

# Liečivo avapritinib (Ayvakyt) v monoterapii na liečbu pacientov s pokročilou systémovou mastocytózou po najmenej jednej systémovej liečbe

## Hodnotenie zdravotníckej technológie

### Zrýchlené hodnotenie lieku

**Číslo žiadosti:**

35240, 35241, 35242

**ATC skupina:**

L01EX18

**ŠÚKL kód:**

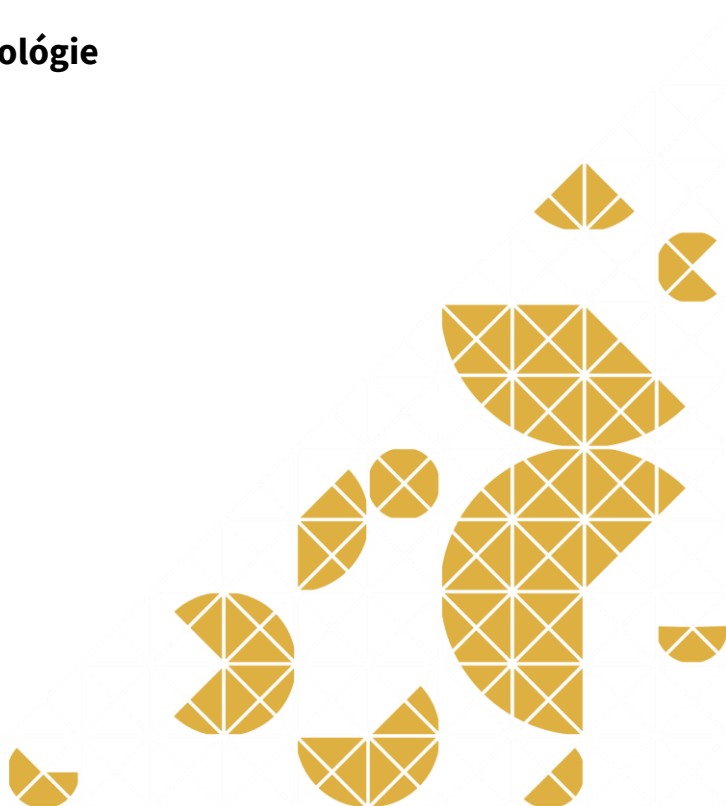
0320E, 5735D, 5736D

**Publikované dňa:**

24.10.2024

**Link:**

<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



## **INFORMÁCIE O OBSAHU**

### **Vydavateľ:**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve  
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

### **Zodpovedný za obsah:**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve  
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava  
<https://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle <https://niho.sk/>

Hodnotenie číslo: ZHL135

## Obsah

Obsah .....	3
Záver odborného hodnotenia .....	5
Časový prehľad priebehu hodnotenia .....	7
1. Predmet hodnotenia .....	8
1.1. Výskumné otázky .....	8
1.2. Inklúzne kritériá .....	8
2. Metóda .....	10
2.1. Výskumné podotázky .....	10
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia .....	10
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi .....	13
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200) .....	13
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024) .....	14
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025) .....	14
3.4. Opis intervencie (B0001) .....	14
3.5. Registrácia technológie (A0020) .....	14
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020) .....	15
3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) .....	15
3.8. Relevantné komparátory (B0001) .....	15
3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory .....	15
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti .....	16
4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti .....	16
4.2. Výsledky účinnosti .....	17
4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti .....	18
4.4. Výsledky bezpečnosti .....	19
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu .....	20
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....	21
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013) .....	21
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006) .....	22
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007) .....	23
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....	25
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR .....	25
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty .....	25
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....	26
7.1. Etická analýza .....	26
7.2. Organizačné aspekty .....	27
7.3. Sociálno-pacientske aspekty .....	27
7.4. Právne aspekty .....	27
8. Zdroje .....	29
9. Apendix .....	30
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a pacientskymi organizáciami .....	30
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie .....	30

## Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá .....	8
Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií .....	16
Tabuľka 3: Porovnanie prežívania v kohorte AVA vs. BAT .....	18
Tabuľka 4: Výsledky PFS v štúdiách EXPLORER a PATHFINDER .....	18
Tabuľka 5: Výsledky nepriameho porovnania DOT zo štúdie BLU-285-2405 .....	18
Tabuľka 6: Výskyt závažných AE v EXPLORER a PATHFINDER .....	19
Tabuľka 7: výsledky ekonomického modelu podľa NIHO .....	23
Tabuľka 8: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty .....	23
Tabuľka 9: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár hornej hranice, rozpočítané na roky .....	25
Tabuľka 10: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia .....	25

## Obrázky

Obrázok 1: Manažment pacientov s AdvSM podľa ECNM-AIM .....	14
Obrázok 2: Porovnanie KM dát pre OS v kohortách AVA a BAT .....	17

## Použité skratky

AdvSM	pokročilá systémová mastocytóza, z angl. Advanced Systemic Mastocytosis
AE	nežiaduce udalosti, z angl. Adverse Events
AIC	Akaike information criterion - Akaikeho informačné kritérium
AIM	American Initiative for Mast Cell Disease, z angl. Americká iniciatíva pre mastocytové ochorenia
ASM	agresívna systémová mastocytóza, z angl. Aggressive Systemic Mastocytosis
AVA	avapritinib
BAT	najlepšie dostupná liečba, z angl. Best Available Treatment
BIC	Bayesian information criterion - Bayesianse informačné kritérium
CR	Complete response - Kompletná odpoveď
DOT	dĺžka liečby, z angl. Duration of Treatment
DR	Držiteľ registrácie
ECNM	European Competence Network for Mastocytosis
EMA	Európska lieková agentúra, z angl. European Medicines Agency
EORTC-QLQ-C30	Dotazník European Organization for Research and Treatment of Cancer – Dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny
EQ-5D-5L	The EuroQol five-dimensions – Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí, 5 úrovní odpovede
FER	Farmako-ekonomický rozbor
HEM	Hematológ
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment - Hodnotenie zdravotníckej technológie
ICUR	Incremental cost-utility ratio - Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
IO	indikačné obmedzenie
KIT	tyrozínkinázový receptor
MCL	Leukémia z mastocytových buniek, z angl. Mast Cell Leukaemia
MeSH	Medical Subject Headings - Nadpisy medicínskych pojmov
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
ONK	Onkológ
OS	Celkové prežívanie
PFS	Prežívanie do progresie
QALY	Quality-adjusted life year - Rok života v štandardizovanej kvalite
RCT	Randomizovaná kontrolovaná štúdia
SCT	Stem Cell Transplantation, z angl. transplantácia kmeňových buniek
SM-AHN	systémová mastocytóza so súvisiacim hematologickým novotvarom, z angl. Systemic Mastocytosis with Associated Haematologic Neoplasm
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku, z angl. Summary of Product's Characteristics
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TOT	čas na liečbe, z angl. Time on Treatment
VZP	verejné zdravotné poistenie
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

## Záver odborného hodnotenia

### Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Ayvakyt na liečbu dospelých pacientov s agresívnou systémovou mastocytózou, so systémovou mastocytózou so súvisiacim hematologickým novotvarom, alebo s mastocytovou leukémiou po najmenej jednej systémovej liečbe, **pokiaľ**:

- **držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady** na maximálne
  - ■ eur za balenie 50 mg, čo zodpovedá ■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 18 156 eur a zľave ■ % oproti požadovanej výške úhrady,
  - ■ eur za balenie 100 mg, čo zodpovedá ■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 19 440 eur a zľave ■ % oproti požadovanej výške úhrady,
  - ■ eur za balenie 200 mg, čo zodpovedá ■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 19 455 eur a zľave ■ % oproti požadovanej výške úhrady.

Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z. z.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s vysokou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z. z., odporúčame požadovať od držiteľa registrácie (DR) adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec ■ %, ■ % a ■ %), ktorá zníži túto neistotu. Informatívne uvádzame, že DR v žiadosti predpokladá úhradu vo výške ■ eur za 50 mg balenie, čo zodpovedá zľave ■ %, ■ eur za 100 mg balenie, čo zodpovedá zľave ■ % a ■ eur za 200 mg balenie, čo zodpovedá zľave ■ %.

### Odôvodnenie

#### Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Pokročilá systémová mastocytóza (AdvSM, z angl. Advanced systemic mastocytosis) je ochorenie charakteristické nekontrolovaným množením mastocytov (druh bielych krviniek, ktoré uvoľňujú histamín a hrajú úlohu v alergických a anafylaktických reakciách a v imunitných a hojivých procesoch) a ich hromadením v tele. Zahŕňa tri najvážnejšie formy systémovej mastocytózy a na rozdiel od menej závažných foriem výrazne skracuje prežívanie pacientov (medián prežívania pri rôznych formách AdvSM je 1,9 – 5,7 rokov) . Možnosti liečby tohto ochorenia sú obmedzené.
- Hodnotený liečebný režim:
  - **avapritinib (AVA)**
- Komparátorom je:
  - **BAT** (z angl. Best Available Treatment – najlepšia dostupná liečba). Na Slovensku je BAT **reprezentovaná najmä midostaurínom, kladribínom a interferónom alfa.**

#### Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Avapritinib (AVA) preukázal prínos v liečbe pacientov s AdvSM v porovnaní s BAT.** Prínos bol preukázaný na základe nepriameho porovnania BLU-285-2405, ktoré štatistickými metódami porovnávalo liečbu intervenciou AVA u pacientov s AdvSM v poolovanej kohorte z jednoramenných štúdií EXPLORER a PATHFINDER (po úprave vážením) voči liečbe komparátorom BAT v historickej kontrolnej kohorte pacientov s AdvSM.
- V ukazovateli **celkové prežívanie (OS, z angl. overall survival)** dosiahol AVA signifikantne lepší výsledok než BAT s **HR = 0,48** (95 % CI 0,29 – 0,79; p=0,004). Odhadovaná miera prežitia po 5 rokoch je 37 % v kohorte AVA a 23 % v kohorte BAT.
- V ukazovateli **trvanie liečby (DOT, z angl. duration of treatment)** dosiahol AVA signifikantne lepší výsledok než BAT s **HR = 0,36** (95 % CI 0,26 – 0,51). Medián DOT bol v kohorte AVA 24 mesiacov a v kohorte BAT 5,4 mesiaca. DOT sme akceptovali ako náhradný ukazovateľ pre prežívanie bez progresie, ktoré nebol pre kohortu BAT dostupné.

- **Zlepšenie kvality života** pri liečbe AVA po 11 cykloch liečby oproti východiskovej hodnote bolo štatisticky významné. Klinická významnosť nebola vyhodnotená. Rozdiel v kvalite života medzi AVA a BAT nebol na základe údajov predložených DR preukázaný.
- **Z hľadiska bezpečnosti** je liečba AVA v kontexte ochorenia spojená s primeraným výskytom nežiaducich udalostí (AE z angl. adverse events) stupňa  $\geq 3$ . Komparatívna bezpečnosť nebola vyhodnotená. Výskyt AE očakávame podobný ako pri iných inhibítoroch tyrozínkinázy.
- **Limitáciou štúdie BLU-285-2405** je dizajn, pri ktorom boli použité údaje z nekontrolovaných štúdií a z retrospektívnej štúdie. Bola použitá metóda vážených pacientovských charakteristík, napriek tomu takýto dôkaz nie je rovnakej kvality ako RCT.

### **Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie**

- AVA pri požadovanej výške úhrady ■■■ € za 50 mg balenie, ■■■ € za 100 mg balenie a ■■■ € za 200 mg balenie **nesplní** legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.
- V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol AVA voči BAT ICUR vo výške 202-tis. €/QALY, pričom prahová hodnota pri danom nastavení bola 202-tisíc €/QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje AVA ICUR voči BAT vo výške 309-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 202-tisíc €/QALY. **AVA** dosahuje klinický prínos voči BAT ■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■-tisíc €.

Aby bol liek Ayvakyt nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za 50 mg balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni; ■■■ € za 100 mg balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni za balenie; ■■■ € za 200 mg balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni. Zľava voči požadovanej úhrade za 50 mg balenie je ■■■ %; voči požadovanej úhrade za 100 mg balenie je ■■■ %; voči požadovanej úhrade za 200 mg balenie je ■■■ %.

- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s vysokou neistotou**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavným zdrojom neistoty je nízka kvalita klinického dôkazu zo štúdie BLU-285-2405.
- Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1. Úpravy so zverejneným vplyvom (zoraďené podľa veľkosti vplyvu):
  - Zmena extrapolácie krivky OS pre pacientov po transplantácii buniek kostnej drene.
  - Odstránenie erózie nákladov.
  - Zahrnutie nákladov na nespotrebované časti balenia.
  - Modelovanie PFS podľa krivky ToT v oboch kohortách.

### **Dopad na rozpočet**

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) za liečbu liekom Ayvakyt pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od zaradenia do ZKL vo výške ■■■ mil. € a čistý dopad liečby liekom Ayvakyt vo výške ■■■ mil. €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený s miernou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu počtu pacientov vhodných na liečbu liekom Ayvakyt.

### **Poznámka**

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

### Časový prehľad priebehu hodnotenia

<b>Podanie žiadosti o kategorizáciu</b>	27.09.2024
<b>Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie</b>	28.09.2024
<b>Vydanie NIHO hodnotenia</b>	24.10.2024
<b>Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)</b>	27 dní

# 1. Predmet hodnotenia

## 1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva avapritinib v porovnaní s relevantnými komparátormi u pacientov s pokročilou systémovou mastocytózou v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splní avapritinib zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva avapritinib?

