

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO



AWAPRYTYNIB (AYVAKYT®) W ZAAWANSOWANEJ MASTOCYTOZIE UKŁADOWEJ

Wersja 2.0



HTA Consulting

ul. Starowińska 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
www.hta.pl

Projekt zakończono: 30 października 2023 roku

Dnia 04.07.2024 analizę zaktualizowano zgodnie z uwagami zawartymi w piśmie z dnia 14 czerwca 2024 r. znak OT.423.1.24.2024.5.PZ dotyczącym spełnienia minimalnych wymagań stawianym analizom HTA dołączanych do wniosków refundacyjnych (wersja 2.0).

[Redacted text block]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Swixx Biopharma Sp. z o.o.

ul. Prosta 51
00-838 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP	7
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	7
1.2. Uzasadnienie celu analizy	7
2. PROBLEM ZDROWOTNY	9
2.1. Definicje i klasyfikacja.....	9
2.2. Epidemiologia.....	10
2.2.1. Świat i Europa.....	10
2.2.2. Polska	11
2.3. Obciążenie społeczno-ekonomiczne	12
2.3.1. Wpływ choroby na jakość życia pacjentów	12
2.3.2. Obciążenie ekonomiczne	16
2.4. Etiologia i patogenezę	18
2.5. Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania	20
2.5.1. Ocena stanu sprawności ECOG	22
2.6. Objawy, przebieg choroby i rokowanie	23
2.7. Postępowanie terapeutyczne.....	24
2.7.1. Metody leczenia	24
2.7.2. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe	27
3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ.....	30
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH.....	33
4.1. Status refundacyjny w Polsce.....	33
4.2. Rekomendacje finansowe agencji HTA.....	35
5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA	37
5.1. Program lekowy.....	37
6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECZYJNEGO	39
6.1. Populacja.....	39
6.2. Interwencja	39
6.3. Komparator.....	39
6.4. Punkty końcowe	40
6.5. Metodyka.....	41

7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI ORAZ KOMPparatorÓW	42
7.1. Awaprytynib	42
7.2. Leczenie standardowe.....	45
BIBLIOGRAFIA.....	46
ANEKS A. OCENA TERAPII	52
ANEKS B. SZCZEGÓŁOWY OPIS WYTYCZNYCH PRAKTYKI KLINICZNEJ.....	54
ANEKS C. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH	57
C.1. Midostauryna	57
C.2. Kladrybina.....	59
C.3. Hydroksymocznik	61
C.4. Pegylowany interferon alfa	64

Indeks skrótów

AdvSM	Zaawansowana mastocytoza układowa (<i>Advanced Systemic Mastocytosis</i>)
Allo-HSCT	Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Allogenic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASM	Agresywna mastocytoza układowa (<i>Aggressive Systemic Mastocytosis</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Agency</i>)
G-BA	Niemiecka agencja HTA (<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>High Authority on Health</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IQWiG	Niemiecka agencja HTA (<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
KIT	Kinaza tyrozynowa (<i>Tyrosine-protein kinase</i>)
KIT D816V	Mutacja D816V w obrębie genu c-kit
MCL	Białaczka mastocytarna (<i>Mast Cell Leukemia</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)

SM-AHN Mastocytozą układową z towarzyszącym nowotworem układu krwiotwórczego
(*Systemic Mastocytosis with an Associated Hematologic Neoplasm*)

SMC Szkocka agencja HTA
(*Scottish Medicine Consortium*)

USD Dolar amerykański
(*United States dollar*)

WHO Światowa Organizacja Zdrowia
(*World Health Organization*)

ZUS Zakład Ubezpieczeń Społecznych

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie awaprytynibu (Ayvakyt; AVA) w terapii dorosłych pacjentów z wcześniej leczoną zaawansowaną mastocytozą układową (AdvSM, ang. *advanced systemic mastocytosis*).

W ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego,
- przedstawienie aktualnych standardów postępowania w AdvSM w Polsce i na świecie;
- przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego AVA oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
- analizę rekomendacji dotyczących finansowania AVA oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
- definicję PICO oraz zakres i metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie AVA ze środków publicznych.

1.2. Uzasadnienie celu analizy

Zaawansowana mastocytoza układowa (AdvSM, ang. *advanced systemic mastocytosis*) to rzadka, heterogenna choroba charakteryzująca się nagromadzeniem nowotworowych komórek tucznych (mastocytów) w szpiku kostnym i różnych narządach wewnętrznych człowieka. W większości przypadków powodem powstawania nieprawidłowych mastocytów jest występowanie mutacji w genie kodującym białko kinazy tyrozynowej (KIT, ang. *tyrosine-protein kinase*) [1–5]. Zgodnie z danymi opublikowanymi w 2019 roku, liczba pacjentów leczonych w Polsce w związku z AdvSM wg ekspertów nie przekraczała około 100 na rok [6].

W przeciwieństwie do indolentnych form, AdvSM jest chorobą szybko postępującą, przebiega agresywnie i charakteryzuje się niekorzystnym rokowaniem. Najgorzej rokującym podtypem klinicznym AdvSM jest białaczka mastocytowa (MCL; ang. *mast cell leukemia*) w której mediana przeżycia całkowitego nie przekracza 2 lat. W przypadku pozostałych dwóch podtypów klinicznych AdvSM tj. agresywnej mastocytozy układowej (ASM, ang. *aggressive systemic mastocytosis*) i mastocytozy układowej z towarzyszącym nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN, ang. *systemic mastocytosis with associated hematologic neoplasm*) mediana przeżycia wynosi od 3 do prawie 6 lat [7–9]. Liczne manifestacje choroby, takie jak np. problemy żołądkowo-jelitowe,

tachykardia czy zmęczenie znacznie pogarszają jakość życia pacjentów i generują koszty pośrednie w postaci spadku zdolności do wykonywania pracy i częstą absencją chorobową.

Podstawowym sposobem leczenia AdvSM jest terapia cytoredukcyjna, której celem jest ograniczenie liczby komórek tucznych w organizmie. W ramach terapii podstawę stanowią leki ukierunkowane molekularnie (inhibitory kinazy tyrozynowej). Obecnie w Polsce pacjenci z AdvSM mają dostęp do jednej terapii ukierunkowanej molekularnie będącej inhibitorem kinazy tyrozynowej tj. midostauryny, która jest refundowana w ramach programu lekowego B.115 i obejmuje pacjentów wcześniej nieleczonych oraz uprzednio leczonych z powodu zaawansowanej mastocytozy.

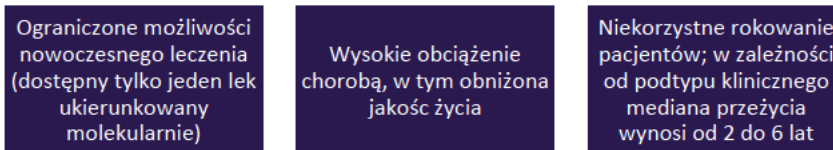
W czerwcu 2021 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA; ang. *Food and Drug Agency*), a następnie w marcu 2022 roku Europejska Agencja Leków (EMA; ang. *European Medicine Agency*), zarejestrowały we wskazaniu AdvSM awaprytynib (Ayvakyt; AVA) [10]. Rejestracja awaprytynibu przez EMA obejmuje pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia systemowego. Awaprytynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej typu 1, która charakteryzuje się wysoce selektywną aktywnością wobec produktów mutacji D816V dla genu KIT oraz D842V dla genu PDGFRA, które są typowe dla rozwoju mastocytozy. Działanie awaprytynibu polega na pośrednim blokowaniu funkcji nieprawidłowych receptorów odpowiedzialnych za niekontrolowaną proliferację komórek tucznych. W tym miejscu należy zwrócić uwagę, że wspomniana wyżej midostauryna też jest ukierunkowana na blokowanie produktów mutacji D816V, przy czym jej aktywność jest 10-krotnie niższa niż w przypadku awaprytynibu [11].

Skuteczność i bezpieczeństwo awaprytynibu w leczeniu AdvSM zostały udowodnione w wieloośrodkowym badaniu klinicznym II fazy o akronimie PATHFINDER, dla którego dostępne są wyniki obejmujące 2-letni okres obserwacji. Raportowaną w badaniu odpowiedź na leczenie ocenioną według zmodyfikowanych kryteriów IWG-MRT-ECNM uzyskało 64% uprzednio leczonych pacjentów. Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta, a po 24 miesiącach odpowiedź utrzymywała się u ok. 87% pacjentów [12]. Leczenie awaprytynibem wiązało się z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Wysoka skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa przełożyły się na poprawę jakości życia pacjentów, która ze względu na wspomniane wyżej obciążenie chorobą jest ważnym punktem końcowym w ocenie terapii.

Wyniki leczenia z zastosowaniem awaprytynibu wskazują, że jest to nowa opcja leczenia odpowiadająca na niezaspokojone terapeutyczne potrzeby pacjentów będących po niepowodzeniu innego leczenia stosowanego w ramach terapii AdvSM.

Rysunek 1.

Niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów z populacji docelowej analiz HTA



2. Problem zdrowotny

2.1. Definicje i klasyfikacja

Mastocytoza stanowi grupę rzadkich chorób mieloproliferacyjnych, w których dochodzi do nadmiernego, a co za tym idzie nieprawidłowego nagromadzenia się komórek tucznych (mastocytów). W zależności od lokalizacji kumulowania się mastocytów wyróżnić można:

- mastocytozę skórnią, w której patologiczne gromadzenie się komórek tucznych ograniczone jest wyłącznie do skóry i nie dochodzi do zajęcia procesem chorobotwórczym narządów wewnętrznych; występuje częściej u dzieci i zwykle nie ma wpływu na przewidywaną długość życia,
- **mastocytozę układową**, w której gromadzenie się komórek tucznych obejmuje szpik kostny, wątrobę, śledzionę, przewód pokarmowy i węzły chłonne, co może prowadzić do upośledzenia funkcji zajętych narządów; występuje częściej u dorosłych i w zależności od postaci klinicznej cechuje się różnym stopniem agresywności, a tym samym czasem przeżycia chorych,
- mięsak mastocytowy stanowiący bardzo rzadki i wysoce agresywny nowotwór o złym rokowaniu [1–5].

Wśród mastocytoz układowych większość stanowią postacie indolentne (mastocytoza szpiku kostnego, mastocytoza układowa o powolnym przebiegu oraz mastocytoza układowa tłąca się) – dotyczą one ok. 60–70% wszystkich przypadków mastocytoz układowych i charakteryzują się zazwyczaj dobrą odpowiedzią na leczenie i niskim wpływem na długość życia chorego. Zaawansowane postaci mastocytozy układowej (AdvSM, *ang. advanced systemic mastocytosis*) odpowiadają za ok. 30% mastocytoz układowych i cechują się gorszym rokowaniem od postaci indolentnych. Wśród AdvSM można wyróżnić trzy postacie kliniczne:

- agresywną mastocytozę układową (ASM, *ang. aggressive systemic mastocytosis*, ICD-10: **C96.2**) – stanowi ok. 5–10% mastocytoz układowych, wykazuje umiarkowane rokowanie na tle innych postaci AdvSM,
- mastocytozę układową z towarzyszącym nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN, *ang. systemic mastocytosis with associated hematologic neoplasm*, ICD-10: **C96.2**, czasem też **D47.9**) – stanowi ok. 20–30% mastocytoz układowych i może rozwinąć się w przebiegu każdej z jej postaci klinicznych, rokowanie jest zależne od towarzyszącego nowotworu hematologicznego przy czym w 90% przypadków są to nowotwory mieloidalne, a pozostałe 10% to nowotwory limfoidalne,
- białaczkę mastocytową (MCL, *ang. mast cell leukemia*, ICD-10: **C94.3**) – stanowi ok. 1–2% mastocytoz układowych i ma najwyższy stopień agresywności i najgorsze rokowanie wśród AdvSM (Rysunek 2) [1, 4, 5, 13–15].

Rysunek 2.

Klasyfikacja głównych postaci klinicznych mastocytozy (opracowanie własne na podstawie [4, 5, 13, 16, 17])



AdvSM – zaawansowana mastocytoza układowa (ang. *advanced systemic mastocytosis*), ASM – agresywna mastocytoza układowa (ang. *aggressive systemic mastocytosis*), MCL – białaczka mastocytowa (ang. *mast cell leukemia*), SM-AHN – mastocytoza układowa z towarzyszącym nowotworem układu krwiotwórczego (ang. *systemic mastocytosis with associated hematologic neoplasm*)

2.2. Epidemiologia

2.2.1. Świat i Europa

Dane epidemiologiczne dotyczące AdvSM są ograniczone [18]. Zgodnie z informacjami prezentowanymi przez skupiający się na chorobach rzadkich portal Orphanet na AdvSM choruje około 1–5/10 000 osób na świecie [19].

Dane pochodzące z niemieckiego badania obserwacyjnego wskazują, że chorobowość i zapadalność na AdvSM w latach 2009–2018 w Niemczech wynosiła odpowiednio 0,52/100 tys. oraz 0,08/100 tys./rok [18]. Z kolei w badaniu obserwacyjnym Cohen 2014 przeanalizowano dane z lat 1997–2010 zebrane w ramach Duńskiego Krajowego Rejestru Pacjentów, Krajowego Rejestru Patologii i Krajowego Rejestru Nowotworowego. Na podstawie analizy oszacowano, że chorobowość na SM-AHN, ASM i MCL w Danii wynosi odpowiednio 0,31, 0,09 i 0,00 na 100 tys. osób, a zapadalność odpowiednio 0,04, 0,01 i 0,01/100 tys./rok (Tabela 1) [20]

Tabela 1.
Chorobowość i zachorowalność na AdvSM – dane europejskie

Źródło [ref]	Kraj	Chorobowość	Zachorowalność
AdvSM			
Schwaab 2020 [18]	Niemcy	0,52/100 000	0,08/100 000/rok
SM-AHN			
Cohen 2014 [20]	Dania	0,31/100 000	0,04/100 000/rok

Źródło [ref]	Kraj	Chorobowość	Zachorowalność
ASM			
Cohen 2014 [20]	Dania	0,09/100 000	0,01/100 000
MCL			
Cohen 2014 [20]	Dania	0,00/100 000	0,01/100 000

2.2.2. Polska

Dane epidemiologiczne dotyczące AdvSM w Polsce są ograniczone.

Dane dotyczące szacowanej liczby pacjentów z AdvSM w Polsce pochodzą z analizy weryfikacyjnej dla produktu Rydapt opublikowanej w listopadzie 2019 roku przez AOTMiT. Zgodnie z szacunkami jednego z ekspertów klinicznych liczba pacjentów chorujących w 2019 roku na AdvSM wynosiła 1000. Najczęstszym podtypem AdvSM była ASM. Liczbę nowych zachorowań na AdvSM ekspert oszacował na 580, z czego większość stanowiły zachorowania na ASM (Tabela 2) [6].

Tabela 2.

Chorobowość i zachorowalność na AdvSM w 2019 roku oszacowana przez eksperta klinicznego w ramach analizy weryfikacyjnej dla produktu Rydapt [6]

Podtyp AdvSM	Chorobowość (liczba przypadków)	Zachorowalność (liczba przypadków na rok)
ASM	800	500
SM-AHN	100	40
MCL	100	40
Razem	1000	580

W ww. analizie weryfikacyjnej dostępne są także dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejących ICD-10: C94.3 lub C96.2 oraz D47.9 raportowanej w latach 2016–2018. Zgodnie z tymi danymi liczba pacjentów z rozpoznaniem AdvSM w 2018 roku wyniosła łącznie 43 (Tabela 3) [6]. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących liczby zgonów spowodowanych AdvSM w Polsce.

Tabela 3.

Liczba pacjentów rozpoznaniem odpowiadającym AdvSM (ICD 10: C94.3, C96.2 i D47.9 AOTMiT, NFZ) [6]

Rozpoznanie (ICD-10)	Liczba pacjentów		
	2016 rok	2017 rok	2018 rok
C94.3 (białaczka z komórek tucznych) ^a lub C96.2 (guz złośliwy z komórek tucznych) ^b	19	15	21
D47.9 (nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślony) ^b	23	9	22
Łącznie	42	24	43

a) Kod odpowiadający MCL. b) Kody odpowiadające ASM i SM AHN.

