



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 79/2024 z dnia 5 sierpnia 2024 roku
w sprawie oceny leku Ayvakyat (avapritinibum) w ramach programu
lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowane postacie
mastocytozy układowej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Ayvakyat (avapritinibum), tabl. powl., 50 mg, 30 szt., kod GTIN: 08720165565153;
- Ayvakyat (avapritinibum), tabl. powl., 100 mg, 30 szt., kod GTIN: 08720165565009;
- Ayvakyat (avapritinibum), tabl. powl., 200 mg, 30 szt., kod GTIN: 08720165565016;
- Ayvakyat (avapritinibum), tabl. powl., 25 mg, 30 szt., kod GTIN: 08720165565214;

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

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie stanowiska Rady Przejrzystości w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowane postacie mastocytozy układowej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)”, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Dowody naukowe

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 (ang. stem cell factor – SCF) aktywacji receptora KIT, co skutkuje niekontrolowanym rozrostem mastocytów o nieprawidłowym immunofenotypie, wykazujących ekspresję CD2 i/lub C25. Najczęściej występującą mutacją jest mutacja punktowa D816V genu KIT.

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, sunitynib 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, eksonach 11/17 genu KIT i w eksonie 17 genu KIT niż wobec enzymu kodowanego przez gen KIT typu dzikiego.

W testach komórkowych awaprytynib hamował autofosforylację produktów mutacji D816V dla genu KIT oraz D842V dla genu PDGFRA przy wartościach IC50 wynoszących odpowiednio 4 nM i 30 nM. W testach komórkowych awaprytynib hamował proliferację w liniach komórkowych produktów mutacji genu KIT, w tym w linii komórkowej mastocytomy mysiej i linii komórkowej ludzkiej białaczki mastocytowej. Awaprytynib wykazywał również działanie hamujące wzrost w modelu ksenograftowym mysiej mastocytomy z mutacją w eksonie 17 genu KIT.

Na podstawie przeglądu rekomendacji refundacyjnych zwrócono uwagę na ocenę HAS 2022, jak i G-BA 2022, które dotyczyły leczenia dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową (ASM), mastocytozą układową z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (SM-AHN) lub białaczką mastocytową (MCL) po co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej.

W pozytywnej rekomendacji HAS 2022 uznano, że Ayvakyt (avapritinib) 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. G-BA ocenę korzyści oparło na danych z jednoramiennego badania PATHFINDER (badanie kluczowe) oraz wspomagająco z jednoramiennego badania EXPLORER. Przedstawione porównania pośrednie zdaniem G-BA nie nadają się do formułowania stwierdzeń co do zakresu dodatkowej korzyści. Ponieważ ocena porównawcza nie jest

możliwą, z uwagi na badania jednoramienne, dowody stanowią zdaniem G-BA tylko podpowiedź.

Jako technologię alternatywną dla awaprytynibu (AVA) można wskazać przekrój terapii refundowanych w Polsce obejmujących obecną praktykę terapeutyczną w zaawansowanej mastocytozie: midostaurynę, kladrybinę, peginterferon alfa-2a i hydroksymocznik. Zgodnie również z opinią eksperta, we wnioskowanym wskazaniu aktualnie stosuje się: midostaurynę (90%) i kladrybinę (10%). Według wytycznych klinicznych leki stosowane w mastocytozie (refundowane w Polsce) obejmują midostaurynę, kladrybinę, hydroksymocznik, polichemioterapię i allogeniczny przeszczep szpiku (tutaj należy zaznaczyć, że według eksperta klinicznego, decyzja dotycząca kwalifikacji chorego z agresywną mastocytozą układową (ASM) do terapii za pomocą allogenicznego przeszczepienia jest trudna).

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań randomizowanych bezpośrednio porównujących awaprytynib z obranymi komparatorami umożliwiającymi przeprowadzenie analizy porównawczej dla interwencji względem komparatora. Z tego względu w ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki badań jednoramiennych, wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem populacji oraz analizę MAIC. W porównaniu pośrednim metodą MAIC w grupie leczonej midostauryną nie były dostępne dane dla podgrupy pacjentów $\geq 2L$, co ogranicza możliwość odniesienia wyników tego porównania do populacji wnioskowanej. Ponadto nie była dostępna charakterystyka pacjentów po wykonaniu dostosowania populacji.

Problem ekonomiczny

Według oszacowań przedstawionych w raporcie AOTMiT, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Wartość ta jest wyższa od wartości progowej kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (190 380 zł/QALY). Oszacowane przez Wnioskodawcę wartości progowe cen zbytu netto wnioskowanego leku są [REDAKTOWANE] od cen wnioskowanych.

W opinii analityków Agencji 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 terapii opcjonalnych (dla porównania z MIDO wyniosły one [REDAKTOWANE]).

Największy wpływ na wyniki analizy miało przyjęcie [REDAKTOWANE]

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, że prawdopodobieństwo

Główne argumenty decyzji

- Dowody naukowe słabej jakości;
- Niska efektywność kosztowa terapii (wielokrotnie przekroczony próg ustawowy);
- Niewielka kliniczna wartość dodana.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej 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)«”. Data ukończenia: 26 lipca 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.