## 1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. Population)	<p><b>Diagnóza</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pokročilá systémová mastocytóza (advanced systemic mastocytosis, AdvSM)</li> <li>• MKCH-10<sup>1</sup>: C94.3; C96.2; D47.0</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA<sup>2</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AYVAKYT je indikovaný ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s agresívnou systémovou mastocytózou (ASM), so systémovou mastocytózou so súvisiacim hematologickým novotvarom (systemic mastocytosis with an associated haematological neoplasm, SM-AHN) alebo s mastocytovou leukémiou (mast cell leukaemia, MCL) po najmenej jednej systémovej liečbe.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov na liečbu agresívnej systémovej mastocytózy, systémovej mastocytózy so súvisiacim hematologickým novotvarom, alebo s mastocytovou leukémiou po najmenej jednej systémovej liečbe.</li> <li>• Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</li> <li>• Preskripčné obmedzenie: Hematológ, Onkológ</li> </ul>
Intervencia (z angl. Intervention)	<b>Avapritinib</b>
Komparátor (z angl. Control)	<b>BAT</b> (z angl. Best Available Therapy – najlepšia dostupná liečba) – predpokladané zloženie v slovenskej praxi: midostaurín, kladribín
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p><b>Mortalita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b> (z angl. overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p><b>Morbidita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PFS</b> (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie)</li> <li>• <b>DOT</b> (z angl. duration of treatment; dĺžka liečby)</li> </ul> <p><b>Kvalita života</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HRQoL</b> (z angl. health-related quality of life) meraná pomocou dotazníka EORTC-QLQ-C30 a dotazníky špecifické pre ochorenie</li> </ul>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events)</li> <li>• Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events)</li> </ul>

<sup>1</sup> Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

<sup>2</sup> EMA z angl. European Medicines Agency – Európska lieková agentúra.



	Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu
Dizajn štúdií (z angl. <b>Study design</b> )	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia.

## 2. Metóda

### Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

Toto hodnotenie nie je štandardným hodnotením NIHO. Ide o zrýchlené hodnotenie zdravotníckej technológie v indikácii, v ktorej je na základe žiadosti predpokladaný relatívne nižší čistý dopad na rozpočet VZP. Aplikovanie rozdielneho prístupu k rozsahu hodnotení (teda používanie tzv. „adaptívneho hodnotenia zdravotníckych technológií“) z dôvodu dopadu na rozpočet je používané aj v zahraničí. Cieľom je efektívne zameranie analytických kapacít najmä na technológie s najväčším dopadom na rozpočet a rýchlejšia dostupnosť nových technológií pre pacientov. Rovnako ako pri štandardnom hodnotení, aj pri zrýchlenom hodnotení NIHO dbá na dodržanie všetkých platných právnych predpisov. Rozdiel oproti štandardnému hodnoteniu spočíva v rozsahu relevantných zdrojov, ktoré NIHO preveruje, v hĺbke ich preverovania a v rozsahu písaného textu v hodnotení. V zrýchlenom hodnotení napríklad neuvádzame všetky údaje a nastavenia držiteľa registrácie verejne dostupné vo farmako-ekonomickom rozbere, ale iba stanoviská NIHO k jednotlivým aspektom.

### 2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1 boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

### 2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmako-ekonomický rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ECNM<sup>3</sup> a AIM<sup>4</sup>.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (SÚKL<sup>5</sup>).
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.

Pre účely zapojenia odborníkov a patientskych organizácií bolo dňa 28.9.2024 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 15.10.2024. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

<sup>3</sup> [ECNM](#) European Competence Network on Mastocytosis

<sup>4</sup> [AIM](#) American Initiative for Mast Cell Disease

<sup>5</sup> [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

## Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

*Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?*

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

*Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?*

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

*Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?*

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

## Vysvetlenie ku používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hradené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

Európske štáty vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hradeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

*Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?*

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

*Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?*

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčieraním vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

### 3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

#### 3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

##### Ochorenie [1, 2]

Systémová mastocytóza (SM) je ochorenie spôsobené abnormálnou aktiváciou a proliferáciou mastocytov. Ide o druh bielych krviniek, ktoré uvoľňujú histamín a hrajú úlohu v alergických a anafylaktických reakciách a v imunitných a hojivých procesoch. Mastocyty sa kumulujú v tele pacienta a spôsobujú rôzne symptómy. Aktivácia mastocytov je spôsobená mutáciou v KIT receptore, najčastejšie je to mutácia označená D816V. Pokročilá SM predstavuje najzávažnejšiu formu a je definovaná prítomnosťou jedného alebo viacerých C-nálezov (poruchy funkcie kostnej drene, hepatomegália s poruchou funkcie pečene, splenomegália s hypersplenizmom, osteolýza s patologickými zlomeninami alebo bolesťou kostí, malabsorpcia so znížením hmotnosti). Tri podtypy pokročilej SM (AdvSM, z angl. Advanced SM) sú:

- **Systémová mastocytóza so súvisiacim hematologickým novotvarom (SM-AHN, z angl. Associated Haematologic Neoplasm)**
- **Agresívna systémová mastocytóza (ASM)**
- **Mastocytová leukémia (MCL)**

Najčastejšie je zastúpená SM-AHN (75,5%), nasledovaná ASM (22,5%) a MCL (2%) [3].

##### Závažnosť a symptómy

U agresívnych foriem SM môže byť prítomné postihnutie ktoréhokoľvek tkaniva a orgánu. Častá je hmatná **splenomegália, hepatomegália, lymfadenopatia, ascites, cytopénia** v periférnej krvi spôsobená infiltráciou kostnej drene alebo hypersplenizmom, **osteoporóza, osteolýza** alebo malabsorpcia.

Všetky tri pokročilé formy SM majú významný vplyv nielen na kvalitu, ale predovšetkým na dĺžku života. Pacienti s ASM respektíve SM-AHN majú priemernú dobu prežitia 41 respektíve 24 mesiacov. MCL je najzávažnejšou formou SM a je asociovaná s priemernou dobou prežitia iba dva mesiace.

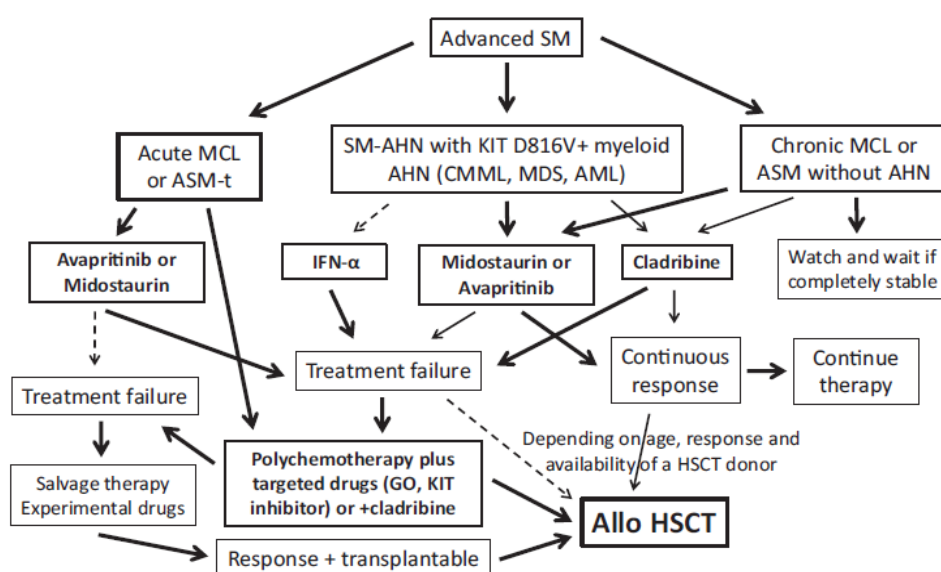
### 3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

SM je diagnostikovaná na základe prítomnosti hlavného kritéria a aspoň jedného z malých kritérií alebo prítomnosti aspoň troch malých kritérií. Je možné vykonať genetický test na prítomnosť mutácie KIT D816V, avšak podľa vyjadrenia odborníčky predloženého DR je dostupnosť testov na Slovensku problematická.