2.3. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

2.3.1. Wpływ choroby na jakość życia pacjentów

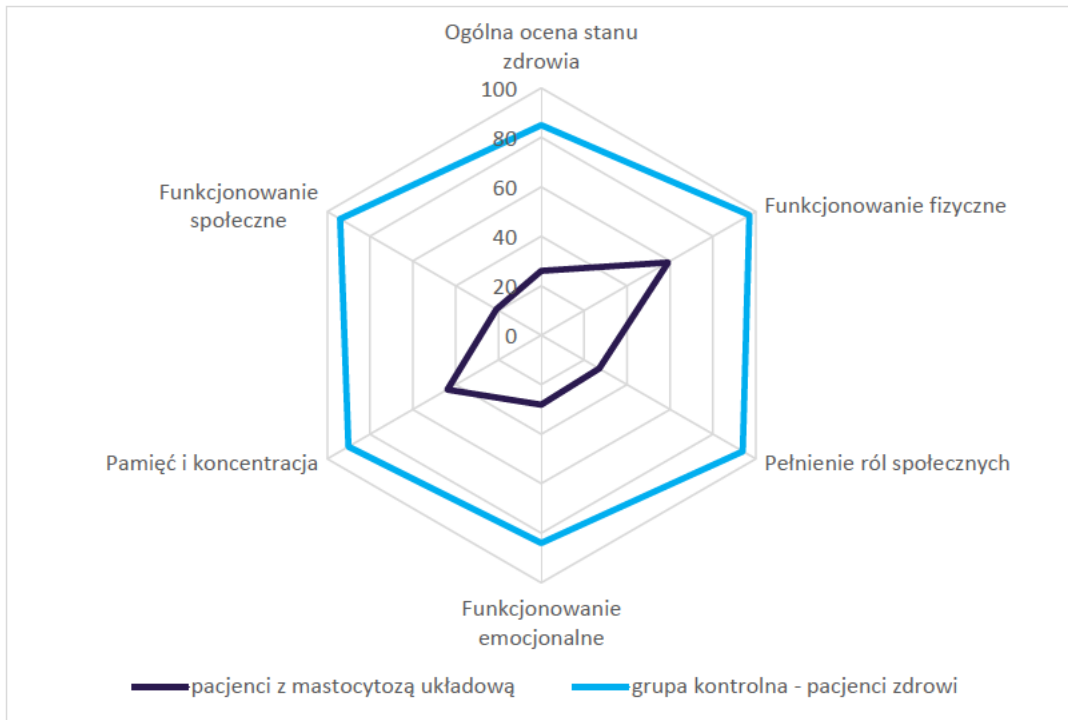
Wpływ AdvSM na jakość życia pacjentów jest silnie związany ze sposobem manifestacji choroby. Wśród objawów, które mogą pojawić się w przebiegu toczącego się procesu nowotworowego i wpływają na jakość życia pacjenta wymienić można m.in. swędzące zmiany skórne, problemy żołądkowo-jelitowe (ból brzucha, wymioty, nagłe biegunki), tachykardię, niedociśnienie, nasilone reakcje alergiczne, a także wrzody przewodu pokarmowego, zmęczenie, anemię, eozynofilię czy wtórną osteoporozę [21–23].

Przeprowadzone w 2022 roku badanie porównujące jakość życia pacjentów z mastocytozą układową (niesprecyzowane włączone postaci kliniczne choroby) oraz grupy kontrolnej składającej się z osób zdrowych wykazało negatywny wpływ omawianego nowotworu na wszystkie analizowane stany funkcjonalne pacjenta (Wykres 1) jak również znaczne nasilenie objawów choroby (Wykres 2) [21].

Przeprowadzone z udziałem 264 osób z różnymi podtypami mastocytozy międzynarodowe badanie ankietowe wykazało, że wśród 13 pacjentów z AdvSM najczęściej występującymi objawami choroby o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego były zmęczenie i problemy z koncentracją (po 85%), nudności (77%) oraz ból brzucha i problemy ze snem (po 69%) (Wykres 3) [24].

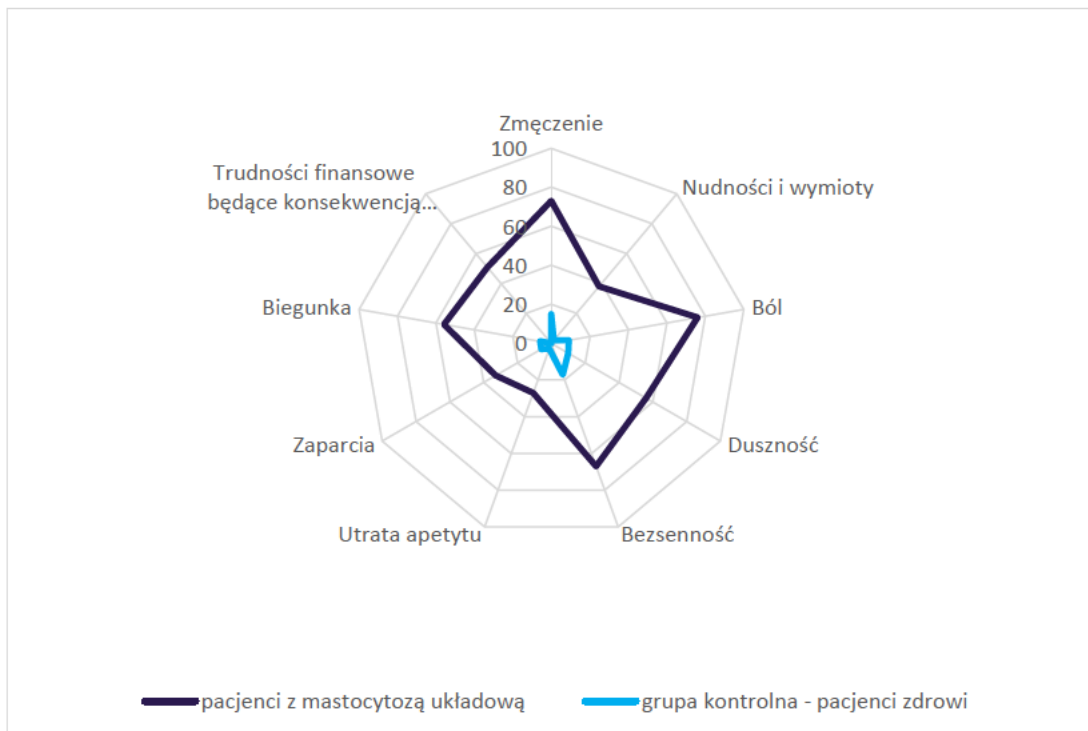
W tym miejscu warto również zaznaczyć, że w odczuciu chorych ocena jakości życia zależnej od stanu zdrowia w mastocytozie układowej jest gorsza niż w innych chorobach z wysokim obciążeniem objawami chorobowymi (Wykres 4, Wykres 5). W badaniu przeprowadzonym na 56 osobach z mastocytozą układową (9% osób z rozpoznaniem ASM, 2% z SM-AHN) ocena funkcjonowania fizycznego na podstawie kwestionariusza SF-12 była zbliżona do średnich wyników dla chorych z rakiem płuc, natomiast ocena funkcjonowania emocjonalnego była najbardziej zbliżona do wyników dla osób z depresją. W tym samym badaniu przedstawiono również wyniki zestawienia oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia u pacjentów z mastocytozą układową z normą u osób zdrowych wskazujące na gorszą ocenę zarówno funkcjonowania fizycznego jak i emocjonalnego w przypadku osób chorych (Wykres 6) [25, 26].

Wykres 1.
Ocena stanu funkcjonalnego związanego z jakością życia przeprowadzona na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ C30 [21]



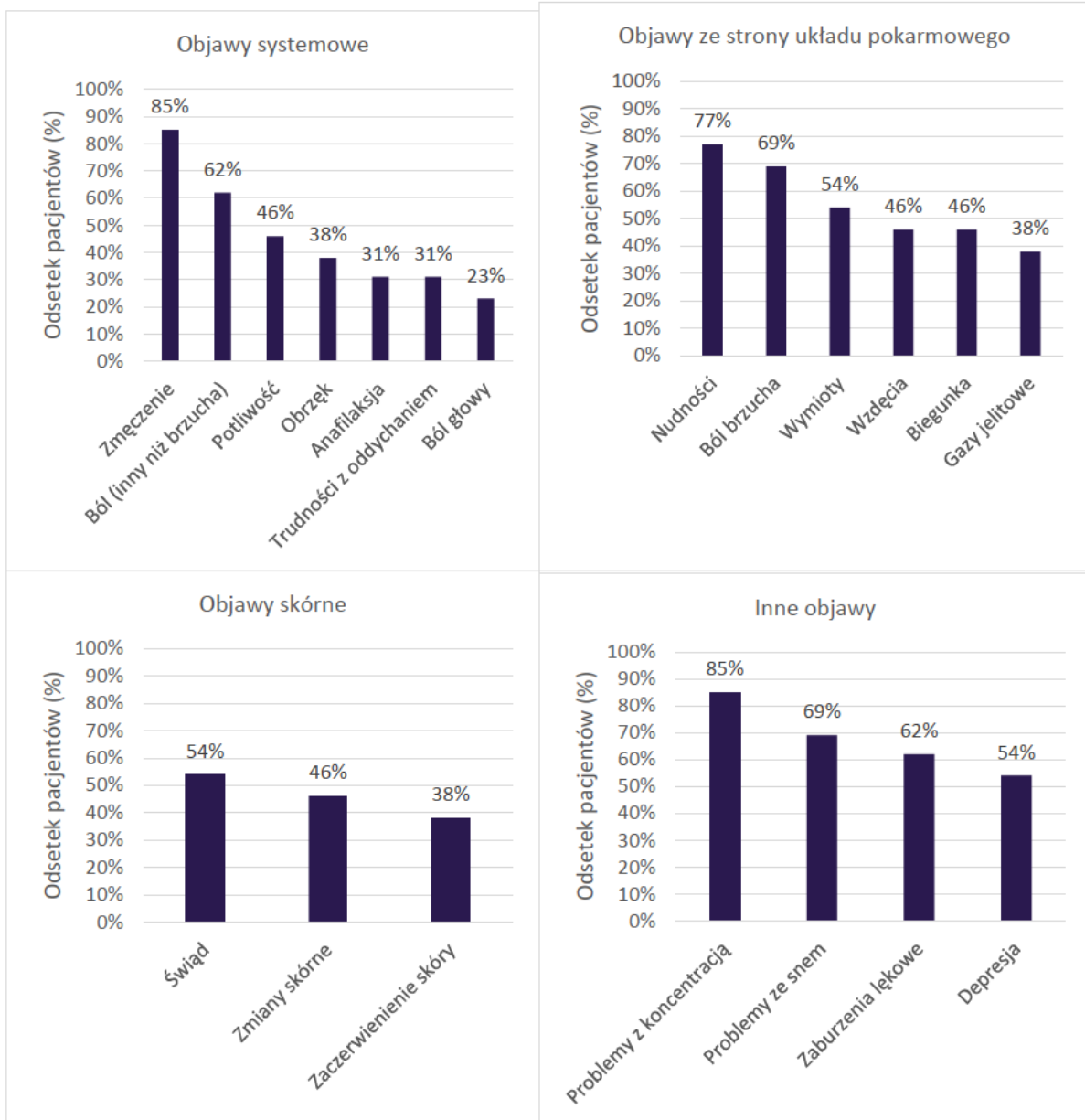
Skala stanu funkcjonalnego w zakresie 0–100 – wynik wyższy wskazuje na lepszą ocenę jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia

Wykres 2.
Ocena nasilenia objawów na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ C30 [21]



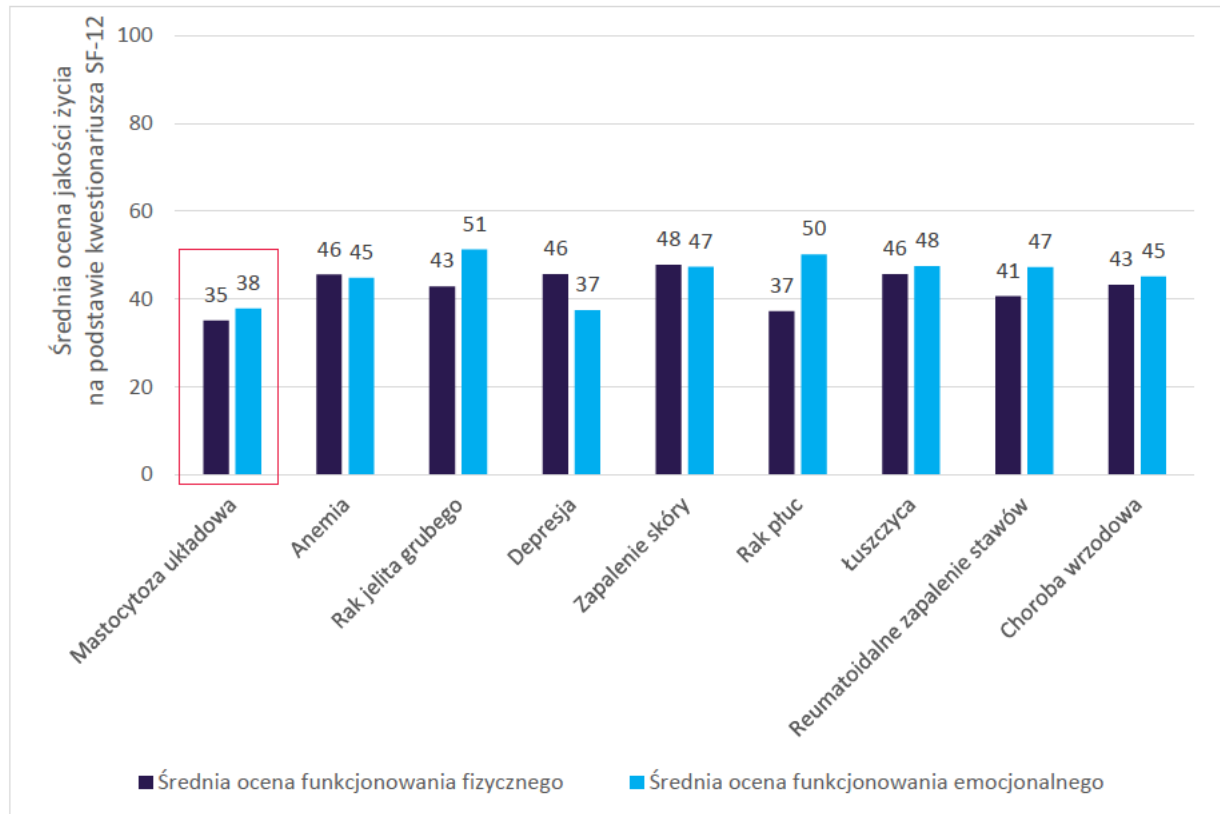
Skala nasilenia objawów w zakresie 0–100 – wynik wyższy wskazuje na większą liczbę odnotowanych poszczególnych objawów

Wykres 3.
Częstość występowania różnych objawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u osób z AdvSM [24]



Wykres 4.

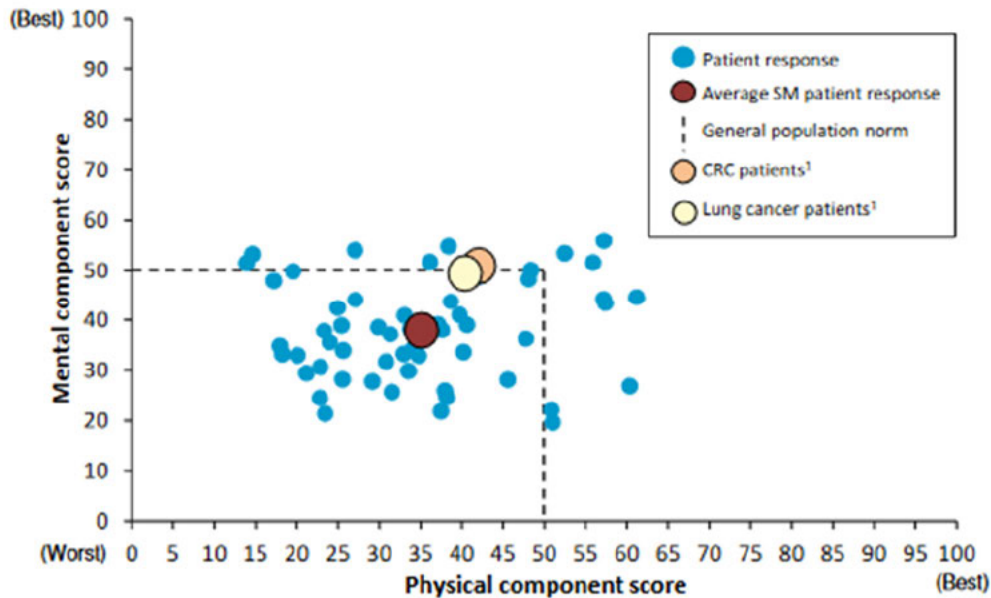
Średnia* ocena jakości życia zależnej od stanu zdrowia na podstawie kwestionariusza SF-12 w różnych jednostkach chorobowych [25]



*Wynik wyższy wskazuje na lepszą ocenę jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia.

