawienie kosztów względem MID, CLA i HUR. Analiza CUA była przeprowadzona w dożywotnim horyzoncie czasowym. Analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika (NFZ).

Uwzględniono następujące kategorie kosztów: leki i ich podanie, monitorowanie, leczenie zdarzeń niepożądanych, koszty kolejnych linii oraz procedury przeszczepienia komórek krwiotwórczych szpiku.

Wyniki analizy podstawowej

Analiza CUA wykazała, że terapia AVA nie jest efektywna kosztowo względem STH (ICUR: [redacted] zł/QALY, progowa CZN [redacted] zł – opak. 200 mg).

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej. Zakres zmienności wyników analizy ICUR zawarł się między [redacted]% do [redacted]%. Prawdopodobieństwo tego, iż wnioskowana technologia będzie kosztowo efektywna wynosi [redacted] %.

Zgodnie z zestawieniem kosztów stosowanie AVA w miejsce wszystkich komparatorów jest droższe, koszt inkrementalny leków/rok wyniósł:

- [redacted] zł względem MID;
- [redacted] zł względem CLA;
- [redacted] zł względem HUR.

Ograniczenia

Wnioskodawca nie przeprowadził porównania z poszczególnymi lekami wchodzącymi w skład terapii standardowej. Założenia dotyczące skuteczności AVA vs STH przyjęto na podstawie porównań pośrednich przedstawionych w analizie klinicznej, w związku z czym wszelkie ograniczenia mają również zastosowanie w analizie ekonomicznej.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii refundowanych w danym wskazaniu zachodzą okoliczności

art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Wnioskodawca oszacował ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie jest wyższy niż koszt technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (CUR).

Cena zbytu netto wynikająca ze zrównania kosztów względem MID wynosi [redacted] zł [urzędowa cena zbytu, UCZ, wyniosłaby [redacted] zł] (200 mg); [redacted] zł [redacted] zł] (100 mg); [redacted] zł [redacted] zł] (50 mg); [redacted] zł [redacted] zł] (25 mg).

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dzisiaj”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego. W analizie uwzględniono kategorie kosztów tożsame jak w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [redacted] (MIN: [redacted]; MAX: [redacted]) pacjentów w I roku,
- [redacted] (MIN: [redacted]; MAX: [redacted]) pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Ayvakyt może wiązać się ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego o ok.:

- [redacted] zł w I roku,
- [redacted] zł w II roku refundacji.

Koszty leku wyniosą [redacted] zł i [redacted] zł odpowiednio w I i II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wyniki miał wariant zakładający [redacted]. Przyjęcie takiego wariantu wiąże się ze wzrostem wydatków płatnika względem analizy podstawowej o [redacted] % i [redacted] % odpowiednio w I i II roku refundacji.

Ograniczenia

Część oszacowań populacji oraz zmian w rynku przyjęto na podstawie opinii ekspertów. Jednocześnie ze względu na brak szczegółowych danych epidemiologicznych brak jest możliwości jednoznacznego potwierdzenia prawidłowości oszacowań populacji przyjętych w analizie.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Mając na uwadze wyniki analiz ekonomicznej i wpływu na budżet, Prezes Agencji dostrzega brak propozycji instrumentu dzielenia ryzyka ze strony wnioskodawcy. Dążeniem do neutralności finansowej refundacji awaprytynibu byłoby np. [REDACTED] z jednoczesnym zabezpieczeniem maksymalnych wydatków płatnika publicznego z tytułu finansowania awaprytynibu.

Uwagi do programu lekowego

Ankietowani eksperci wskazali na zasadność oceny odpowiedzi na zastosowaną terapię w zakresie aktywności towarzyszącego nowotworu hematologicznego.

Ze względu na wnioski wynikające z analizy klinicznej Prezes Agencji zwraca uwagę na pozycjonowanie awaprytynibu względem midostauryny, rozważenia wymaga ewentualne zrównanie dostępności dla pacjentów od 1. linii leczenia.