### 3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

Manažment pacienta podľa odporúčaní vypracovaných ECNM (z angl. European Competence Network on Mastocytosis – Európska odborná sieť pre mastocytózu) a AIM (z angl. American Initiative in Mast Cell Disease, Americká iniciatíva pre mastocytové ochorenia) v roku 2022 uvádzame na obrázku (Obrázok 1).

Obrázok 1: Manažment pacientov s AdvSM podľa ECNM-AIM



Zdroj: [4]

Slovenská klinická odborníčka pre DR potvrdila, že u pacientov s ASM a MCL sa v prvej línii používa midostaurín, u pacientov s SM-AHN midostaurín ± chemoterapia a transplantácia buniek kostnej drene (SCT, z angl. Stem Cell Transplant). V druhej línii ako možnosti uviedla midostaurín, kladribín, chemoterapiu, SCT.

### 3.4. Opis intervencie (B0001)

Avapritinib patrí medzi cytostatiká, je inhibítorom kinázy typu 1. Podáva sa v dávke 200 mg jedenkrát denne perorálne.

### 3.5. Registrácia technológie (A0020)

Liek Ayvakyt je na liečbu pokročilej systémovej mastocytózy podmienene registrovaný v EMA od 05/2022. V 10/2018 mu bol v tejto indikácii udelený status orphan lieku.

AYVAKYT je indikovaný ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s agresívnou systémovou mastocytózou (ASM), so systémovou mastocytózou so súvisiacim hematologickým novotvarom (systemic mastocytosis with an associated haematological neoplasm, SM-AHN) alebo s mastocytovou leukémiou (mast cell leukaemia, MCL) po najmenej jednej systémovej liečbe.

### 3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Liek Ayvakyt v súčasnosti nie je na Slovensku kategorizovaný v žiadnej indikácii.

### 3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR navrhuje dôvernú úhradu vo výške:

- [redacted] eur za 50 mg balenie, čo zodpovedá zľave [redacted]%,
- [redacted] eur za 100 mg balenie, čo zodpovedá zľave [redacted]%
- a [redacted] eur za 200 mg balenie, čo zodpovedá zľave [redacted] %.

#### Návrh indikačného obmedzenia:

- Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov na liečbu agresívnej systémovej mastocytózy, so systémovou mastocytózou so súvisiacim hematologickým novotvarom, alebo s mastocytovou leukémiou po najmenej jednej systémovej liečbe
- Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.
- Preskripčné obmedzenie: Hematológ, Onkológ.

### 3.8. Relevantné komparátory (B0001)

Za relevantný komparátor považujeme BAT (z angl. Best Available Therapy) zložený z midostaurínu, kladribínu, interferónu. Tento komparátor nie je v súlade s tým, čo DR uviedol v tabuľke PICO (midostaurín a kladribín). V analýze klinickej účinnosti a v analýze nákladovej efektívnosti DR použil ako komparátor BAT v zložení midostaurín, kladribín a interferón).

Podľa vyjadrenia odborníčky sa v slovenskej praxi využíva v prvej aj ďalších líniách hlavne midostaurín (kategorizovaný v inej indikácii, používa sa na výnimky), kladribín (používaný off-label), prípadne iné imunoterapie a chemoterapie (v závislosti od dostupnosti, množstva nádorových buniek v orgánoch a pri SM-AHN podľa typu súvisiaceho hematologického novotvaru). Toto vyjadrenie je v súlade s dátami z účtu poistenca, vyjadreniami českých odborníkov pre SÚKL a zloženia BAT v predloženej štúdii.

### 3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Neidentifikovali sme iné liečivá, ktoré by mohli patriť medzi komparátory.

## 4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu s ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase alebo v inom kontexte?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

### 4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli jednoramenné štúdie, ktoré spĺňali kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie u dospelých pacientov s pokročilou systémovou mastocytózou (AdvSM), u ktorých bol podávaný avapritinib (AVA) a komparátor. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Kontrolované štúdie neboli dostupné, zahrnuté štúdie uvádza tabuľka nižšie (Tabuľka 2).

DR v žiadosti dokazuje účinnosť AVA pomocou nepriameho porovnania s observačnou štúdiou s BAT.

Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT02561988	EXPLORER	avapritinib	-	86	ukončená
NCT03580655	PATHFINDER	avapritinib	-	103	prebiehajúca
NCT04695431	BLU-285-2405	BAT (observačná kohorta)	Avapritinib (poolované výsledky z EXPLORER a PATHFINDER)	317	ukončená

BAT – Best Available Treatment – najlepšia dostupná liečba

Zdroj: [5,6,7]

Štúdia EXPLORER (NCT02561988) je nerandomizovaná, nekontrolovaná, multicentrická, otvorená štúdia fázy 1 u dospelých pacientov s AdvSM alebo inou refraktérnou myeloidnou malignitou zameraná na určenie maximálnej tolerovanej dávky a odporúčanej dávky pre ďalšie fázy.

Štúdia PATHFINDER (NCT03580655) je nerandomizovaná nekontrolovaná multicentrická otvorená štúdia fázy 2 u dospelých pacientov s AdvSM, v ktorej bolo primárnym hodnoteným ukazovateľom ORR, pričom OS a PFS boli sekundárnymi ukazovateľmi.

Štúdia BLU-285-2405 (NCT04695431) porovnávala výsledky pacientov zo štúdií EXPLORER a PATHFINDER s kohortou pacientov získanou pomocou retrospektívnej observačnej štúdie u pacientov s AdvSM, ktorí užívali BAT. Bola použitá metóda propensity skóre analýzy pomocou štatistickej metódy IPTW (z angl. inverse probability of treatment weighting) na vyváženú pacientovských charakteristík. Primárnym ukazovateľom bolo OS, ToT bolo sekundárnym ukazovateľom. PFS nebolo sledované.

### Čas analýzy dát

Údaje zo štúdie EXPLORER pochádzajú z finálnej analýzy, pričom priemerná dĺžka sledovania bola 23 mesiacov.



Údaje zo štúdie PATHFINDER pochádzajú z interim analýzy v čase, keď bolo možné zhodnotiť odpoveď na liečbu u dostatočného počtu pacientov (32). Priemerná dĺžka sledovania v čase interim analýzy bola 10 mesiacov. Retrospektívna štúdia BLU-285-2405 bola vykonaná v roku 2021 a boli zahrnutí pacienti s BAT, so začiatkom liečby po roku 2009 a druhá kohorta s AVA bola vytvorená poolovaním údajov z EXPLORER a PATHFINDER. Údaje pre observačnú kohortu s BAT sú s priemernou dĺžkou sledovania 25,7 mesiaca a údaje pre poolovanú kohortu s AVA s priemernou dĺžkou sledovania 17,9 mesiaca.