Wykres 5.

Średnia* ocena jakości życia zależnej od stanu zdrowia na podstawie kwestionariusza SF-12 u pacjentów z mastocytozą układową, rakiem jelita grubego i rakiem płuc, względem normy dla osób zdrowych



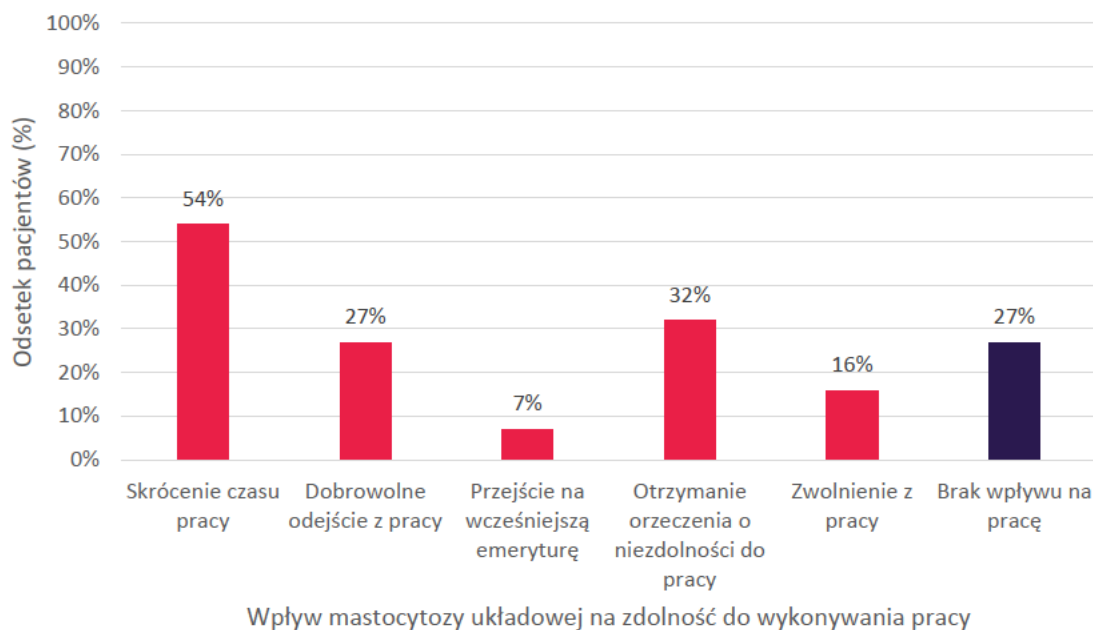
*Wynik wyższy wskazuje na lepszą ocenę jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia.

CRC – rak jelita grubego (ang. *colorectal cancer*), SM – mastocytoza układowa (ang. *systemic mastocytosis*)

Źródło: Mesa 2020 [25]

(pacjenci z ASM stanowili 9% populacji, a z SM-AHN 2%, brak osób z MCL) wykazało, że tylko w 27% przypadków choroba nie miała wpływu na zdolność do wykonywania pracy. U 54% pacjentów konieczne było skrócenie czasu pracy, 27% dobrowolnie przestało pracować, a 16% zostało z niej zwolnionych w wyniku istniejącej mastocytozy układowej (Wykres 7) [25].

Wykres 7.
Wpływ mastocytozy układowej na zdolność do wykonywania pracy [25]



Według danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) w Polsce w 2021 roku z powodu AdvSM (dane dla kodów głównych ICD-10: C94, C96 oraz D47) wydano ponad 3,5 tys. zaświadczeń o zwolnieniu lekarskim co przełożyło się na niemal 50 tys. dni absencji chorobowej. AdvSM było podstawą do wydania w 2021 roku 42 pierwszorazowych i 102 ponownych orzeczeń rentowych z tytułu niezdolności do pracy [29]. W tym miejscu należy jednak zaznaczyć, że najwięcej z analizowanych świadczeń udzielonych przez ZUS wydano w rozpoznaniu D47 Guzy z histiocytów i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze, który stanowi szeroką grupę potencjalnie kwalifikowanych nowotworów, a w podkodzie D47.9 jest rzadko stosowany – tylko w jednej z postaci klinicznych AdvSM, tj. w SM-AHN (Tabela 5).

Tabela 4.
Świadczenia ZUS wydane w latach 2019–2021 z powodu AdvSM (łącznie dla kodów ICD-10: C94, C96 oraz D47) [29]

Rodzaj świadczenia ZUS	Liczba wydanych zaświadczeń									
	2019 rok			2020 rok			2021 rok			
	C94	C96	D47	C94	C96	D47	C94	C96	D47	
Absencja chorobowa	Liczba zaświadczeń lekarskich	90	177	3 143	85	222	3 279	124	140	3 313
	Łącznie	3 410			3 586			3 577		

Rodzaj świadczenia ZUS	Liczba wydanych zaświadczeń								
	2019 rok			2020 rok			2021 rok		
	C94	C96	D47	C94	C96	D47	C94	C96	D47
Liczba dni absencji chorobowej	1 502	2 807	40 764	1 666	3 669	47 867	1 976	2 083	45 308
Łącznie	45 073			53 202			49 367		
Pierwszorazowe	6	4	28	10	9	31	2	5	35
Łącznie	38			50			42		
Ponowne	16	20	52	18	16	64	20	13	69
Łącznie	88			98			102		

ZUS – Zakład Ubezpieczeń Społecznych

2.4. Etiologia i patogeneza

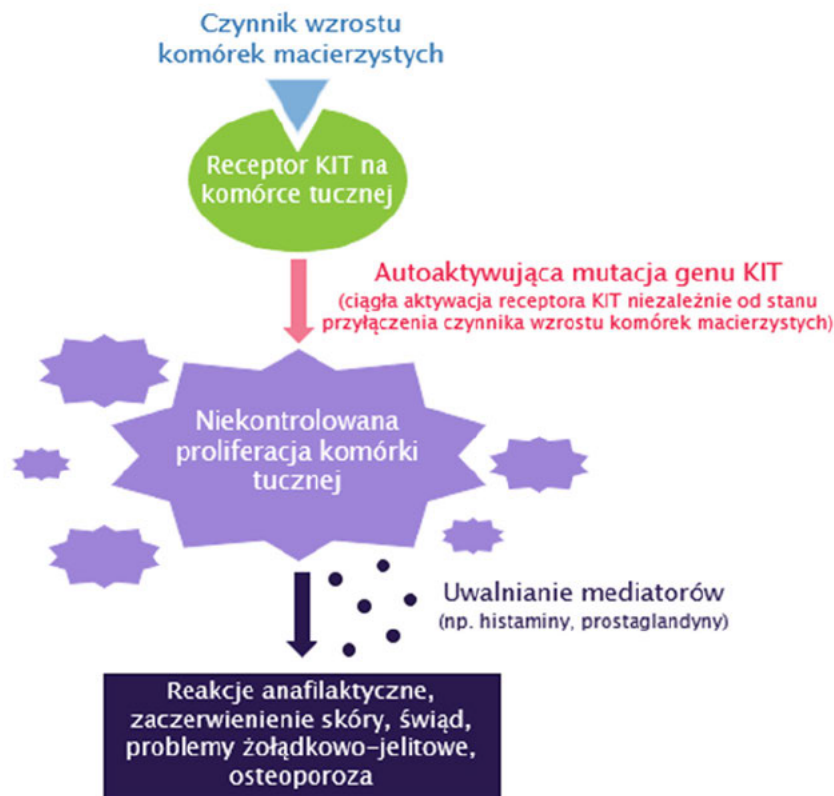
ETIOLOGIA, PATOGENEZA I CZYNNIKI RYZYKA

Rozwój mastocytozy układowej jest wynikiem zaburzenia regulacji proliferacji komórek tucznych. Choroba ma charakter spontaniczny, w większości przypadków związany z wystąpieniem mutacji w genie kodującym białko kinazy tyrozynowej (KIT, ang. *tyrosine-protein kinase*) stanowiące receptor dla czynnika wzrostu komórek macierzystych. Na skutek wystąpienia mutacji w genie KIT dochodzi do autoaktywacji białka receptorowego, tj. aktywacji białka receptorowego bez przyłączonego do receptora czynnika wzrostu komórek macierzystych. Prowadzi to do niekontrolowanej proliferacji komórek tucznych, które poprzez uwalnianie zbyt dużej ilości mediatorów przyczyniają się do manifestacji objawów takich jak m.in. świąd, problemy żołądkowo-jelitowe, zaczerwienienie skóry (Rysunek 3) [7, 15, 30].

Najczęściej, bo w ok. 80–90% mastocytoz układowych u osób dorosłych stwierdza się obecność mutacji D816V genu KIT, a rzadziej także innych mutacji, genów fuzyjnych oraz innych defektów molekularnych, których obecność uważa się za konieczne do transformacji indolentnych mastocytoz układowych do bardziej agresywnych postaci klinicznych [7, 31].

Potencjalne ryzyko rozwoju mastocytozy układowej rośnie wraz z wiekiem. Również obecność mutacji w obrębie genu KIT może przyczyniać się do patogenezy tej choroby, szczególnie w przypadku postaci indolentnych. Należy jednak zaznaczyć, że nie zidentyfikowano czynników ryzyka, które ostatecznie przesądzałyby o możliwości wystąpienia mastocytozy. Oddzielną kwestię stanowią natomiast czynniki wpływające na ryzyko krótszego przeżycia osób z mastocytozą układową, jej progresji do bardziej agresywnych postaci, a także możliwości wystąpienia bezpośrednio zagrażającego życiu wstrząsu anafilaktycznego czy zespołu aktywacji komórek tucznych związanych z nagromadzeniem komórek tucznych (Rysunek 4) [4, 7, 32].

Rysunek 3.
Mechanizm etiopatogenezy mastocytozy układowej (opracowanie własne na podstawie [33])



Rysunek 4.
Czynniki ryzyka w mastocytozie układowej [4, 7, 15]

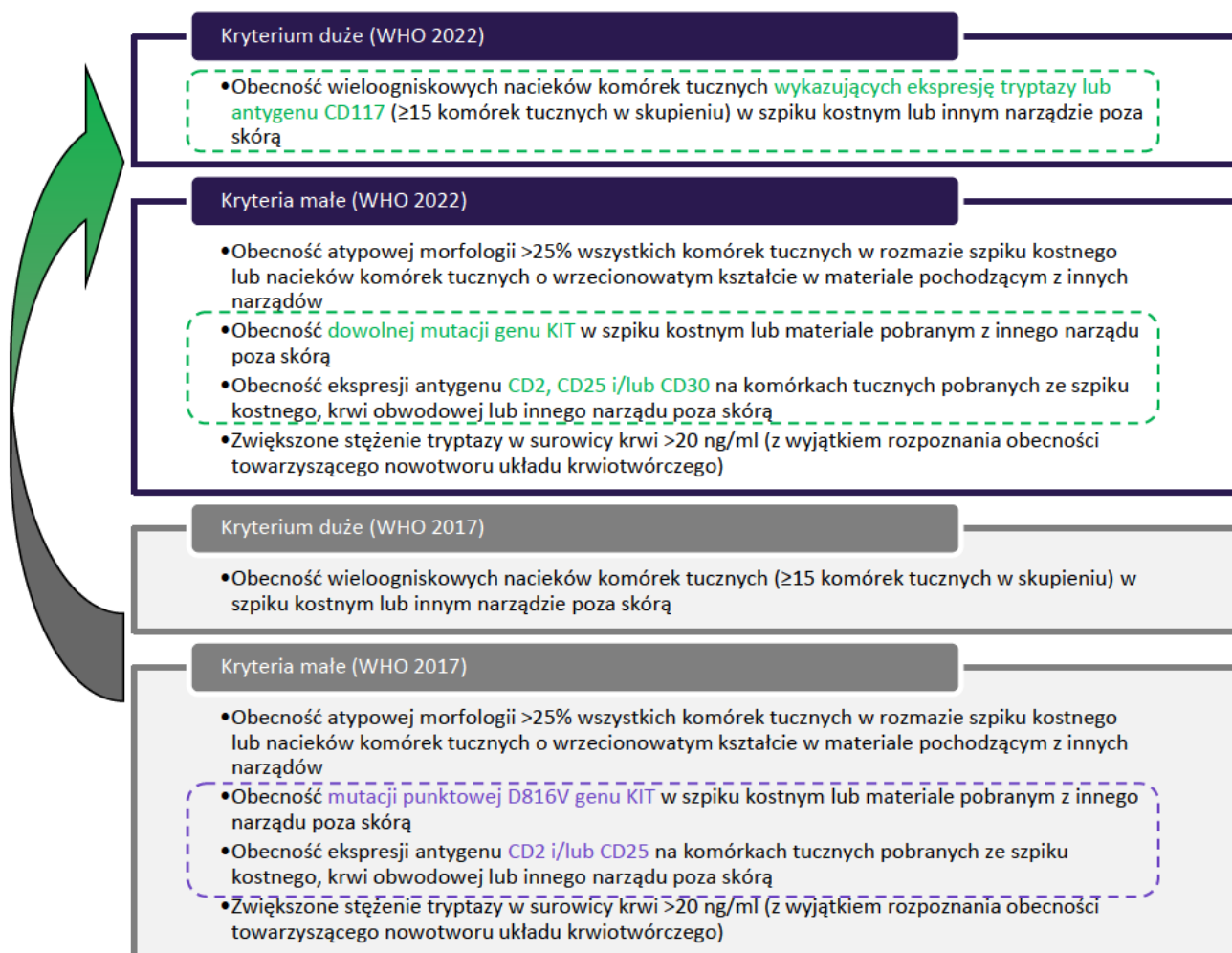
Czynniki wpływające na ryzyko krótszego przeżycia	Czynniki wpływające na ryzyko progresji do bardziej agresywnych postaci mastocytozy układowej	Czynniki wpływające na ryzyko wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego i zespołu aktywacji komórek tucznych
<ul style="list-style-type: none"> obecność AdvSM wiek (ryzyko rośnie wraz z wiekiem) choroby współistniejące (towarzyszący nowotwór układu krwiotwórczego, inne nowotwory, choroby układu krążenia) obecność mutacji D816V genu KIT oraz innych defektów molekularnych obecność komórek tucznych i blastycznych w rozmazach szpiku kostnego powiększenie śledziony i/lub węzłów chłonnych zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej 	<ul style="list-style-type: none"> towarzyszący nowotwór układu krwiotwórczego obecność mutacji D816V genu KIT oraz innych defektów molekularnych obecność komórek tucznych i blastycznych w rozmazach szpiku kostnego powiększenie śledziony i/lub węzłów chłonnych zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej, beta2-mikroglobuliny, surowiczej tryptazy i interleukiny 6 brak zmian skórnych 	<ul style="list-style-type: none"> obecność alergii IgE-zależnych przebyte reakcje anafilaktyczne ukąszenia lub użądlenia owadów nietolerancja na leki lub pokarmowe

2.5. Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania

Rozpoznanie i klasyfikacja mastocytozy układowej oparte są na wytycznych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) z 2017 roku oraz ich częściowej aktualizacji z 2022 roku, ale zastosowanie mają również ustalenia zgodne z międzynarodową klasyfikacją nowotworów szpikowych i ostrych białaczek (ang. *International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias*) z 2022 roku. Warunkiem postawienia diagnozy jest stwierdzenie obecności kryterium większego i jednego mniejszego lub trzech kryteriów mniejszych. Należy zaznaczyć, że wytyczne WHO z 2022 roku wprowadziły dwie zmiany w obrębie małych kryteriów względem dotychczas obowiązujących wytycznych – w ramach rozpoznania wprowadzono możliwość obecności dowolnej mutacji genu KIT nie ograniczając jej do mutacji punktowej D816V oraz dodano opcjonalną ekspresję antygenu CD30 przez komórki tuczne (Rysunek 5) [7, 17, 34–36].