Ze względu na brak możliwości na podstawie dostępnych danych porównania opcji terapeutycznych w ocenianym wskazaniu, zwraca się uwagę na zasadność przeprowadzenia oceny skuteczności praktycznej w warunkach polskich dla finansowanych technologii. Powyższe powinno jednoznacznie rozstrzygnąć o kosztach uzyskiwanych efektów zdrowotnych, ich ewentualnej porównywalności oraz możliwości pozycjonowania terapii na zasadzie linii leczenia.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W analizie zaproponowano obniżenie realnej ceny przy wydawaniu kolejnej decyzji refundacyjnej leków w lecznictwie zamkniętym o 10% (w obliczeniach uwzględniono [REDACTED]). Zgodnie z wynikami szacowana roczna kwota uwolnionych środków wyniesie ok. [REDACTED] zł. Kwota ta pozwoli na pokrycie wydatków wykazanych w analizie wpływu na budżet.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania wydane przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2024).

Według PTOK 2020 w mastocytozie układowej (SM) zaleca się jest interferon, kladrybinę, imatynib (ASM z nieobecną mutacją KIT D816V lub nieznanym stanem mutacyjnym genu KIT), dazatynib (nie ustalono, w jakich postaciach SM zastosowanie leku przynosi istotną korzyść) oraz midostaurynę (ASM, SM-AHN, MCL).

Zgodnie z NCCN 2024 w ASM preferowanym schematem leczenia pierwszej linii, obok udziału w badaniu klinicznym, jest awaprytynib (jeśli płytki krwi $\geq 50 \times 10^9/l$) lub midostauryna. Inne zalecane schematy to kladrybina, peginterferon alfa-2a oraz imatynib (przy nieobecnej mutacji KIT D816V lub o nieznanym stanie mutacyjnym genu KIT). W przypadku odpowiedzi na leczenie zaleca się kontynuację terapii i/lub rozważenie opcji allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych szpiku, natomiast przy niewystarczającej odpowiedzi lub jej braku należy rozważyć drugą linię leczenia (kolejne leki wskazane w pierwszej linii). U chorych z SM-AHN leczenie zależy od tego, który komponent

choroby wymaga pilniejszej interwencji. W leczeniu MCL w pierwszej linii leczenia, obok udziału w badaniu klinicznym zaleca się awaprytynib lub midostaurynę. Inne zalecane schematy to kladrybina, a dalsze postępowanie jest analogiczne jak przy ASM.

Pozostałe dokumenty wytycznych niższego poziomu (stanowiska polskich ekspertów Helbig 2020, Hus 2020 oraz rekomendacje brazylijskie z 2022 r.) zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendację HAS z 2022 r. oraz opinię IQWiG i G-BA z 2022 r. dotyczące oceny dodatkowej korzyści ze stosowania awaprytynibu. Odnaleziono także informacje o trwającej analizie przez NICE, CADTH i Zorginstituut Nederland. Zarówno ocena HAS 2022, jak i G-BA 2022 dotyczyły leczenia dorosłych pacjentów z ASM, SM-AHN lub MCL po co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej.

W pozytywnej rekomendacji HAS 2022 uznano, że awaprytynib zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną w ocenianej populacji pacjentów, jednocześnie zwrócono uwagę na niezaspokojoną potrzebę medyczną, ciężkość choroby oraz niski poziom przedstawionych dowodów naukowych. W opinii G-BA z 2022 r. wskazano na niewymierną dodatkową korzyść wynikającą z zastosowania awaprytynibu, ponieważ dane naukowe nie pozwalają na ujęcie ilościowe.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Ayvakyt w zależności od prezentacji jest finansowany w ocenianym wskazaniu w 10 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 27 marca 2024 r. (o znakach: PLR.4500.2345.2023.21.PRU, PLR.4500.2346.2023.21.PRU, PLR.4500.2347.2023.21.PRU, PLR.4500.2348.2023.21.PRU) w sprawie oceny leku:

- Ayvakyt, avapritinibum, tabl. powl., 25 mg, 30 szt., kod GTIN: 08720165565214;
- 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,

w ramach programu lekowego B.115: „Leczenie chorych na zaawansowane postacie mastocytozy układowej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 79/2024 z dnia 5 sierpnia 2024 roku w sprawie oceny leku Ayvakyt (awaprytynib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowane postacie mastocytozy układowej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)”
2. Raport nr OT.423.1.24.2024. Wniosek o objęcie refundacją leku Ayvakyt (awaprytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowane postacie mastocytozy układowej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 26 lipca 2024 r.