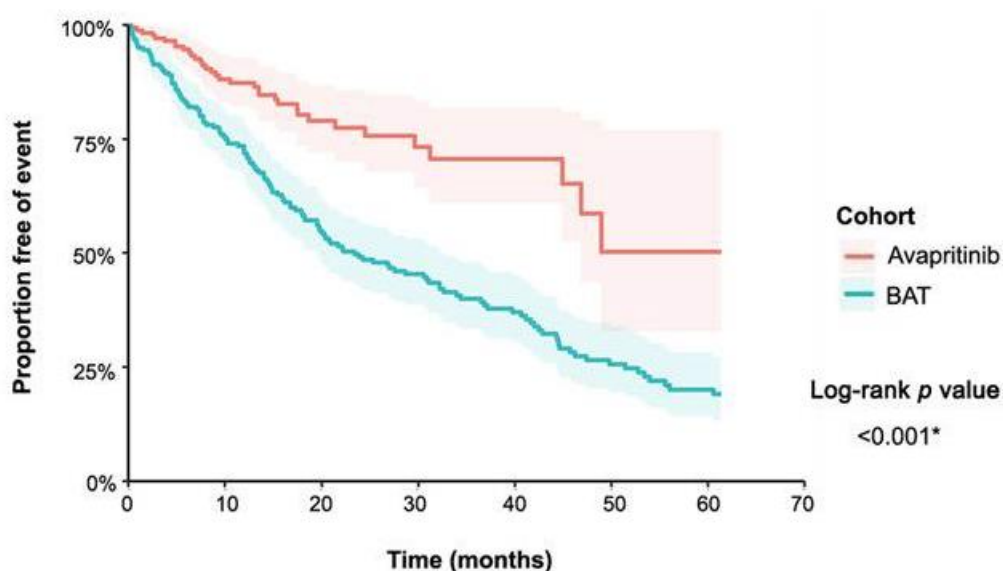
## 4.2. Výsledky účinnosti

### 4.2.1 Mortalita (D0001)

V štúdiách EXPLORER a PATHFINDER sú dostupné iba údaje o mortalite bez porovnania s komparátorom. Ani v jednej z nich nebol dosiahnutý medián OS pri poslednom DCO. Odhadované 24-mesačné prežívanie pacientov v EXPLORER bolo 76 % a odhadované 12-mesačné prežívanie v PATHFINDER 86 %.

Nepriame porovnanie s BAT je dostupné zo štúdie BLU-285-2405. KM dáta pre OS uvádzame na obrázku (Obrázok 2). Z výsledkov váženého nepriameho porovnania vyplýva HR pre OS 0,48 v prospech AVA, so štatistickou signifikanciou (95 % CI 0,29 – 0,79;  $p=0,004$ ). Medián OS bol 49,0 mesiacov pre AVA a 26,8 mesiacov pre BAT. Podiel prežívajúcich bol lepší v kohorte AVA vo všetkých časových bodoch, so štatistickou signifikanciou (Tabuľka 3)[8].

Obrázok 2: Porovnanie KM dát pre OS v kohortách AVA a BAT



<b>Avapritinib</b>	176	110	56	28	19	6	1	0
<b>BAT</b>	222	148	97	71	48	29	21	0
	<b>Number at risk</b>							

Zdroj:[8]

Tabuľka 3: Porovnanie prežívania v kohorte AVA vs. BAT

	Prežívanie v kohorte AVA	Prežívanie v kohorte BAT	p hodnota
3 mesiace	98.0%	92.8%	0.087
6 mesiacov	96.4%	84.8%	0.006
9 mesiacov	89.6%	78.2%	0.013
12 mesiacov	86.4%	73.8%	0.013
18 mesiacov	79.5%	58.1%	<0.001
24 mesiacov	74.5%	50.9%	<0.001
30 mesiacov	69.6%	47.6%	<0.001
36 mesiacov	67.9%	42.7%	<0.001
48 mesiacov	61.9%	30.0%	<0.001
60 mesiacov	36.8%	23.4%	0.001

Zdroj: [8]

#### 4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

##### Prežívanie bez progresie (PFS, z angl. Progression-Free Survival)

Tabuľka 4: Výsledky PFS v štúdiách EXPLORER a PATHFINDER

	EXPLORER	PATHFINDER
Medián PFS	-	-
12-mesačné PFS	84 %	79 %
Medián sledovania	23 mesiacov	10,4 mesiaca

Zdroj:[9,10]

##### Dĺžka liečby (DOT, z angl. Duration of Treatment)

Tabuľka 5: Výsledky nepriameho porovnania DOT zo štúdie BLU-285-2405

	AVA poolovaná kohorta po úprave vážením	BAT retrospektívna kohorta
Medián DOT	23,8 mesiaca	5,4 mesiaca
12-mesačné DOT	67,7 %	32,5 %
Medián sledovania	17,9 mesiaca	25,7 mesiaca

Zdroj:[8]

##### Celková miera odpovede (ORR, z angl. overall response rate) [9,10]

Celková miera odpovede (podiel pacientov, ktorí dosiahli aspoň klinické zlepšenie) bola v štúdiu EXPLORER 75 % a v štúdiu PATHFINDER 75 %. Nie sú k dispozícii žiadne komparatívne údaje o ORR, keďže tento ukazovateľ nebol v štúdiu BLU-285-2405 zahrnutý.

#### 4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013) [9,10]

Výsledky EORTC-QLC-C30 v štúdiu PATHFINDER ukazujú zlepšenie oproti východiskovému stavu 18,2 bodov v 3. cykle liečby (n=43) a o 32,4 bodov v 11. cykle (n=9).

Výsledky dotazníka špecifického pre ochorenie AdvSM-SAF ukazujú zlepšenie oproti východiskovému stavu o 7,1 bodov v 3. cykle (n=51) a o 9,8 bodu v 11. cykle (n=22, p<0,001) v PATHFINDER. V EXPLORER bolo zlepšenie v 3. cykle o 6,6 bodov (n=37, p<0,001) a 10,9 bodov v 11. cykle (n=20; p<0,001). Komparatívne údaje o kvalite života nie sú k dispozícii.

### 4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Bezpečnosť AVA bola hodnotená na základe štúdií, popísaných v časti 4.1. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby (86 pacientov v EXPLORER, 62 v PATHFINDER a 161 pacientov v kohorte BAT štúdie BLU-285-2405).

Okrem ukazovateľov uvedených v tabuľke PICO boli sledovaný aj ukazovateľ nežiaduce udalosti osobitného záujmu (z angl. adverse events of special interest, AESI) definovaný ako udalosti súvisiace s kognitívnymi účinkami a hematologické AE.

#### 4.4. Výsledky bezpečnosti

##### Bezpečnosť

Komparatívne údaje o bezpečnosti nie sú k dispozícii. Bezpečnostný profil je na základe predložených údajov akceptovateľný v kontexte daného ochorenia. Výskyt závažných AE v štúdiách EXPLORER a PATHFINDER sumarizuje Tabuľka 6.