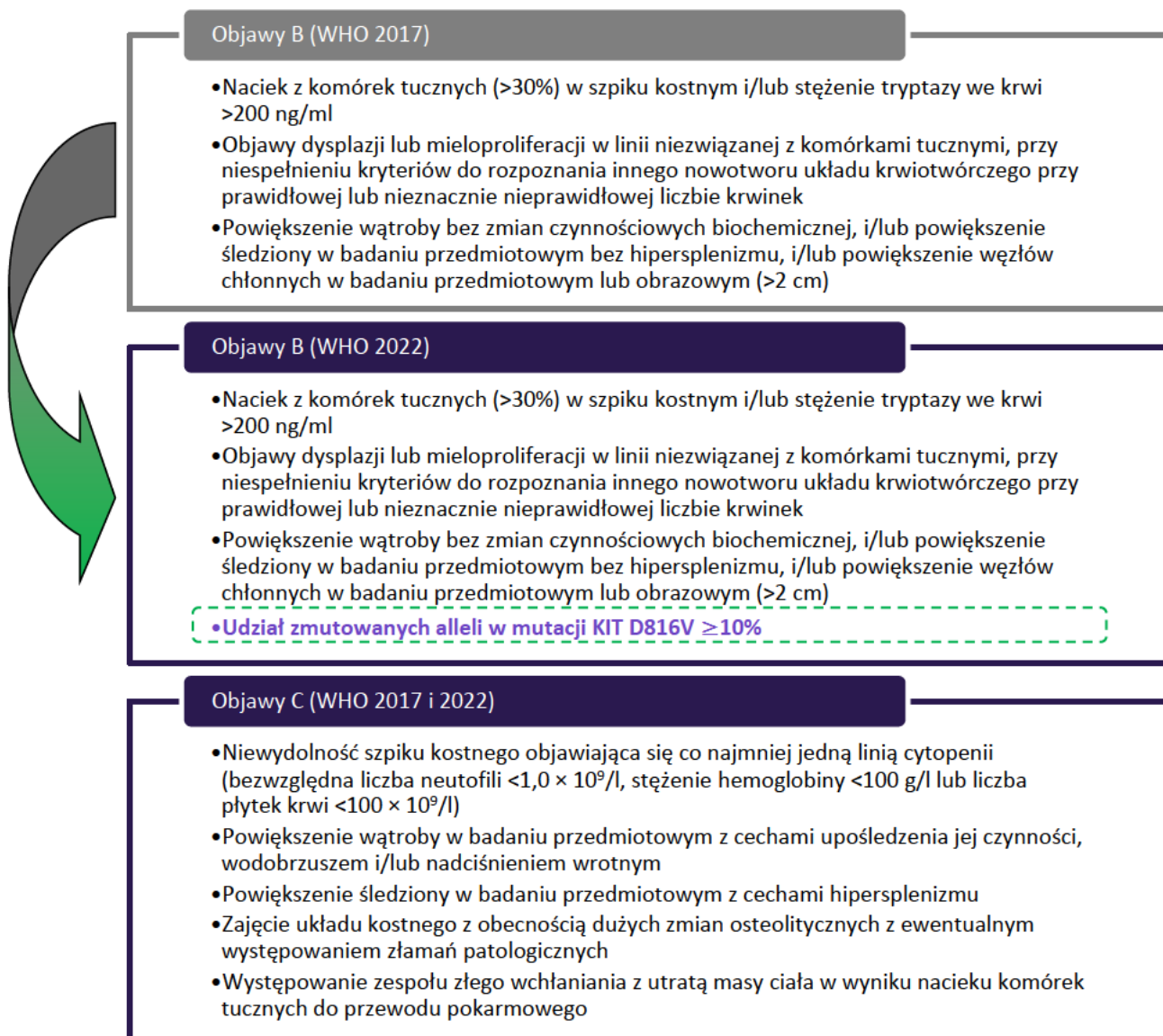
Rysunek 5.

Kryteria rozpoznania mastocytozy układowej według wytycznych WHO z 2017 i 2022 roku (opracowanie własne na podstawie [5, 17, 34–36])



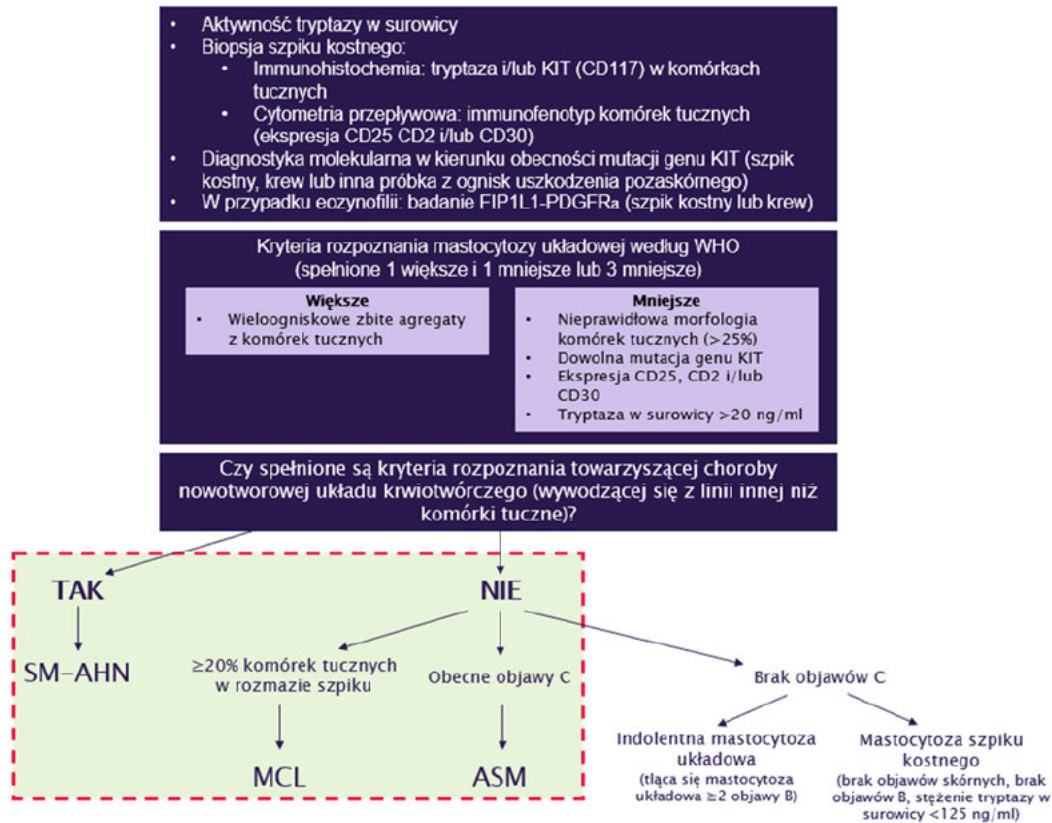
Zdefiniowanie postaci klinicznej mastocytozy układowej przeprowadza się w oparciu o obecność tzw. objawów typu B i C – wystąpienie co najmniej 1 objawu B wskazuje na dużą masę komórek nowotworowych, ale nie powodujących zaburzeń w obrębie narządów wewnętrznych, natomiast wystąpienie co najmniej 1 objawu C oznacza, że naciek nowotworowy jest zaawansowany i powoduje zaburzenia czynności narządów (Rysunek 6). Wytyczne WHO z 2022 roku względem dotychczas obowiązujących wytycznych dodały objaw typu B, który odnosi się do częstości występowania zmutowanych alleli w mutacji KIT D816V. Przeprowadzenie procesu diagnostycznego i analizy obecności ww. objawów pozwala ostatecznie na zdefiniowanie postaci choroby (Rysunek 7) [7, 15, 17, 35].

Rysunek 6.
Charakterystyka objawów B i C w mastocytozie układowej według wytycznych WHO z 2017 i 2022 roku (opracowanie własne na podstawie [7, 15, 17, 35])



Rysunek 7.

Uproszczony algorytm diagnostyczny w mastocytozie układowej (opracowanie własne na podstawie [7, 17, 35, 37])



ASM – agresywna mastocytoza układowa (*ang. aggressive systemic mastocytosis*), MCL – białaczka mastocytowa (*ang. mast cell leukemia*), SM-AHN – mastocytoza układowa z towarzyszącym nowotworem układu krwiotwórczego (*ang. systemic mastocytosis with associated hematologic neoplasm*)

2.5.1. Ocena stanu sprawności ECOG

W toku diagnozowania i oceny zaawansowania AdvSM przeprowadzana jest ocena stanu sprawności pacjenta, wykorzystując do tego skalę ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) nazywaną też skalą WHO-Zubroda. W ramach skali ECOG określa stan sprawności o stopniu 0 do 5, gdzie 0 oznacza prawidłową sprawność, a 5 oznacza zgon chorego (Tabela 5) [38].

Tabela 5.
Skala ECOG (inaczej nazywana WHO-Zubroda) do oceny stanu sprawności pacjenta chorego na nowotwór [38]

Stopień sprawności	Charakterystyka
0	Prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy
2	Zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku lub fotelu mniej niż połowy dnia
3	Ograniczona zdolność do wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku lub fotelu więcej niż połowy dnia
4	Konieczność stałej opieki osoby drugiej z powodu choroby, konieczność spędzania w łóżku lub fotelu całego dnia
5	Zgon

2.6. Objawy, przebieg choroby i rokowanie

W 80% przypadków mastocytoza układowa manifestuje się obecnością zmian skórnych (pokrzywka, wysypka barwnikowa), ponadto występować może także szereg innych objawów (Rysunek 8). Nasilenie symptomów choroby jest kwestią indywidualną, natomiast wraz z zaawansowaniem mastocytozy układowej mocniej wyrażane są objawy związane z naciekaniem narządów przez komórki tuczne. Ponadto w SM-AHN występować mogą dodatkowe symptomy związane z konkretną towarzyszącą chorobą nowotworową układu krwiotwórczego [5, 7, 15, 34].

Rysunek 8.
Wybrane objawy AdvSM (opracowanie własne na podstawie [5, 7, 15, 34])

Objawy ogólne	Objawy wynikające z uwalniania mediatorów z komórek tucznych	Objawy ze strony układu kostnego	Inne
<ul style="list-style-type: none"> • Zmęczenie • Gorączka • Niezamierzona utrata masy ciała 	<ul style="list-style-type: none"> • Świąd • Wstrząs anafilaktyczny • Obrzęki • Obniżone ciśnienie tętnicze • Problemy żołądkowo-jelitowe (ból brzucha, wymioty, nagłe biegunki) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bóle kostno-mięśniowo-stawowe • Patologiczne złamania kości 	<ul style="list-style-type: none"> • Powiększenie węzłów chłonnych, wątroby (żółtaczką), śledziony (ból brzucha i barku) • Zaburzenia morfologiczne krwi (anemia, małopłytkowość, niskie stężenie albumin)

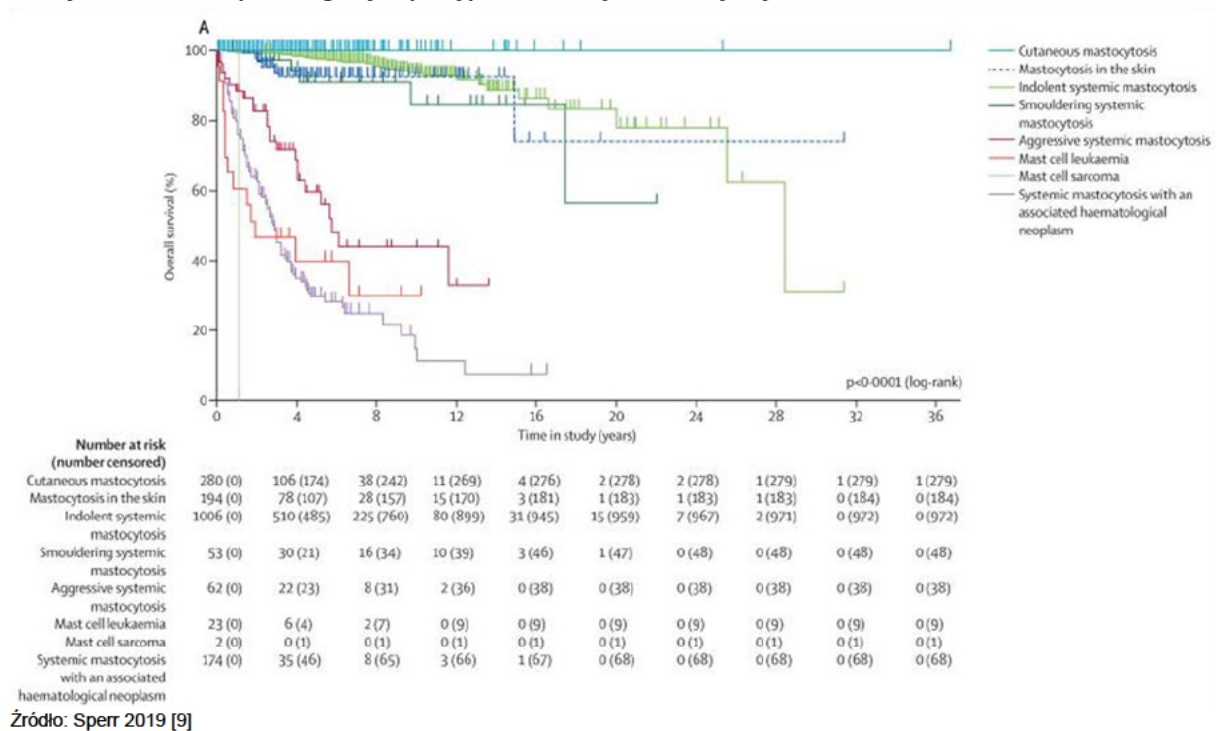
W odróżnieniu od indolentnych mastocytoz układowych, które charakteryzują się dobrym rokowaniem i zasadniczo brakiem wpływu na przewidywaną długość życia, **AdvSM stanowi ciężką chorobę nowotworową o przebiegu agresywnym i progresywnym** [7, 15]. Zgodnie z wynikami badań Lim 2009 oraz Sperr 2019 odnoszącymi się do oceny przeżycia pacjentów w zależności od podtypu klinicznego AdvSM należy zauważyć, że najgorzej rokującym podtypem jest MCL (Tabela 6, Wykres 8) [7–9].

Tabela 6.
Przeżycie całkowite u pacjentów z poszczególnymi podtypami klinicznymi AdvSM

Podtyp AdvSM	Lim 2009 [8]		Sperr 2019 [9]	
	Liczba pacjentów	Mediana OS	Liczba pacjentów	Mediana OS [95% CI]
ASM	41	3,4 lat	62	5,7 lat [0,6; 4,5]
SM-AHN	138	2 lata	174	2,9 lat [2,5; 3,3]
MCL	4	2 miesiące	23	1,9 lat [0; 5,2]

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*)

Wykres 8.
Przeżycie całkowite w poszczególnych podtypach klinicznych mastocytozy



2.7. Postępowanie terapeutyczne

2.7.1. Metody leczenia

Podstawę leczenia AdvSM stanowi terapia mająca na celu ograniczenie obciążenia organizmu niekontrolowaną liczbą komórek tucznych, w związku z czym zastosowanie znajdują terapie ukierunkowane molekularnie (inhibitory kinazy tyrozynowej), a w przypadku braku ich dostępności innego rodzaju leczenie (Tabela 7). W przypadku SM-AHN dodatkowo niezbędne jest ustalenie który komponent choroby (mastocytoza czy towarzyszący nowotwór hematologiczny) wymaga pilniejszej interwencji i wdrożenia adekwatnego leczenia [4, 7, 39].