Tabuľka 6: Výskyt závažných AE v EXPLORER a PATHFINDER

Štúdie	Pathfinder		Explorer	
	Akkoľvek NÚ Bezpečnostná populácia (N=62)	NÚ súvisiace s liečbou Bezpečnostná populácia (N=62)	Bezpečnostná populácia (N=86)	AdvSM bezpečnostná populácia (N=69)
<b>Nehematologické NÚ, n (%)</b>				
Periférny edém	2 (3)	1 (2)	2 (2)	1 (1)
Periorbitálny edém	2 (3)	2 (3)	0	0
Hnačka	1 (2)	1 (2)	1 (1)	0
Nauzea	1 (2)	0	3 (3)	3 (4)
Zvracanie	1 (2)	1 (2)	4 (5)	3 (4)
Únava	2 (3)	2 (3)	8 (9)	7 (10)
Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi	3 (5)	1 (2)	n.a.	n.a.
Insomnia	n.a.	n.a.	1 (1)	2 (3)
Infekcia močových ciest	n.a.	n.a.	1 (1)	1 (1)
Artralgia	n.a.	n.a.	3 (3)	2 (3)
Zmenená farba vlasov	n.a.	n.a.	1 (1)	1 (1)
Znížená chuť do jedla	n.a.	n.a.	1 (1)	1 (1)
Závraty	n.a.	n.a.	2 (2)	1 (1)
Zápcha	n.a.	n.a.	1 (1)	1 (1)
Bolesť brucha	n.a.	n.a.	1 (1)	0
Bolesť hlavy	n.a.	n.a.	1 (1)	1 (1)
Hypokalémia	n.a.	n.a.	3 (3)	2 (3)
Infekcia horných dýchacích ciest	n.a.	n.a.	1 (1)	1 (1)
<b>Hematologické NÚ, n (%)</b>				
Trombocytopénia	10 (16)	9 (15)	29 (34)	28 (41)
Anémia	10 (16)	5 (8)	26 (30)	25 (36)
Neutropénia	15 (24)	14 (23)	13 (15)	13 (19)
Leukopénia	3 (5)	3 (5)	n.a.	n.a.
<b>NÚ osobitného záujmu, n (%)</b>				
Kognitívne účinky	0	–	n.a.	n.a.
Zmätený stav	0	–	n.a.	n.a.
Zhoršenie pamäti	0	–	0	0
Kognitívna porucha	0	–	1 (1)	1 (1)
Intrakraniálne krvácanie	1 (2)	–	n.a.	n.a.
Subdurálny hematóm	1 (2)	–	n.a.	n.a.

Zdroj: [1]

### **Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007)**

S AVA súvisel zvýšený výskyt hemoragických nežiadúcich reakcií vrátane závažných a ťažkých nežiaducich reakcií, ako je gastrointestinálne krvácanie a intrakraniálne krvácanie. Pred začatím liečby AVA v akejkoľvek dávke je potrebné dôkladne zvážiť riziko vzniku intrakraniálneho krvácania u pacientov s potenciálnym zvýšeným rizikom a v prípade intrakraniálneho krvácania sa musí liečba natrvalo prerušiť.

Pri liečbe AVA bola hlásená retencia tekutín a lokalizovaný alebo generalizovaný edém, vrátane pleurálneho výpotku alebo perikardiálneho výpotku. Odporúča sa pravidelné hodnotenie príznakov týkajúcich sa telesnej hmotnosti a dýchania a vykonať náležité podporné a liečebné opatrenia (napr. podávanie diuretík).

Bolo pozorované predĺženie QT intervalu. U pacientov s existujúcimi poruchami srdcového rytmu alebo pri súbežnom užívaní liekov, ktoré môžu predĺžiť QT interval, sa má zvážiť sledovanie EKG.

## **4.5. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu**

### **Interná validita**

Na základe hodnotiacej správy SÚKL [11] a hodnotenia EMA [12] považujeme internú validitu predložených štúdií za nízku, ale akceptovateľnú v kontexte indikácie na liečbu zriedkavého ochorenia. Boli predložené nekontrolované nerandomizované štúdie a nepriame porovnanie s historickou kohortou pacientov. Takýto dôkaz nepovažujeme za rovnako dôveryhodný ako priame porovnanie na preukázanie veľkosti klinického prínosu. Historická kohorta zahŕňa pacientov od roku 2009, odkedy liečba AdvSM prešla vývojom (najmä po vstupe midostaurínu v 2017). Na druhej strane vnímame etické prekážky pre vykonanie placebo kontrolovanej štúdie u pacientov so zriedkavým a závažným ochorením, ktorí majú obmedzené možnosti liečby.

V štúdiu BLU-285-2405 neboli dostupné údaje pre PFS v kohorte BAT, preto bolo porovnanie vykonané iba pre DOT. DOT sa môže od PFS líšiť, nakoľko však AVA sa podľa SPC podáva do progresie a midostaurín a kladribín (dve hlavné zložky BAT) takéto obmedzenie nemajú, považujeme tento zjednodušujúci predpoklad za konzervatívny a akceptujeme ho.

V súlade s EMA napriek limitáciám považujeme predložené dôkazy za dostatočné na preukázanie klinicky významného prínosu pre pacientov, ale veľkosť prínosu je spojená s neistotou.

### **Externá validita**

Na základe charakteristík pacientov v predložených štúdiách a znenia indikačného obmedzenia pokladáme externú validitu za akceptovateľnú. Nemáme k dispozícii údaje o zložení BAT v slovenskej klinickej praxi, preto nie je možné overiť nakoľko sa zhoduje so zložením BAT v štúdiu BLU-285-2405. Tento aspekt považujeme za zdroj neistoty.

## 5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátory?

### 5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)

#### 5.1.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

#### 5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

#### 5.1.3 Populácia

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

#### 5.1.4 Klinická účinnosť

##### Celkové prežívanie

Modelovanie celkového prežívania u pacientov po transplantácii kmeňových buniek **neakceptujeme**. Celkové prežívanie pre pacientov bez transplantácie buniek kostnej drene modelované extrapoláciou KM dát z BLU-285-2405 akceptujeme. Celkové prežívanie pacientov po transplantácii je modelované pomocou extrapolácie dát zo štúdie Ustun, Reiter et al [13] Gompertzovým rozdelením. Extrapolovaná časť krivky nekonverguje k nule, čo je klinicky málo plauzabilné. Toto nastavenie predpokladá úplné vyliečenie ■ % pacientov po transplantácii a ich následné celkové prežívanie podľa mortality všeobecnej populácie. Na základe AIC a BIC je Gompertzovo rozdelenie druhé najvhodnejšie. AIC a BIC sú najnižšie pre Gamma rozdelenie, ktoré mierne klesá v extrapolovanej časti a preto ho uprednostňujeme pred Gompertzovým. Táto zmena zvyšuje ICUR o 1,7-tisíc €/QALY.

##### Prežívanie bez progresie

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

##### Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

Nie je modelované vyprchanie prínosu. Nastavenie **akceptujeme**.

### 5.1.5 Údaje o kvalite života

Použité hodnoty utilít považujeme za zdroj významnej neistoty. Utility vychádzajú priamo zo štúdie len pre stav pred progresiou u pacientov nevhodných na transplantáciu. U vhodných pacientov je utilita odvodená zo štúdie Grulke et al [14]. V stave po progresii je utilita dopočítaná z utility pred progresiou pomocou pomeru odvodeného z iných štúdií. Použité štúdie boli vykonané na pacientoch s akútnou myeloidnou leukémiou a ich priemerný vek bol výrazne nižší než vek modelovaných pacientov. Kvalita života a jej zmena pri progresii nemusí byť pri rôznych typoch ochorení podobná. Zmena môže mať významný dopad na výsledok. Nie sú dostupné hodnoverné údaje o kvalite života u týchto pacientov, preto predložené nastavenie **akceptujeme s neistotou**.

### 5.1.6 Klinická bezpečnosť

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

### 5.1.7 Náklady

#### Zotrvanie na liečbe (z angl. time on treatment, TOT)

**Neakceptujeme** modelovanie ToT. DR modeluje v ramene intervencie krivku ToT oddelene od krivky PFS, čím sa u určitej časti pacientov modelujú prínosy bez nákladov (pacienti sú v stave PF, ale neužívajú liečbu). V ramene BAT je modelovaná iba krivka ToT, pričom DR predpokladá, že je zhodná s krivkou PFS. Toto nastavenie zvýhodňuje intervenciu, pretože aj v ramene BAT pravdepodobne existuje rozdiel medzi PFS a ToT a prínos v ramene BAT je podhodnotený. Aby boli náklady v oboch ramenách modelované vyvážené, v ramene AVA sme upravili nastavenie nákladov a prínosov rovnako ako v ramene BAT (krivka PFS je rovnaká ako ToT). Zmena zvyšuje ICUR o 51-tisíc €/QALY.

#### Jednotkové náklady na lieky

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

#### Náklady na následnú liečbu

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

#### Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

**Neakceptujeme** nezahrnutie odpadu v modeli pri liekoch podávaných perorálne. Výpočet nákladov na lieky podávané intravenózne zahŕňa použitie celej liekovky, čo považujeme za dostatočné zahrnutie odpadu. Do modelu sme zapracovali náklady na nespotrebovanú časť balenia pri liekoch v tabletovej forme. Táto zmena zvyšuje ICUR o 2,8-tisíc €/QALY.

#### Ostatné náklady

**Neakceptujeme** modelovane erózie nákladov. DR modeluje eróziu nákladov 5 % ročne, čo nie je v súlade s metodickou príručkou. Toto nastavenie sme vypli. Zmena zvyšuje ICUR o 38-tisíc €/QALY.

## 5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

### 5.2.1 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Ako vyplýva z tabuľky nižšie, avapritinib dosahuje ICUR voči BAT na úrovni 309-tisíc €/QALY, a preto nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s BAT je 202-tisíc €/QALY).

**Aby bol liek Ayyvakyt nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada môže byť maximálne vo výške:**

- ■ eur za balenie 50 mg, čo zodpovedá ■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 18 156 eur a zľave ■ % oproti požadovanej výške úhrady,
- ■ eur za balenie 100 mg, čo zodpovedá ■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 19 440 eur a zľave ■ % oproti požadovanej výške úhrady,
- ■ eur za balenie 200 mg, čo zodpovedá ■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 19 455 eur a zľave ■ % oproti požadovanej výške úhrady.

Tabuľka 7: výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	Avapritinib	BAT
Roky života (nediskontované)	■	■
<b>QALY</b>		
pred progresiou	■	■
po progresii	■	■
zníženie kvôli NÚ	■	■
<b>spolu</b>	■	■
<b>Náklady (€)</b>		
PFS lieky + podanie	■	■
AE	■	■
PFS monitoring	■	■
Transplantácia kostnej drene	■	■
PD lieky + podanie	■	■
PD monitoring	■	■
Koniec života	■	■
<b>spolu</b>	■	■
<b>Avapritinib vs. BAT</b>		
Inkrementálne QALY	-	■
Inkrementálne náklady (€)	-	■
<b>ICUR (€/QALY)</b>	-	<b>308 816</b>
Prahová hodnota (€/QALY) <sup>6</sup>	-	202 075

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

### 5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Tabuľka 8: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada je nákladovo efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
Stredná	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
<b>Vysoká</b>	<b>Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu</b>
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

<sup>6</sup> Používame rozdielne údaje na určenie prahovej hodnoty, ako je definované v metodologickej príručke MZ SR. Vychádzame z údajov Štatistického úradu (ŠÚ SR): pre HDP z údaju „nu0007rs“ a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údaju „om7011rr“. Uvedená zmena vyplýva z konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona 363/2011 Z. z.

**Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za vysokú.** To znamená, že vnímame vysoké riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*). Diskusiu uvádzame nižšie:

- DR v ekonomickom modeli používa výsledky nepriameho porovnania AVA voči BAT. S týmto typom klinického dôkazu je spojená výrazná neistota. Veľkosť prínosu AVA v modeli preto považujeme za neistú.
- DR nepredložil údaje o zložení BAT v slovenskej klinickej praxi. Nie je preto jasné, nakoľko sa zloženie BAT v štúdiu zhoduje s klinickou praxou.
- Použité hodnoty utilít pochádzajú z rôznych zdrojov, pričom nie všetky štúdie sa týkali pacientov so systémovou mastocytózou.



## 6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?

### 6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

**Akceptujeme** počet pacientov a ostatné vstupy do modelu dopadu na rozpočet. **Neakceptujeme** dátum predpokladaného vstupu do ZKL 1.1.2026. Upravili sme na 1.2.2025. Výšku úhrady za liek Ayvakyt sme upravili na nákladovo efektívnu úhradu.

### 6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Tabuľka 9: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár hornej hranice, rozpočítané na roky

	2025	2026	2027	2028	2029
počet pacientov začínajúcich liečbu	6	5	5	5	5
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	5	7	9	10
počet pacientov spolu	<b>6</b>	<b>10</b>	<b>12</b>	<b>14</b>	<b>15</b>
náklady na Ayvakyt pri požadovanej úhrade – <b>hrubý dopad</b>	■	■	■	■	■
náklad na Ayvakyt pri nákladovo efektívnej úhrade – <b>hrubý dopad</b>	■	■	■	■	■
náklady na nahrádzanú liečbu	240 708 €	442 020 €	506 053 €	561 844 €	603 297 €
<b>Čistý dopad</b> lieku Ayvakyt pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■
<b>Čistý dopad</b> lieku Ayvakyt pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 10: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
počet pacientov začínajúcich liečbu	7	5	5
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia		6	7
počet pacientov spolu	<b>7</b>	<b>11</b>	<b>12</b>
náklady na Ayvakyt pri požadovanej úhrade – <b>hrubý dopad</b>	■	■	■
náklad na Ayvakyt pri nákladovo efektívnej úhrade – <b>hrubý dopad</b>	■	■	■
náklady na nahrádzanú liečbu	275 984 €	446 440 €	511 250 €
<b>Čistý dopad</b> lieku Ayvakyt pri požadovanej úhrade	■	■	■
<b>Čistý dopad</b> lieku Ayvakyt pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

## 7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
<b>Etická analýza</b>	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
<b>Organizačné aspekty technológie</b>	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
<b>Sociálno-pacientske aspekty technológie</b>	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
<b>Právne aspekty</b>	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

### 7.1. Etická analýza

#### Analýza prínosu a straty na zdraví (F0010, F0011, F0104)

Na základe preukázaného klinického prínosu a zároveň nenaplnenej medicínskej potreby predpokladáme, že zaradenie intervencie do ZKL prinesie pacientom predĺženie života a možné zvýšenie kvality života. Klinický prínos je spojený s neistotou, pretože dôkazy sú nízkej kvality. Považujeme ich za akceptovateľné v kontexte zriedkavého ochorenia, pri ktorom existujú etické a organizačné prekážky k uskutočneniu randomizovanej kontrolovanej štúdie. Neboli identifikované výrazné potenciálne straty na zdraví.