Tabela 7.
Rodzaje terapii stosowanych w leczeniu AdvSM [39–44]

Rodzaj terapii	Charakterystyka terapii	Przykłady terapii
Inhibitory kinazy tyrozynowej	Inhibicja enzymów odpowiedzialnych za stymulację komórek do niekontrolowanych podziałów	Awaprytynib, midostauryna, dazatynib, masytynib, nilotynib – niezależnie od stanu mutacji genu KIT Imatynib – przy braku mutacji D816V genu KIT
Interferon (immunomodulator)	Mechanizm działania nie jest do końca poznany, prawdopodobnie działa immunomodulująco poprzez inhibicję degranulacji komórek tucznych	Interferon α , pegylowany interferon α

Rodzaj terapii	Charakterystyka terapii	Przykłady terapii
(Poli)chemioterapia	Zakłócenie wytwarzania nowego DNA i tym samym uniemożliwienie podziałów komórkowych (także zdrowych komórek)	Kładrybina, FLAG, a także FLAG lub CLAG w skojarzeniu z midostauryną (inhibitor kinazy tyrozynowej) lub gemtuzumabem ozogamycyny (przeciwciało monoklonalne)

CLAG – cytarabina + kładrybina + GM-CSF, FLAG – fludarabina + cytarabina + GM-CSF, GM-CSF - czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*)

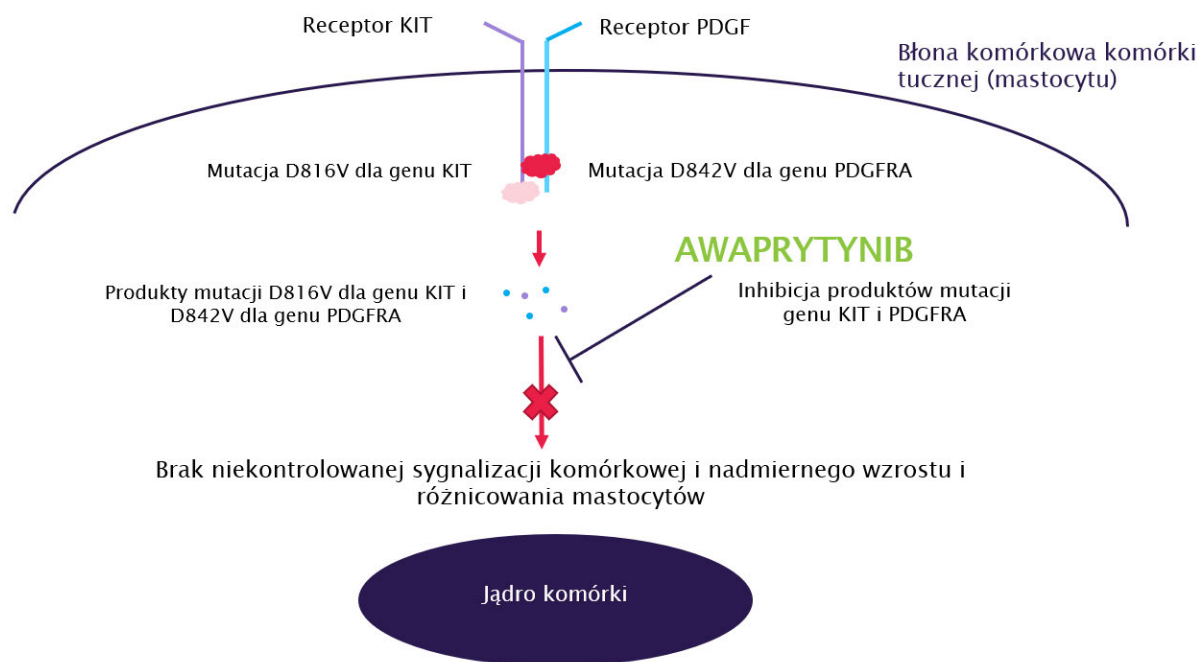
Obiecującym celem terapii mastocytozy układowej są kinazy tyrozynowe odpowiedzialne za regulację proliferacji komórek tucznych [15, 45]. Należy jednak zaznaczyć, że niektóre z inhibitorów kinazy tyrozynowej wykazują skuteczność tylko w określonym profilu genetycznym AdvSM (imatynib – przy braku najczęstszej w AdvSM mutacji D816V genu KIT) albo ich skuteczność kliniczna jest niepewna (nilotylinb, dazatylinb, masytynib) [7, 46, 47]. Obecnie w leczeniu AdvSM jedynymi zarejestrowanymi przez EMA inhibitorami kinazy tyrozynowej są midostauryna i awaprytynib (Rysunek 9) [11, 48].

Rysunek 9.
Terapie ukierunkowane molekularnie w AdvSM – wskazania rejestracyjne EMA [11, 48]

Awaprytynib	<ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii - leczenie 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
Midostauryna	<ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii - leczenie dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową (ASM), mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN) lub białaczką mastocytarną (MCL)

Awaprytynib (nazwa handlowa Ayvakyt®) stanowi nową terapię ukierunkowaną molekularnie w AdvSM, zarejestrowaną w omawianym wskazaniu przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Agency*) w czerwcu 2021 roku, a przez Europejską Agencję Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) w marcu 2022 roku [49, 50]. Co istotne, wskazanie rejestracyjne różni się pomiędzy FDA i EMA – w przypadku europejskiej agencji zastosowanie awaprytynibu w AdvSM ograniczone jest do osób po co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej (w agencji amerykańskiej nie ma takiego zawężenia) [11, 49]. Produkt leczniczy dostępny jest w formie tabletki przeznaczonej do podawania doustnego (na czczo), a terapia jest kontynuowana do wystąpienia progresji choroby albo niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych [11]. W maju 2023 roku awaprytynib został również zarejestrowany przez FDA w leczeniu indolentnej mastocytozy układowej, stanowiąc tym samym pierwszą i obecnie jedyną terapię dla osób z tym schorzeniem [51]. Mechanizm działania awaprytynibu opiera się na wykazywaniu wysoce selektywnej aktywności biochemicznej wobec produktów mutacji D816V dla genu KIT (obecnej u ok. 80–90% dorosłych chorych z mastocytozą układową) oraz D842V dla genu PDGFRA, a także silnej inhibicji innych klinicznie istotnych produktów mutacji w eksonie 11 genu KIT, powodując tym samym blokowanie funkcji nieprawidłowych receptorów odpowiedzialnych za niekontrolowaną proliferację komórek tucznych (Rysunek 10) [11, 52, 53].

Rysunek 10.
Uproszczony mechanizm działania awaprytynibu w leczeniu AdvSM (opracowanie własne) na podstawie [54]



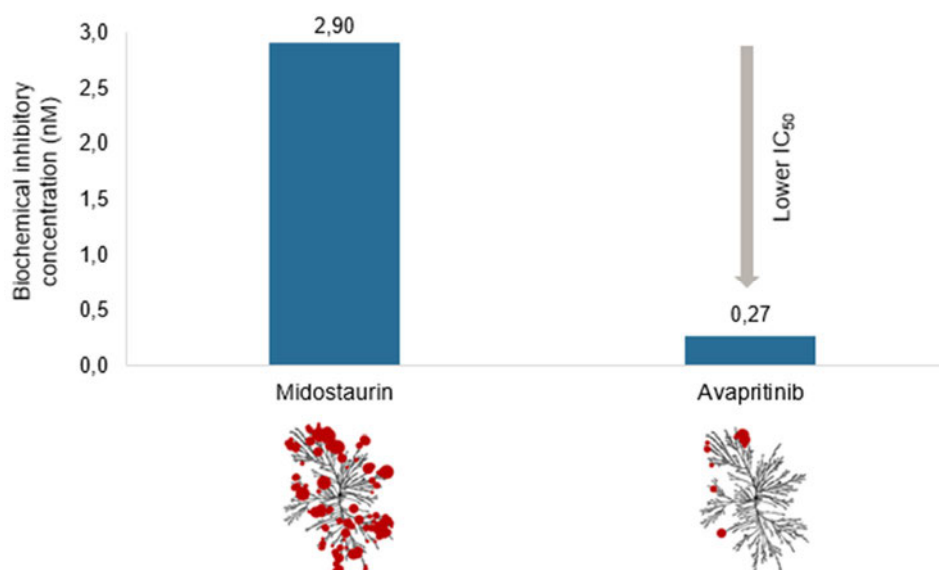
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania awaprytynibu oceniano w wielośrodkowym jednoramiennym badaniu fazy II, PATHFINDER, prowadzonym metodą otwartej próby. Wśród pacjentów z AdvSM włączonych do badania, u których stosowano wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową i którzy przyjmowali awaprytynib w dawce 200 mg raz na dobę, przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 2 lata miesiąca odpowiedź na leczenie ocenioną według zmodyfikowanych kryteriów IWG-MRT-ECNM uzyskało 64% pacjentów. Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR, *ang. duration of response*) nie została osiągnięta, co świadczy o długotrwałym efekcie terapii. Odsetek DOR po 12 miesiącach wynosił 100%, a po 24 miesiącach ok. 86% [10].

Awaprytynib jest drugą po midostaurynie terapią ukierunkowaną molekularnie zarejestrowaną w AdvSM – midostauryna uzyskała rejestrację w EMA we wrześniu 2017 roku, ale w odróżnieniu od awaprytynibu wskazanie rejestracyjne nie ogranicza linii w której może być stosowana [48, 55]. W badaniu rejestracyjnym dla midostauryny odpowiedź na leczenie ocenioną według kryteriów IWG-MRT-ECNM w populacji 113 osób uzyskało 28% pacjentów, z czego w przypadku 1% osób doszło do remisji całkowitej, u 15% osiągnięto remisję częściową, a 12% uzyskało poprawę kliniczną. Jednak pomimo odnotowanego efektu klinicznego u większości pacjentów, odpowiedzi na terapię midostauryną często są przejściowe, a u większość leczonych nie uzyskuje się długotrwałych odpowiedzi i całkowitych remisji [56].

Ze względu na odmienną budowę molekularną awaprytynibu i midostauryny substancje te wykazują różny stopień aktywności biochemicznej względem produktów mutacji D816V dla genu KIT przy połowie maksymalnych stężeń hamujących (IC₅₀, *ang. half maximal inhibitory concentration*) wynoszących odpowiednio 0,27 nM i 2,9 nM, przy czym niższy wynik IC₅₀ dla awaprytynibu wskazuje na jego wyższą selektywność (Wykres 9) [57]. W tym miejscu należy jednak zaznaczyć, że zgodnie z

obecną wiedzę patogeneza agresywnych postaci klinicznych mastocytozy układowej może być wynikiem szeregu defektów molekularnych [7, 31]. Różnice w budowie molekularnej obu ww. substancji przekładają się także na ich różną zdolność do oddziaływania na inne potencjalne mutacje leżące u podłoża AdvSM. Przykładowo, przeprowadzone badanie *in vitro* wykazało, że midostauryna wykazuje przypuszczalną oporność wobec wtórnych mutacji V654A, N655K, oraz D677N podczas gdy awaprytynib wykazuje taką oporność wobec mutacji T670I. Powyższe nie wyjaśnia różnic w skuteczności omawianych inhibitorów kinazy tyrozynowej natomiast ma na celu wskazanie na złożoność mechanizmów leżących u podłoża samej choroby, ale i oddziaływania stosowanych terapii [58].

Wykres 9.
Aktywność biochemiczna awaprytynibu i midostauryny wobec produktów mutacji D816V genu KIT



Źródło: Evans 2017 [57]

2.7.2. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe

W ocenie skuteczności leczenia AdvSM stosuje się punkty końcowe związane z czasem informujące o momencie wystąpienia danego zdarzenia:

- OS – przeżycie całkowite pacjentów (ang. *overall survival*), definiowane jako czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu pacjenta z jakiegokolwiek powodu,
- PFS – czas wolny od progresji (ang. *progression-free survival*), definiowany jako czas od rozpoczęcia leczenia do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu pacjenta z jakiegokolwiek powodu [59, 60].

W ocenie skuteczności terapii AdvSM stosuje się również punkty związane z odpowiedzią na leczenie:

- ORR – ogólna odpowiedź na leczenie (ang. *overall response rate*), obejmująca CR, CRh, PR i CIm,
 - CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response/remission*),

- CRh – całkowita odpowiedź na leczenie z częściową regeneracją hematologiczną (ang. *complete remission with partial recovery of peripheral blood counts*),
- PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response/remission*),
- Clm – poprawa kliniczna (ang. *clinical improvement*),
- SDi – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*),
- PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*) [59, 60].

W ocenie skuteczności terapii AdvSM opierano się dotychczas przede wszystkim na kryteriach odpowiedzi na leczenie według Valenta oraz IWG-MRT-ECNM (ang. *International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment & European Competence Network on Mastocytosis*). W związku z obserwowanymi pogarszającymi się cytopeniami przy stosowaniu midostauryny (która jako pierwsza uzyskała rejestrację w AdvSM), a następnie również w przypadku terapii awaprytynibem dla badań klinicznych nad awaprytynibem wprowadzono zmodyfikowane kryteria IWG-MRT-ECNM (mIWG-MRT-ECNM, ang. *modified IWG-MRT-ECNM*) mające na celu uwzględnienie całkowitej odpowiedzi na leczenie z częściową regeneracją hematologiczną, która w przeciwnym razie zostałaby uznana za częściową odpowiedź na leczenie według kryteriów IWG-MRT-ECNM. Obecnie stosowane kryteria odpowiedzi na leczenie według mIWG-MRT-ECNM przedstawiono w aneksie (Aneks A) [59–61].

Ocena bezpieczeństwa terapii AdvSM najczęściej obejmuje:

- zdarzenie niepożądane (AE, ang. *adverse event*), które definiuje się jako wszelkie niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta, niekoniecznie mające związek przyczynowy z zastosowanym u pacjenta leczeniem.
- ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE, ang. *serious adverse event*), które definiuje się jako wystąpienie wszelkiego niepożądanego zdarzenia natury medycznej lub zdarzenia pojawiającego się po zastosowaniu leku w dowolnej dawce, które powoduje: zgon, zagrożenie życia, hospitalizację lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji, będące przyczyną długotrwałego lub znacznego upośledzenia czynności lub inwalidztwa, prowadzące do powstania wady lub choroby wrodzonej [62].

Zdarzenia niepożądane raportowane są według kryteriów NCI CTCAE (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), które obok właściwego nazewnictwa zdarzeń niepożądanych z wykorzystaniem jednolitej terminologii, kategoryzują je do odpowiednich grup (stopień/poziom ich nasilenia) w skali od 1 (łagodne) do 5 (zgon z powodu zdarzenia niepożądanego). Najnowsza, opublikowana wersja CTCAE to wersja 5.0. Od jesieni 2022 roku miała być dostępna wersja 6.0, jednakże brak informacji o jej faktycznym wdrożeniu [63]. W badaniu I fazy dla wnioskowanej terapii (badanie EXPLORER) zostały zastosowane kryteria starsze w wersji 4.03 [60], natomiast w badaniu II fazy (badanie PATHFINDER) oparto się na kryteriach w wersji 5.0 [59]. W opisie bezpieczeństwa nazewnictwo konkretnych zdarzeń niepożądanych stosowane jest zgodnie ze słownikiem MedDRA (ang. *the Medical Dictionary for Regulatory Activities*) [64].

Z uwagi na znaczący wpływ choroby nowotworowej na życie pacjentów w badaniach wykorzystuje się kwestionariusze umożliwiające ocenę ich jakości życia. W ramach badań klinicznych dla awaprytynibu jakość życia pacjentów oceniono za pomocą trzech kwestionariuszy:

- kwestionariusz AdvSM-SAF (ang. *AdvSM Symptom Assessment Form*) – specyficzny dla AdvSM formularz oceny 8 domen objawów towarzyszących chorobie (ze strony układu pokarmowego: ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka, ze strony objawów skórnych: plamy na skórze, świąd, zaczerwienienie skóry oraz zmęczenia) jak również oceny częstotliwości wymiotów i biegunki. Każda z domen oceniana jest przez pacjenta w skali 0–10 (gdzie 0 to brak objawów, a 10 najgorsze możliwe natężenie objawów), a suma ocen wynosi maksymalnie 80 punktów,
- kwestionariusz PGIS (ang. *Patient Global impression of Symptom Severity*) – narzędzie służące do ogólnej oceny natężenia objawów związanych z chorobą w uproszczonej skali 0–4 (gdzie 0 to brak objawów, a 4 bardzo ciężkie natężenie objawów),
- kwestionariusz EORTC-QLQ-C30 (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire C30*) – składa się z 5 głównych domen służących do oceny możliwości funkcjonowania fizycznego, pełnienia ról społecznych, funkcjonowania emocjonalnego, zdolności poznawczych oraz funkcjonowania społecznego, a także ogólnej oceny jakości życia. Każda z domen oceniana jest przez pacjenta w skali 0–100 (gdzie 0 odpowiada najgorszej ocenie jakości życia, a 100 najwyższej) [59, 60].

Nie odnaleziono informacji odnośnie do minimalnych istotnych różnic w ocenie jakości życia wg PGIS i EORTC-QLQ-C30 względem wartości wyjściowych wśród pacjentów z zaawansowaną mastocytozą układową. W pracy Taylor 2021 opartej o badanie kliniczne EXPLORER dla kwestionariusza AdvSM-SAF TSS (ang. *total symptom score*) jako zmianę istotną klinicznie zaproponowano 2–4 pkt. dla różnic pomiędzy grupami oraz 9-14 pkt. dla różnic dla pacjenta.

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnych zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu zaawansowanej mastocytozy układowej zidentyfikowano 8 opublikowanych opracowań. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji i wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 8).

Tabela 8.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dla AdvSM

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
Wytyczne polskie			
Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w mastocytozie	2018	[3]
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w mastocytozie	2020	[7]
Hus 2020 (stanowisko polskich ekspertów)	Stanowisko ekspertów dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w mastocytozie układowej	2020	[4]
Wytyczne zagraniczne			
World Health Organization (WHO)	Zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego w mastocytozie	2016	[65]
Nordic Expert Group (NEG)	Konsensus ekspertów dotyczący multidyscyplinarnego postępowania terapeutycznego w mastocytozie	2016	[46]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Ocena skuteczności stosowania midostauryny w zaawansowanej mastocytozie układowej	2021	[66]
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w mastocytozie układowej	2024	[67]
Velosso 2022 (stanowisko brazylijskich ekspertów)	Zalecenia multidyscyplinarnego panelu ekspertów dotyczące diagnostyki i leczenia mastocytozy układowej w Brazylii	2022	[39]

Ze względu na różnorodny przebieg kliniczny postępowanie terapeutyczne AdvSM ma charakter zindywidualizowany. Wytyczne praktyki klinicznej zazwyczaj nie wyodrębniają konkretnych linii leczenia, często również nie różnicują terapii w zależności od poszczególnych postaci klinicznych AdvSM, z wyjątkiem SM-AHN, gdzie wskazują na konieczność ustalenia, który komponent choroby (mastocytoza czy towarzyszący nowotwór hematologiczny) wymaga pilniejszej interwencji i wdrożenia adekwatnego leczenia (Tabela 21).

Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *ang. allogenic hematopoietic stem cell transplantation*) wymieniany jest przez niemal wszystkie wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu AdvSM jednakże należy zauważyć, że wskazania do jego przeprowadzenia są

niejednolite – według wytycznych skandynawskich przeszczep zalecany jest u pacjentów młodszych [46]. Konsensus brazylijskich ekspertów wskazuje na populację osób z przewidywanym przeżyciem poniżej 5 lat, a konsensus polskich ekspertów uznaje allo-HSCT za jedyną opcję wyleczenia mastocytozy. Niemniej jednak należy zaznaczyć, że zgodnie z wytycznymi polskimi (PTOK 2020) skuteczność tej interwencji nie została w pełni potwierdzona, a czas trwania odpowiedzi jest krótki nawet po pomyślnym przeszczepieniu z wcześniejszym przygotowaniem mieloablacyjnym. Należy mieć również na uwadze, że allo-HSCT jest ograniczone do młodych pacjentów bez chorób towarzyszących [15, 68].

Substancjami czynnymi stosowanymi w leczeniu wszystkich postaci klinicznych AdvSM są kladrybina i midostauryna, jednocześnie są one zalecane przez wszystkie zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej. Ponadto autorzy wytycznych praktyki klinicznej wskazują na możliwość stosowania interferonu α . (Tabela 9). W stanowisku polskich ekspertów z 2020 roku jako możliwy do stosowania wymienia się też hydroksymocznik. Wytyczne nie odnoszą się w sposób jednolity do stosowania polichemioterapii u pacjentów z AdvSM, zazwyczaj zalecając ją jedynie w szybko postępującej AdvSM, w schematach stosowanych w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. Ponadto, w przypadku braku mutacji D816V genu KIT opcją terapeutyczną w leczeniu AdvSM wskazywaną przez polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej jest imatynib [4, 67].

Nowa, ukierunkowana molekularnie terapia w leczeniu AdvSM, tj. awaprytynib zalecana jest jako jedna z dwóch opcji preferowanych (obok midostauryny) przez wytyczne amerykańskie (NCCN 2024) oraz jest wymieniany jako nowa opcja terapeutyczna przez dokument stanowiący konsensus ekspertów z Brazylii (Velosso 2022) [39, 67]. Należy jednak zaznaczyć, że awaprytynib został zarejestrowany przez FDA we wskazaniu AdvSM 16 czerwca 2021 roku [49], a przez EMA 25 marca 2022 roku [50], natomiast pozostałe zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej pochodzą z lat wcześniejszych.

Podsumowanie zaleceń dotyczących postępowania terapeutycznego u wcześniej leczonych pacjentów z AdvSM przedstawia Rysunek 11. Szczegółowe zalecenia przedstawia Tabela 21 znajdująca się w aneksie (Aneks B).

Tabela 9.
Schematy terapeutyczne zalecane do zastosowania u pacjentów z AdvSM [3, 4, 7, 39, 46, 65–67]

Terapia	PTD 2018	PTOK 2020	Hus 2020	NEG 2016	NICE 2021	NCCN 2024	Velosso 2022	WHO 2016
Awaprytynib	x	x	x	x	x	✓✓	✓	x
Midostauryna	✓	✓	✓	✓	✓	✓✓	✓	✓
Kladrybina	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Interferon α	✓	✓	✓	✓	✓	x	✓	✓
Pegylowany interferon α	x	x	x	x	✓	✓	x	x
Imatynib ^a	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x

Terapia	PTD 2018	PTOK 2020	Hus 2020	NEG 2016	NICE 2021	NCCN 2024	Velosso 2022	WHO 2016
Dazatynib	x	✓	x	✓	x	x	x	x
Masytynib	x	x	✓	x	x	x	x	x
Nilotynib	x	x	x	✓	x	x	x	x
Polichemioterapia ^b	✓	x	✓	✓	x	x	x	✓
Hydroksymocznik	x	x	✓	x	x	x	x	x

✓ – schemat zalecany; ✓✓ – schemat preferowany.

a) Wyłącznie przy braku mutacji D816V genu KIT.

B) Wiele wytycznych nie precyzuje zalecanych konkretnych schematów polichemioterapii.

Rysunek 11.

Podsumowanie zaleceń dotyczących postępowania terapeutycznego u wcześniej leczonych pacjentów z AdvSM [3, 4, 7, 39, 46, 65–67]

ASM i MCL

- awaprytynib
- midostauryna
- kładrybina
- interferon α , pegylowany interferon α
- imatynib (gdy brak mutacji KIT)
- polichemioterapia
- hydroksymocznik

SM-AHN

- należy określić, który komponent choroby wymaga pilniejszej interwencji; W przypadku dominacji SM leczenie jest podobne jak u chorych na ASM i chorych na MCL

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Status refundacyjny w Polsce

Aktualnie finansowanie w Polsce leków stosowanych w terapii AdvSM odbywa się w ramach programu lekowego B.115 „Leczenie ASM, SM-AHN lub MCL (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)” oraz katalogu chemioterapii [69].

PROGRAM LEKOWY B.115

Od maja 2021 roku w ramach programu lekowego B.115 „Leczenie ASM, SM-AHN lub MCL (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)” refundowana jest midostauryna (Rydapt) w dawce 100 mg doustnie dwa razy na dobę w 28-dniowych cyklach. Zgodnie z programem lekowym terapię należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne leczenia i/lub nie zachodzą kryteria zakończenia (m.in. brak uzyskania przynajmniej częściowej odpowiedzi na leczenie po 3 cyklach terapii, progresja choroby) [69]. Szczegóły dotyczące kryteriów kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego B.115 przedstawiono poniżej (Tabela 10).

Tabela 10.
Kryteria kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego B.115 „Leczenie ASM, SM-AHN lub MCL (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)” [69]

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>Spełnione łącznie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznana ASM, SM-AHN lub MCL; • obecność jednego lub więcej objawów wynikających z nacieku komórkami tucznymi: <ul style="list-style-type: none"> ○ neutropenia $<1 \times 10^9/L$ i/lub niedokrwistość <10 g/dL i/lub małopłytkowość $<100 \times 10^9/L$; ○ powiększona wątroba z wodobrzuszem i/lub zwiększonym stężeniem transaminaz i/lub nadciśnieniem wrotnym; ○ splenomegalia z hipersplenizmem; ○ zaburzenia wchłaniania z hypoalbuminemią i utratą wagi ciała; ○ nasiloną osteolizę i/lub osteoporozę i/lub patologiczne złamania kości; • wiek ≥ 18 lat; • stan ogólny ECOG 0–2; • brak przeciwwskazań wynikających z Charakterystyki Produktu Leczniczego. 	<ul style="list-style-type: none"> • ciężka niewydolność wątroby; • objawowa zastoinowa niewydolność serca; • czynne, ciężkie zakażenie; • ciąża lub karmienie piersią; • nadwrażliwość na midostaurynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

KATALOG CHEMIOTERAPII

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2023 roku w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu AdvSM (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9) w Polsce finansowany jest szereg leków (Tabela 11). Wśród szeregu substancji, refundacją w ramach tego katalogu objęta jest kladrybina, terapia, którą zalecają wszystkie zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się do leczenia AdvSM, a także hydroksymocznik (hydroksykarbamid), ujęty w polskim dokumencie ze stanowiskiem ekspertów (Rozdz. 3).

Tabela 11.

Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu AdvSM (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9) [69, 70]

Lek	Refundacja w AdvSM			Produkty lecznicze objęte refundacją	OD	KD
	C96.2 (ASM, SM-AHN)	C94.3 (MCL)	D47.9 (czasem dla SM-AHN)			
Kladrybina	TAK	TAK	NIE	Biodribin	B	Lz
Hydroksykarbamid	NIE	TAK	NIE	Hydroxycarbamid Teva, Hydroxyurea medac	B	Rp
Bleomycyna	TAK	TAK	NIE	Bleomedac	B	Lz
Cisplatyna	TAK	TAK	TAK	Cisplatin-Ebewe	B	Rpz
				Cisplatinum Accord	B	Rp
Cyklofosfamid	TAK	TAK	TAK	Endoxan (proszek do sporządzania roztworu)	B	Lz
				Endoxan (tabletki)	B	Rp
Cytarbina	TAK	TAK	NIE	Alexan	B	Lz
Dakarbazyna	TAK	TAK	TAK	Detimedac	B	Rp
Doksorubicyna	TAK	NIE	TAK	Adriblastina PFS, Doxorubicinum Accord	B	Lz
				Doxorubicin – Ebewe	B	Rp
Epirubicyna	TAK	TAK	NIE	Epirubicin – Ebewe, Epirubicin Accord	B	Lz
Etopozyd	TAK	TAK	TAK	Etoposid – Ebewe	B	Rp
				Etopozyd Accord	B	Lz
Fludarabina	NIE	TAK	NIE	Fludara Oral	B	Rp
Idarubicyna	TAK	TAK	NIE	Zavedos	B	Lz
Ifosfamid	TAK	TAK	TAK	Holoxan	B	Lz
Karboplatyna	TAK	TAK	TAK	Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer	B	Lz
				Carboplatin – Ebewe	B	Rp
Merkaptopuryna	TAK	TAK	NIE	Mercaptopurinum VIS	B	Rp
Metotreksat	TAK	TAK	NIE	Methotrexat – Ebewe	B	Rp
				Metotreksat Accord	B	Rpz

Lek	Refundacja w AdvSM			Produkty lecznicze objęte refundacją	OD	KD
	C96.2 (ASM, SM-AHN)	C94.3 (MCL)	D47.9 (czasem dla SM-AHN)			
Tioguanina	TAK	TAK	NIE	Lanvis	B	Rp
Winkrystyna	TAK	TAK	TAK	Vincristine Teva	B	Rp
Winorelbina	TAK	NIE	TAK	Navelbine, Navirel, Neocitec, Vinorelbine Accord (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji)	B	Rp
				Navelbine, Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva (kapsułki miękkie)	B	Rp

AdvSM – zaawansowana mastocytoza układowa (*ang. advanced systemic mastocytosis*), ASM – agresywna mastocytoza układowa (*ang. aggressive systemic mastocytosis*), B – bezpłatny, KD – kategoria dostępności, LZ – lecznictwo zamknięte, MCL – białaczka mastocytowa (*ang. mast cell leukemia*), OD – odpłatność, Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz. - wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania, SM-AHN – mastocytoza układowa z towarzyszącym nowotworem układu krwiotwórczego (*ang. systemic mastocytosis with associated hematologic neoplasm*)

KATALOG ŚWIADCZEŃ WYSOKOSPECJALISTYCZNYCH

Refundacją w ramach katalogu świadczeń wysokospecjalistycznych jest w Polsce objęta procedura przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, w tym przeszczepienie allogeniczne od dawcy. Koszty przeprowadzenia procedury przeszczepu określono w ramach Zarządzenia Nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (wraz z aktem zmieniającym Nr 53/2024/DSOZ) [71].

4.2. Rekomendacje finansowe agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące finansowania awaprytynibu w terapii AdvSM. W tym celu przeszukano strony agencji HTA pod kątem rekomendacji wydanych przez polską Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz agencje zagraniczne z Wielkiej Brytanii (NICE), Szkocji (SMC), Kanady (CADTH), Australii (PBAC), Niemiec (IQWiG) oraz Francji (HAS), a podsumowanie informacji zawarto w tabeli poniżej (Tabela 12).

Agencja HAS biorąc pod uwagę, że AdvSM stanowi poważną, rzadką chorobę powodującą niepełnosprawność, dla której nie ma odpowiedniego leczenia ponieważ możliwości terapii są ograniczone zezwoliło w lipcu 2022 roku na wcześniejszy dostęp do awaprytynibu jako technologii innowacyjnej, która wykazała skuteczność wśród pacjentów z niezaspokojonymi potrzebami medycznymi [72]. We wrześniu 2022 roku HAS zarekomendowało objęcie awaprytynibu pełną refundacją w leczeniu 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 [73].

Agencja IQWiG przeprowadziła ocenę dokumentacji dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny, tj. ocenę informacji odnośnie potencjalnej docelowej liczby pacjentów i kosztów w ramach ustawowego

ubezpieczenia zdrowotnego zawartych w dokumentacji firmy farmaceutycznej, co stanowi element procedury wczesnej oceny korzyści z leków sierocych do których zaliczony jest awaprytynib. Dodatkowa korzyść kliniczna ze stosowania awaprytynibu uznana została za udowodnioną [74, 75].

Terapia awaprytynibem jest w trakcie procesu oceny zasadności finansowania w jednej agencji, przy czym wskazanie oceniane przez NICE nie precyzuje wieku pacjentów, ani linii terapii [76]. Nie zidentyfikowano informacji o trwającej lub przebytej ocenie terapii awaprytynibem AdvSM w agencjach AOTMiT, SMC, CADTH oraz PBAC.

Tabela 12.
Rekomendacje finansowe dotyczące finansowania awaprytynibu w AdvSM

Agencja HTA	Rekomendacja	Wskazanie
AOTMiT	Brak rekomendacji	X
NICE [76]	W trakcie	W leczeniu pacjentów z AdvSM
SMC	Brak rekomendacji	X
CADTH	Brak rekomendacji	X
PBAC	Brak rekomendacji	X
IQWiG [74, 75]	Pozytywna	W monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową (ASM), mastocytozą układową z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (SM-AHN) lub białaczką mastocytową (MCL) po co najmniej jednej terap i ogólnoustrojowej
HAS [72]	Pozytywna	Jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową (ASM), mastocytozą układową z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (SM-AHN) lub białaczką mastocytową (MCL) po co najmniej jednej terap i ogólnoustrojowej

AdvSM – zaawansowana mastocytoza układowa (*ang. advanced systemic mastocytosis*), ASM – agresywna mastocytoza układowa (*ang. aggressive systemic mastocytosis*), MCL – białaczka mastocytowa (*ang. mast cell leukemia*), SM-AHN – mastocytoza układowa z towarzyszącym nowotworem układu krwiotwórczego (*ang. systemic mastocytosis with associated hematologic neoplasm*)

5. Aktualna praktyka kliniczna

5.1. Program lekowy

Od 1 maja 2021 roku funkcjonuje w Polsce program lekowy B.115 „Leczenie ASM, SM-AHN lub MCL (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)”, w ramach którego refundowana jest wyłącznie midostauryna [69]. W I połowie 2023 roku midostaurynę otrzymało 28 osób (Tabela 13) [77].

Tabela 13.
Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego [77, 78]

Parametr	2021 rok	2022 rok	I poł. 2023 roku
Liczba pacjentów w programie lekowym B.115	11	29	28

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

■					

[Redacted Section Header]

■					
■					
■					

[Redacted Section Header]

■					
■					
■					

6. Definiowanie problemu decyzyjnego

Obszar	Opis
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z zaawansowaną mastocytozą układową (ASM, SM-AHN lub MCL) po przebytej co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Awaprytynib (AVA) stosowany zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [11]
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> Terapia standardowa (ST, ang. <i>standard therapy</i>)^a
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, bezpieczeństwo terapii, jakość życia pacjentów.
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> Badania kliniczne z i bez randomizacji, w tym badania bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej), przeglądy systematyczne.

a) Terapia standardowa tj. zbiór różnych terapii i schematów leczenia dostępnych w Polsce, które stanowią aktualną praktykę postępowania w populacji docelowej.

6.1. Populacja

- Dorośli pacjenci z zaawansowaną mastocytozą układową (ASM, SM-AHN lub MCL) po przebytej co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej.

Populację docelową analiz stanowią pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego, którzy będą leczeni od II linii terapii zaawansowanej mastocytozy. Populacja będąca przedmiotem wniosku o refundację w Polsce jest zgodna z populacją zarejestrowaną w Unii Europejskiej [11] i obejmuje chorych z niezaspokojoną potrzebą medyczną u których wystąpiło niepowodzenie co najmniej jednej terapii AdvSM (Rozdz. 1.2).