#### Profesionálne hodnoty (F0007)

Vzhľadom na nenaplnenú medicínsku potrebu u pacientov s pokročilou systémovou mastocytózou predpokladáme pozitívny vplyv na profesionálne hodnoty lekárov.

### **Rovnosť (F0012, G0007)**

Hradenie AVA ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

## **7.2. Organizačné aspekty**

### **Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, B0004, B0008)**

AVA je rovnako ako midostaurín (zložka komparátora s najvyšším podielom) perorálny liek. Midostaurín je v indikácii AdvSM hradený na výnimku ZP. V prípade zaradenia AVA do ZKL sa zjednoduší prístup pacientov k liečbe a proces poskytovania zdravotnej starostlivosti.

### **Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)**

Neboli identifikované relevantné aspekty, týkajúce sa rozhodovania o spôsobilosti na liečbu.

## **7.3. Sociálno-pacientske aspekty**

### **Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)**

Neboli identifikované žiadne informácie týkajúce sa patientskych očakávaní.

### **Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)**

Neboli identifikované žiadne relevantné aspekty týkajúce sa rovnosti v prístupe.

### **Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)**

Zaradenie AVA do ZKL zlepší prežívanie a potenciálne kvalitu života pacientov, nepredpokladáme však, že im umožní návrat do práce.

### **Komunikácia doktor-pacient (H0203)**

Neboli identifikované relevantné aspekty, týkajúce sa komunikácie medzi lekárom a pacientom

### **Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)**

Neboli identifikované relevantné informácie týkajúce sa zraniteľných patientskych skupín.

## **7.4. Právne aspekty**

Neboli identifikované žiadne relevantné právne aspekty súvisiace špecificky s týmto hodnotením.

**Autori**

Mgr. Katarína Colotková  
Mgr. Nina Královič, PhD.

Rola autorov: KC je prvou autorkou hodnotenia; NK je druhou autorkou hodnotenia.

**Korešpondencia**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve  
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava  
[kancelaria@niho.sk](mailto:kancelaria@niho.sk)

**Toto hodnotenie má byť citované nasledovne**

Colotková K., Královič N.: Liečivo avapritinib (Ayvakyt) na liečbu pokročilej systémovej mastocytózy u pacientov po aspoň jednej systémovej liečbe. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL135; 2024; Bratislava: NIHO.

**Konflikt záujmov**

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade s formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení v prípade ich zapojenia boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

**Vyhlásenie**

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO. Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA ([www.eunetha.eu](http://www.eunetha.eu)). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

**Zadanie** hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z. z.

## 8. Zdroje

- [1] DR. Farmako-ekonomický rozbor lieku Ayvakyt a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 35240, 35241, 35242. Dostupné 09/2024 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/35240>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [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
- [3] Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH, McClure RF, Li CY, Pardanani A. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood.* 2009 Jun 4;113(23):5727-36. doi: 10.1182/blood-2009-02-205237. Epub 2009 Apr 10. PMID: 19363219.
- [4] Valent P, Hartmann K, Schwaab J, Alvarez-Twose I, Brockow K, Bonadonna P, Hermine O, Niedoszytko M, Carter MC, Hoermann G, Sperr WR, Butterfield JH, Ustun C, Zanotti R, Radia DH, Castells M, Triggiani M, Schwartz LB, Orfao A, George TI, Sotlar K, Gotlib J, Reiter A, Horny HP, Arock M, Akin C, Metcalfe DD. Personalized Management Strategies in Mast Cell Disorders: ECNM-AIM User's Guide for Daily Clinical Practice. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022 Aug;10(8):1999-2012.e6. doi: 10.1016/j.jaip.2022.03.007. Epub 2022 Mar 25. PMID: 35342031.
- [5] [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); štúdia EXPLORER; použité v 10/2024; <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02561988>
- [6] [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); štúdia PATHFINDER; použité v 10/2024; <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03580655>
- [7] [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); štúdia BLU-285-2405; použité v 10/2024 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04695431>
- [8] Štúdia BLU-285-2405; Reiter A, Gotlib J, Álvarez-Twose I, Radia DH, Lübke J, Bobbili PJ, Wang A, Norregaard C, Dimitrijevic S, Sullivan E, Louie-Gao M, Schwaab J, Galinsky IA, Perkins C, Sperr WR, Sriskandarajah P, Chin A, Sendhil SR, Duh MS, Valent P, DeAngelo DJ. Efficacy of avapritinib versus best available therapy in the treatment of advanced systemic mastocytosis. *Leukemia.* 2022 Aug;36(8):2108-2120. doi: 10.1038/s41375-022-01615-z. Epub 2022 Jul 5. PMID: 35790816; PMCID: PMC9343245.
- [9] Štúdia EXPLORER; DeAngelo DJ, Radia DH, George TI, Robinson WA, Quiery AT, Drummond MW, Bose P, Hexner EO, Winton EF, Horny HP, Tugnait M, Schmidt-Kittler O, Evans EK, Lin HM, Mar BG, Verstovsek S, Deininger MW, Gotlib J. Safety and efficacy of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: the phase 1 EXPLORER trial. *Nat Med.* 2021 Dec;27(12):2183-2191. doi: 10.1038/s41591-021-01538-9. Epub 2021 Dec 6. PMID: 34873347; PMCID: PMC8674134.
- [10] Štúdia PATHFINDER; Gotlib J, Reiter A, Radia DH, Deininger MW, George TI, Panse J, Vannucchi AM, Platzbecker U, Alvarez-Twose I, Mital A, Hermine O, Dybedal I, Hexner EO, Hicks LK, Span L, Mesa R, Bose P, Pettit KM, Heaney ML, Oh ST, Sen J, Lin HM, Mar BG, DeAngelo DJ. Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial. *Nat Med.* 2021 Dec;27(12):2192-2199. doi: 10.1038/s41591-021-01539-8. Epub 2021 Dec 6. PMID: 34873345; PMCID: PMC8674139.
- [11] SÚKL; Upravená hodnotící zpráva Ayvakyt; [https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp\\_spis& idspis=760892483](https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_spis& idspis=760892483)
- [12] EMA; Ayvakyt ; použité v 10/2024; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ayvakyt>
- [13] Ustun C, Reiter A et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for advanced systemic mastocytosis. . *J Clin Oncol.* 2014;32(29):3264-74.
- [14] Grulke N, Albani C, Bailer H. Quality of life in patients before and after haematopoietic stem cell transplantation measured with the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Core Questionnaire QLQ-C30. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(4):473-82.

## **9. Apendix**

### **9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami**

Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

### **9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie**

S DR sme v procese hodnotenia liečiva AVA v predmetnej indikácii nekomunikovali.