6.2. Interwencja

- Awaprytynib (AVA) stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Ayvakyt [11].

6.3. Komparator

- Terapia standardowa (ST, ang. *standard therapy*), tj. zbiór różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania w Polsce.

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej będą stanowić alternatywę dla ocenianej interwencji i będą przez nią zastępowane w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej. Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, a komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Zgodnie z zaleceniami praktyki klinicznej, postępowanie terapeutyczne w AdvSM powinno być dobrane indywidualnie do stanu pacjenta, w tym do postaci klinicznej choroby. Substancjami czynnymi najczęściej stosowanymi w leczeniu wszystkich postaci klinicznych AdvSM są kladrybina i midostauryna, jednocześnie są one zalecane przez wszystkie zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej. Obie substancje są też objęte refundacją w Polsce – midostauryna w ramach utworzonego w 2021 roku programu lekowego, a kladrybina w ramach katalogu chemioterapii. Niemniej jak wskazują eksperci, w Polsce wśród chorych z AdvSM stosowane są również inne terapie, aczkolwiek ich rozpowszechnienie jest niższe w porównaniu z kladrybiną i midostauryną. Są to objęte refundacją w jednym z podtypów mastocytozy (MCL) w ramach chemioterapii hydroksymocznik oraz nieobjęte refundacją w populacji docelowej pegylowany interferon α .

Podsumowując, komparator dla awaprytynibu stanowi przekrój terapii refundowanych w Polsce obejmujących obecną praktykę terapeutyczną w zaawansowanej mastocytozie, które będą przez niego zastępowane w przypadku jego refundacji (midostauryna dostępna w ramach programu lekowego oraz kladrybina i hydroksymocznik dostępne w ramach katalogu chemioterapii).

6.4. Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite.
- Progresa choroby.
- Odpowiedź na leczenie i czas jej trwania.
- Bezpieczeństwo terapii.
- Jakość życia pacjentów.

6.5. Metodyka

- • Badania kliniczne z randomizacją i bez randomizacji, w tym badania bez grupy kontrolnej.
- • Badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej).
- • Przeglądy systematyczne.

7. Charakterystyka interwencji oraz komparatorów

7.1. Awaprytynib

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej, kod ATC: L01EX18 [11].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Awaprytynib to inhibitor kinazy typu 1, który w warunkach in vitro wykazywał aktywność biochemiczną wobec produktów mutacji D842V genu dla PDGFRA oraz D816V dla genu KIT związanych z opornością na imatynib, 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 [11].

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 mastocytozy mysiej i linii komórkowej ludzkiej białaczki mastocytowej. Awaprytynib wykazywał również działanie hamujące wzrost w modelu ksenograftowym mysiej mastocytozy z mutacją w eksonie 17 genu KIT [11].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana. Dostępne postacie farmaceutyczne:

- AYVAKYT 25 mg tabletki powlekane – okrągła biała tabletka powlekana o średnicy 5 mm z wytłoczonym napisem „BLU” po jednej i „25” po drugiej stronie,
- AYVAKYT 50 mg tabletki powlekane – okrągła biała tabletka powlekana o średnicy 6 mm z wytłoczonym napisem „BLU” po jednej i „50” po drugiej stronie,
- AYVAKYT 100 mg tabletki powlekane – okrągła biała tabletka powlekana o średnicy 9 mm z niebieskim nadrukiem „BLU” po jednej i „100” po drugiej stronie,
- AYVAKYT 200 mg tabletki powlekane – owalna biała tabletka powlekana długości 16 mm i szerokości 8 mm z niebieskim nadrukiem „BLU” po jednej i „200” po drugiej stronie,

- AYVAKYT 300 mg¹ tabletki powlekane – owalna biała tabletką powlekana długości 18 mm i szerokości 9 mm z niebieskim nadrukiem „BLU” po jednej i „300” po drugiej stronie [11].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

AYVAKYT jest przeznaczony do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z ASM, SM-AHN lub MCL po co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej [11].

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

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Leczenie powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w stosowaniu terapii przeciwnowotworowej [11].

Dawkowanie

W leczeniu AdvSM zalecana dawka początkowa awaprytynibu wynosi 200 mg doustnie raz na dobę na czczo. Ta dawka 200 mg raz na dobę jest również maksymalną zalecaną dawką, której nie należy przekraczać u pacjentów z AdvSM. Leczenie należy kontynuować aż do wystąpienia progresji choroby albo niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych [11].

Leczenia awaprytynibem nie zaleca się u pacjentów z liczbą płytek krwi $<50 \times 10^9/l$ [11].

Należy unikać jednoczesnego stosowania awaprytynibu oraz silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania awaprytynibu z umiarkowanym inhibitorem CYP3A, należy zmniejszyć dawkę początkową awaprytynibu z 200 mg do 50 mg doustnie raz na dobę [11].

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaleca się korekty dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych [11].

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie zaleca się korekty dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające górnej granicy normy [GGN] i aktywność aminotransferazy

¹ W leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego zalecana dawka początkowa awaprytynibu wynosi 300 mg

asparaginianowej, [*ang. aspartate aminotransferase*, AST] > GGN albo stężenie bilirubiny całkowitej 1–1,5 x GGN i dowolna aktywność AST) i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej od >1,5 do 3,0 x GGN i dowolna aktywność AST). Nie badano stosowania awaprytynibu u osób z ciężkimi (stopień C wg klasyfikacji Childa i Pugh) zaburzeniami czynności wątroby, w związku z czym nie można zalecać stosowania leku u pacjentów z takimi zaburzeniami [11].

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się korekty dawki u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny, [*ang. creatinine clearance*, CrCl] wynoszący 30–89 ml/min oszacowany według wzoru Cockcrofta i Gaulta). Nie badano stosowania awaprytynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl 15–29 ml/min) ani ze schyłkową niewydolnością nerek (CrCl <15 ml/min), w związku z czym nie zaleca się stosowania go u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ani schyłkową niewydolnością nerek [11].

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności awaprytynibu u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne [11].

Sposób podawania

AYVAKYT jest przeznaczony do podania doustnego [11].

Tabletki należy przyjmować na czczo co najmniej godzinę przed posiłkiem albo przynajmniej dwie godziny po posiłku [11].

Pacjenci muszą połykać tabletki w całości, popijając je szklanką wody [11].

PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [11].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Ayvakyt przedstawiono poniżej (Tabela 17) [11].

Tabela 17.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Ayvakyt [11]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia, wpływ na zmysł smaku, zaburzenia poznawcze, biegunka, nudności, zmiana barwy włosów, obrzęk, zmęczenie	leukopenia, stan splątania, ból głowy, zaburzenia pamięci, zawroty głowy, neuropatia obwodowa, krwawienie wewnętrzne, zwiększone łzawienie, krwawienie z nosa, zwiększenie ilości płynu w jamie opłucnej, wymioty, choroba refluksowa przełyku, wodobrzusze, suchość, zaparcie, bóle brzucha, krwotok z przewodu pokarmowego, hiperbilirubinemia, wysypka, wypadanie włosów, ból stawów, ból, zwiększenie masy ciała, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz, wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym, stłuczenie

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Ayvakyt we wskazaniu AdvSM otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 24 marca 2022 roku [50].

STATUS REFUNDACYJNY

Produkt leczniczy Ayvakyt nie jest obecnie refundowany w Polsce [69].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Jedynym dostępnym preparatem awaprytynibu w Polsce jest Ayvakyt, którego wytwórcą i podmiotem odpowiedzialnym jest Blueprint Medicines (Netherlands) B.V. [11].

7.2. Leczenie standardowe

Komparatorem dla awaprytynibu są terapie zalecane w wytycznych praktyki klinicznej dla AdvSM, wskazane przez ekspertów jako aktualna praktyka kliniczna, które są objęte refundacją w Polsce.

Tabela 18.

Status refundacyjny i kategoria dostępności dla leków wskazanych przez ekspertów klinicznych jako stosowane we wskazaniu AdvSM (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9) [69, 70]

Lek	Refundacja w AdvSM			Produkty lecznicze objęte refundacją	OD	KD
	C96.2 (ASM, SM-AHN)	C94.3 (MCL)	D47.9 (czasem dla SM-AHN)			
Midostauryna*	TAK	TAK	TAK	Rydapt (Aneks C)	B	PrL
Kladrybina	TAK	TAK	NIE	Biodribin	B	Lz
Hydroksykarbamid/ hydroksymocznik	NIE	TAK	NIE	Hydroxycarbamid Teva, Hydroxyurea medac	B	Rp

Pegylowany interferon α wymieniany przez ekspertów praktyki klinicznej jako stosowany w mastocytozie nie jest refundowany w analizowanej populacji docelowej (ASM, SM-AHN, MCL).

BR – brak refundacji w omawianym wskazaniu, pełne koszty ponosi pacjent;

AdvSM – zaawansowana mastocytoza układowa (*ang. advanced systemic mastocytosis*), ASM – agresywna mastocytoza układowa (*ang. aggressive systemic mastocytosis*), B – bezpłatny, KD – kategoria dostępności, Lz. – lecnictwo zamknięte, MCL – białaczka mastocytowa (*ang. mast cell leukemia*), OD – odpłatność, Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz. - wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania, SM-AHN – mastocytoza układowa z towarzyszącym nowotworem układu krwiotwórczego (*ang. systemic mastocytosis with associated hematologic neoplasm*); PrL – program lekowy

Bibliografia

1. Mastocytoza. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/chapter/B16.II.15.10>. (5.12.2022).
2. Mastocytoza | Znajomość objawów kluczowa dla wczesnej diagnostyki. Dostęp: <https://hematoonkologia.pl/informacje-dla-chorych/news/id/3769-mastocytoza-znajomosc-objawow-kluczowa-dla-wczesnej-diagnostyki> (5.12.2022).
3. Lange M, Flisiak I, Kapińska-Mrowiecka ML, Kaszuba A, Maj J, Rudnicka L, Sokołowska-Wojdyło M. (2018) Mastocytosis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny* 105(3):358–383.
4. Hus M, Szudy-Szczyrek A, Helbig G, Sacha T, Mital A, Katarzyna-Budziszewska B, Prochorec-Sobieszek M, Gałązka K. (2020) Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis — experts' statement. *Hematology in Clinical Practice* 11(2):61–72.
5. Helbig G, Sacha T, Mital A, Hus M, Budziszewska BK, Gałązka K, Szudy-Szczyrek A, Sobas M, Zawada M, Chromik K. (2019) Advanced systemic mastocytosis — experts' statement on diagnostic and therapeutic approach. *Hematology in Clinical Practice* 10(3):113–123.
6. AOTMiT. (2019) Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.55.2019 - Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Rydapt (midostauryna) w ramach programu lekowego: „Midostauryna w leczeniu agresywnej mastocytozy układowej, mastocytozy układowej z współistniejącym nowotworem układu krwiotwórczego oraz białaczki mastocytarnej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)”. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/223/AWA/223_AWA_OT.4331.55.2019_Rydapt_BIP.pdf (9.12.2022).
7. Lewandowski K. (2020) Mastocytoza. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2021 rok* 2:86–98.
8. Lim K-H, Tefferi A, Lasho TL, Finke Ch, Patnaik M, Butterfield JH, McClure RF, Li Ch-Y, Pardanani A. (2009) Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood* 113(23):5727–5736.
9. Sperr WR, Kundi M, Alvarez-Twose I, Anrooij B van, Elberink JNGO, Gorska A, Niedoszytko M, Gleixner KV, Hadzijusufovic E, Zanotti R, Bonadonna P, Bonifacio M, Perkins C, Illerhaus A, Elena Ch, i in. (2019) International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study. *The Lancet. Haematology* 6(12):e638.
10. EMA. (2022) Ayvakyt - CHMP assessment report on group of an extension of marketing authorisation and an extension of indication variation. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ayvakyt-h-c-005208-x-0004-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf (8.12.2022).
11. EMA. (2022) Ayvakyt - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information_pl.pdf (2.12.2022).
12. Gotlib J, Reiter A, Radia D, Deininger M, George T, Panse J, Vannucchi A, Platzbecker U, Alvarez-Twose I, Mital A, Hermine O, Dybedal I, Hexner EO, Span L, Mesa R, i in. (2023) P1023: AVAPRITINIB IN PATIENTS WITH ADVANCED SYSTEMIC MASTOCYTOSIS (ADVSM): EFFICACY AND SAFETY ANALYSES FROM THE PHASE 2 PATHFINDER STUDY WITH 2-YEAR FOLLOW-UP. *Hemasphere* 7(Suppl):e3184876.
13. NCCN. (2022) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Systemic Mastocytosis Version 2.2022 — October 18, 2022. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mastocytosis.pdf.
14. Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia. (2012) Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych – X Rewizja, Tom I, wydanie 2008. Dostęp: <https://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf> (5.12.2022).
15. Hus M, Szudy-Szczyrek A. (2021) Mastocytoza | Przewodnik dla Chorych. Dostęp: <https://hematoonkologia.pl/informacje-dla-chorych/news/id/4910-mastocytoza-przewodnik-dla-chorych> (2.12.2022).
16. Leru PM. (2022) Evaluation and Classification of Mast Cell Disorders: A Difficult to Manage Pathology in Clinical Practice. *Cureus* 14(2):.
17. Khoury JD, Solary E, Ablu O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, Bejar R, Berti E, Busque L, Chan JKC, Chen W, Chen X, Chng W-J, Choi JK, Colmenero I, i in. (2022) The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 36(7):1703–1719.
18. Schwaab J, Cabral do O Hartmann N, Naumann N, Jawhar M, Weiß C, Metzgeroth G, Schmid A, Lübke J, Reiter L, Fabarius A, Cross NCP, Sotlar K, Valent P, Kluin-Nelemans HC, Hofmann W-K, i in. (2020) Importance of Adequate Diagnostic Workup for Correct Diagnosis of Advanced Systemic Mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 8(9):3121-3127.e1.

19. Orphanet: Mastocytoza układowa. Dostęp: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=PL&data_id=887&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Mastocytoza-uk-aadowa&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Choroba/grupa%20chor%C3%B3b=Mastocytoza-uk-aadowa&title=Mastocytoza-uk-aadowa&search=Disease_Search_Simple (28.2.2023).
20. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Møller M, Bindslev-Jensen C, Fryzek JP, Broesby-Olsen S. (2014) Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol* 166(4):521–528.
21. Schmidt TJ, Sellin J, Molderings GJ, Conrad R, Mücke M. (2022) Health-related quality of life and health literacy in patients with systemic mastocytosis and mast cell activation syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 17(1):295.
22. Bertolín-Colilla M, Garin-Boronat O, Siebenhaar F, Maurer M, Pujol RM, Giménez-Arnau AM. (2020) Translation and Cultural Adaptation of the German Mastocytosis Quality of Life Questionnaire (MC-QoL) Into Spanish. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)* 111(3):243–248.
23. Siebenhaar F, von Tschirnhaus E, Hartmann K, Rabenhorst A, Staubach P, Peveling-Oberhag A, Wagner N, Martus P, Carter MC, Metcalfe DD, Church MK, Maurer M, Weller K. (2016) Development and validation of the mastocytosis quality of life questionnaire: MC-QoL. *Allergy* 71(6):869–877.
24. Jennings SV, Slee VM, Zack RM, Verstovsek S, George TI, Shi H, Lee P, Castells MC. (2018) Patient Perceptions in Mast Cell Disorders. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 38(3):505–525.
25. Mesa RA, Sullivan EM, Dubinski D, Carroll B, Slee VM, Jennings SV, Finnerty CC, Bohannon LS, Mathias SD, Lahue BJ, Castells MC. (2022) Patient-reported outcomes among patients with systemic mastocytosis in routine clinical practice: Results of the TouchStone SM Patient Survey. *Cancer* 128(20):3691–3699.
26. Mesa RA, Sullivan EM, Dubinski D, Carroll B, Slee VM, Jennings S, Finnerty C, Bohannon L, Mathias S, Castells M. Patient Reported Outcomes among systemic mastocytosis (SM) patients in routine clinical practice: results from the TouchStone Survey. Presentation nr 1638 presented at 62th American Society of Hematology Annual Meeting; December 5-8, 2020. Dostęp: <https://www.blueprintmedicines.com/wp-content/uploads/2020/12/Blueprint-Medicines-ASH-2020-SM-Patient-Reported-Outcomes-TouchStone-Survey-Presentation-1.pdf> (13.3.2023).
27. Sullivan EM, Cohen J, Norregaard Ch, Nguyen U, Sloan Ch, Petrilla A, Silverstein A, Murunga A, Schinkel J. (2021) Healthcare Resource Utilization and Costs of Advanced Systemic Mastocytosis Among Medicare Fee for Service Beneficiaries. *Blood* 138:4048.
28. Sotak ML, Marin M, Coombs J, Teitelbaum A. (2011) Burden of Illness of Aggressive Systemic Mastocytosis (ASM). *Blood* 118(21):4755.
29. Portal Statystyczny ZUS. Dostęp: <https://psz.zus.pl> (5.12.2022).
30. Li Z. (2021) New Insights into the Pathogenesis of Systemic Mastocytosis. *International Journal of Molecular Sciences* 22(9):4900.
31. Reiter A, George TI, Gotlib J. (2020) New developments in diagnosis, prognostication, and treatment of advanced systemic mastocytosis. *Blood* 135(16):1365–1376.
32. Mastocytosis - Risk Factors. Dostęp: <https://www.cancer.net/cancer-types/mastocytosis/risk-factors> (14.12.2022).
33. (2019) Systemic Mastocytosis - Ask Hematologist | Understand Hematology. Dostęp: <https://askhematologist.com/systemic-mastocytosis/> (6.12.2022).
34. Zasowska-Nowak A, Ciałkowska-Rysz A. (2020) Systemic mastocytosis – a complex problem of symptomatic treatment. *Medycyna Paliatywna/Palliative Medicine* 12(2):47–55.
35. Swerdlow SH, Campo E, Harriss NL, Jaffee ES, Pileri SA, Stein H, Arber DA, Hasserjian RP, Le Beau MM, Orazi A, Siebert R. Mastocytosis *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* Lyon 2017.
36. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka H-M, Wang SA, Bagg A, Barbui T, Branford S, Bueso-Ramos CE, Cortes JE, Dal Cin P, DiNardo CD, Dombret H, i in. (2022) International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 140(11):1200–1228.
37. Pardanani A. (2021) Systemic mastocytosis in adults: 2021 Update on diagnosis, risk stratification and management. *American Journal of Hematology* 96(4):508–525.
38. (2023) Portal Medycyna Praktyczna dla lekarzy. Dostęp: https://www.mp.pl/interna/table/016_8031.
39. Velloso EDRP, Padulla GA, de Cerqueira AMM, de Sousa AM, Sandes AF, Traina F, Seguro FS, Nogueira FL, Pereira GF, Boechat JL, Pagnano KBB, Marchi LL, Ensina LF, Giavina-Bianchi M, Aun MV, i in. (2022) Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis in Brazil: Recommendations of a multidisciplinary expert panel. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* 44(4):582–594.
40. EMA. (2012) IntronA interferon alfa-2b - Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/introna-epar-summary-public_pl.pdf (2.12.2022).
41. EMA. (2017) Rydapt midostauryna - Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/rydapt-epar-summary-public_pl.pdf (2.12.2022).

42. EMA. (2009) Litak - Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/litak-epar-summary-public_pl.pdf (2.12.2022).
43. EMA. (2013) Glivec imatynib - Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/glivec-epar-summary-public_pl.pdf (2.12.2022).
44. EMA. (2022) Ayvakyt (awaprytynib) - Przegląd wiedzy na temat leku Ayvakyt i uzasadnienie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/ayvakyt-epar-medicine-overview_pl.pdf (2.12.2022).
45. Piris-Villaespesa M, Alvarez-Twose I. (2020) Systemic Mastocytosis: Following the Tyrosine Kinase Inhibition Roadmap - PMC. *Frontiers in Pharmacology* 11(443):1–8.
46. Broesby-Olsen S, Dybedal I, Gülen T, Kristensen T, Møller M, Ackermann L, Sääf M, Karlsson M, Agertoft L, Brixen K, Hermann P, Stylianou E, Mortz Ch, Torfing T, Havelund T, i in. (2015) Multidisciplinary Management of Mastocytosis: Nordic Expert Group Consensus. *Acta dermato-venereologica* 96:.
47. EMA. (2017) Pytania i odpowiedzi - odmowa wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu Masipro (masytynib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-answers-refusal-marketing-authorisation-masipro-masitinib_pl.pdf (2.12.2022).
48. EMA. (2022) Rydapt - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rydapt-epar-product-information_pl.pdf (2.12.2022).
49. FDA approves avapritinib for advanced systemic mastocytosis. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-avapritinib-advanced-systemic-mastocytosis> (2.12.2022).
50. (2022) Summary of European Union decisions on marketing authorisations in respect of medicinal products from 1 March 2022 to 31 March 2022. Dostęp: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv%3AOJ.C_.2022.176.01.0001.01.ENG&toc=OJ%3AC%3A2022%3A176%3ATO C (2.12.2022).
51. Blueprint Medicines. (2023) FDA Approves AYVAKIT® (avapritinib) as the First and Only Treatment for Indolent Systemic Mastocytosis | Blueprint Medicines Corp. Dostęp: <https://ir.blueprintmedicines.com/news-releases/news-release-details/fda-approves-ayvakitr-avapritinib-first-and-only-treatment> (2.8.2023).
52. Gotlib J, Reiter A, DeAngelo DJ. (2022) Avapritinib for advanced systemic mastocytosis. *Blood* 140(15):1667–1673.
53. Bose P, Verstovsek S. (2021) Avapritinib for Systemic Mastocytosis. *Expert Review of Hematology* 14(8):687–696.
54. Al-Share B, Alloghbi A, Hallak M, Uddin MdH, Azmi A, Mohammad R, Kim S, Shields A, Philip P. (2021) Gastrointestinal stromal tumor: a review of current and emerging therapies. *Cancer and Metastasis Reviews* 40:.
55. European Commission. Rydapt - Union Register of medicinal products for human use. Dostęp: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1218.htm> (7.12.2022).
56. Schneeweiss-Gleixner M, Filik Y, Stefanzi G, Berger D, Sadovnik I, Bauer K, Smiljkovic D, Eisenwort G, Witzeneder N, Greiner G, Hoermann G, Schiefer A, Schwaab J, Jawhar M, Reiter A, i in. (2022) CDK4/CDK6 Inhibitors Synergize with Midostaurin, Avapritinib, and Nintedanib in Inducing Growth Inhibition in KIT D816V+ Neoplastic Mast Cells. *Cancers* 14(13):3070.
57. Evans EK, Gardino AK, Kim JL, Hodous BL, Shutes A, Davis A, Zhu XJ, Schmidt-Kittler O, Wilson D, Wilson K, DiPietro L, Zhang Y, Brooijmans N, LaBranche TP, Wozniak A, i in. (2017) A precision therapy against cancers driven by KIT/PDGFR mutations. *Science Translational Medicine* 9(414):eaao1690.
58. Apsel Winger B, Cortopassi WA, Garrido Ruiz D, Ding L, Jang K, Leyte-Vidal A, Zhang N, Esteve-Puig R, Jacobson MP, Shah NP. (2019) ATP-Competitive Inhibitors Midostaurin and Avapritinib Have Distinct Resistance Profiles in Exon 17-Mutant KIT. *Cancer Research* 79(16):4283–4292.
59. 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, i in. (2021) Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial | Nature Medicine. *Nature Medicine* 27:2192–2199.
60. DeAngelo DJ, Radia DH, George TI, Robinson WA, Quiery AT, Drummond MW, Bose P, Hexner EO, Winton EF, Horny H-P, Tugnait M, Schmidt-Kittler O, Evans EK, Lin H-M, Mar BG, i in. (2021) Safety and efficacy of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: the phase 1 EXPLORER trial. *Nature Medicine* 27(12):2183–2191.
61. Shomali W, Gotlib J. (2021) Response Criteria in Advanced Systemic Mastocytosis: Evolution in the Era of KIT Inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences* 22(6):2983.
62. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Dostęp: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
63. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP. Dostęp: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50 (14.3.2023).

64. MedDRA. Dostęp: <https://www.meddra.org/> (14.3.2023).
65. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. (2017) Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood* 129(11):1420–1427.
66. NICE. (2021) Midostaurin for treating advanced systemic mastocytosis | Guidance | NICE. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta728/chapter/1-Recommendations> (1.12.2022).
67. (2024) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Systemic Mastocytosis. Version 3.2024 — April 24, 2024. NCCN Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mastocytosis.pdf.
68. Giebel S. (2020) Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2021 rok* 2:527–541.
69. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 roku. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/c4b9e37f-6ebf-42df-a3de-2fd49d3dad93> (24.3.2023).
70. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 28 listopada 2022 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2022/121/akt.pdf (9.12.2022).
71. (2024) Zarządzenie Nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43217/Zarzadzenie-37_2024_DSOZ.
72. HAS. Décision n°2022.0278/DC/SEM du 21 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité AYVAKYT. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/ayvakyt_ap96_decision_et_avis_ct.pdf (9.12.2022).
73. HAS. (2022) Avis sur les médicaments - Avapritinib (avapritinib). Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19825_AYVAKYT_PIC_EI_Mastocytose_AvisDef_CT19825.pdf (9.12.2022).
74. IQWiG. Dossierbewertung - Avapritinib (fortgeschrittene systemische Mastozytose) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Dostęp: https://www.iqwig.de/download/g22-10_avapritinib_bewertung-35a-abs1-satz11-sgb-v_v1-0.pdf (9.12.2022).
75. IQWiG. Avapritinib (fortgeschrittene systemische Mastozytose) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Dostęp: <https://www.iqwig.de/projekte/g22-10.html> (19.12.2022).
76. NICE. (2023) Project information - Avapritinib for treating advanced systemic mastocytosis ID3770. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11382> (2.8.2023).
77. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (9.10.2023).
78. NFZ. Załącznik do uchwały Nr 8/2023/IV Rady NFZ z dnia 15 marca 2023 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz> (20.3.2023).
79. URPL. Biodribin - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:iLljs-2_q9kJ:https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/7500/characteristic&cd=12&hl=pl&ct=clnk&gl=pl&client=firefox-b-d (13.7.2023).
80. URPL. Mavenclad - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170822138481/anx_138481_pl.pdf (14.7.2023).
81. Charakterystyka Produktu Leczniczego HYDROXYUREA medac. Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2011-09-26_m-1-3-1-spc-clear-polish_08092011.pdf.
82. Charakterystyka Produktu Leczniczego HYDROXYCARBAMID TEVA. Dostęp: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/24134/characteristic&ved=2ahUKEwiQI_us8oqHAXjXvEDHUhaB4wQFnoECBQQAQ&usq=AOvVaw2nEB3gZSS2qzuO5TqYY9Nv.
83. Charakterystyka Produktu Leczniczego Pegasys. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2006/2006112216788/anx_16788_pl.pdf.

Spis tabel, rysunków i wykresów

TABELE

Tabela 1.	Chorobowość i zachorowalność na AdvSM – dane europejskie	10
Tabela 2.	Chorobowość i zachorowalność na AdvSM w 2019 roku oszacowana przez eksperta klinicznego w ramach analizy weryfikacyjnej dla produktu Rydapt [6].....	11
Tabela 3.	Liczba pacjentów rozpoznaniem odpowiadającym AdvSM (ICD 10: C94.3, C96.2 i D47.9 AOTMiT, NFZ) [6].....	11
Tabela 4.	Świadczenia ZUS wydane w latach 2019–2021 z powodu AdvSM (łącznie dla kodów ICD-10: C94, C96 oraz D47) [29]	17
Tabela 5.	Skala ECOG (inaczej nazywana WHO-Zubroda) do oceny stanu sprawności pacjenta chorego na nowotwór [38].....	22
Tabela 6.	Przeżycie całkowite u pacjentów z poszczególnymi podtypami klinicznymi AdvSM.....	23
Tabela 7.	Rodzaje terapii stosowanych w leczeniu AdvSM [39–44].....	24
Tabela 8.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dla AdvSM	30
Tabela 9.	Schematy terapeutyczne zalecane do zastosowania u pacjentów z AdvSM [3, 4, 7, 39, 46, 65–67]	31
Tabela 10.	Kryteria kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego B.115 „Leczenie ASM, SM-AHN lub MCL (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)” [69].....	33
Tabela 11.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu AdvSM (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9) [69, 70]	34
Tabela 12.	Rekomendacje finansowe dotyczące finansowania awaprytynibu w AdvSM	36
Tabela 13.	Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego [77, 78]	37
Tabela 17.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Ayvakyt [11]	45
Tabela 18.	Status refundacyjny i kategoria dostępności dla leków wskazanych przez ekspertów klinicznych jako stosowane we wskazaniu AdvSM (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9) [69, 70]	45
Tabela 21.	Kryteria poprawy klinicznej dla poszczególnych objawów typu C u pacjentów z AdvSM według mIWG-MRT-ECNM [59]	52
Tabela 22.	Ocena odpowiedzi na leczenie w AdvSM według mIWG-MRT-ECNM [59].....	53
Tabela 21.	Zestawienie szczegółowych zaleceń wytycznych praktyki klinicznej dla AdvSM.....	54
Tabela 19.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z AdvSM leczonych produktem leczniczym Rydapt® [48].....	59
Tabela 20.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Biodribin [79].....	61
Tabela 20.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym HYDROXYUREA medac [81]	63
Tabela 20.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym HYDROXYUREA medac [81]	66

RYSUNKI

Rysunek 1.	Niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów z populacji docelowej analiz HTA.....	8
------------	--	---

Rysunek 2. Klasyfikacja głównych postaci klinicznych mastocytozy (opracowanie własne na podstawie [4, 5, 13, 16, 17]).....	10
Rysunek 3. Mechanizm etiopatogenezy mastocytozy układowej (opracowanie własne na podstawie [33]).....	19
Rysunek 4. Czynniki ryzyka w mastocytozie układowej [4, 7, 15].....	19
Rysunek 5. Kryteria rozpoznania mastocytozy układowej według wytycznych WHO z 2017 i 2022 roku (opracowanie własne na podstawie [5, 17, 34–36]).....	20
Rysunek 6. Charakterystyka objawów B i C w mastocytozie układowej według wytycznych WHO z 2017 i 2022 roku (opracowanie własne na podstawie [7, 15, 17, 35]).....	21
Rysunek 7. Uproszczony algorytm diagnostyczny w mastocytozie układowej (opracowanie własne na podstawie [7, 17, 35, 37]).....	22
Rysunek 8. Wybrane objawy AdvSM (opracowanie własne na podstawie [5, 7, 15, 34]).....	23
Rysunek 9. Terapie ukierunkowane molekularnie w AdvSM – wskazania rejestracyjne EMA [11, 48].....	25
Rysunek 10. Uproszczony mechanizm działania awaprytynibu w leczeniu AdvSM (opracowanie własne) na podstawie [54].....	26
Rysunek 11. Podsumowanie zaleceń dotyczących postępowania terapeutycznego u wcześniej leczonych pacjentów z AdvSM [3, 4, 7, 39, 46, 65–67].....	32

WYKRESY

Wykres 1. Ocena stanu funkcjonalnego związanego z jakością życia przeprowadzona na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ C30 [21].....	13
Wykres 2. Ocena nasilenia objawów na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ C30 [21].....	13
Wykres 3. Częstość występowania różnych objawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u osób z AdvSM [24].....	14
Wykres 4. Średnia* ocena jakości życia zależnej od stanu zdrowia na podstawie kwestionariusza SF-12 w różnych jednostkach chorobowych [25].....	15
Wykres 5. Średnia* ocena jakości życia zależnej od stanu zdrowia na podstawie kwestionariusza SF-12 u pacjentów z mastocytozą układową, rakiem jelita grubego i rakiem płuc, względem normy dla osób zdrowych.....	15
Wykres 6. Średnia* ocena funkcjonowania fizycznego i emocjonalnego u pacjentów z mastocytozą układową względem normy dla osób zdrowych** na podstawie kwestionariusza SF-12.....	16
Wykres 7. Wpływ mastocytozy układowej na zdolność do wykonywania pracy [25].....	17
Wykres 8. Przeżycie całkowite w poszczególnych podtypach klinicznych mastocytozy.....	24
Wykres 9. Aktywność biochemiczna awaprytynibu i midostauryny wobec produktów mutacji D816V genu KIT.....	27

Aneks A. Ocena terapii

Tabela 19.
Kryteria poprawy klinicznej dla poszczególnych objawów typu C u pacjentów z AdvSM według mIWG-MRT-ECNM [59]

Objaw typu C	Kryteria kwalifikacji do oceny
Niehematologiczne	
Wodobrzusze lub wysięk opłucnowy	<p>Wodobrzusze lub wysięk opłucnowy wymagające interwencji medycznej tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie diuretyków (stopień 2), lub • wykonanie ≥ 2 paracentezy lub torakocentezy w odstępie ≥ 28 dni w okresie 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia (stopień 3) i wykonanie jednej z procedur w ciągu 6 tygodni przed rozpoczęciem terapii.
Nieprawidłowości funkcji wątroby	<p>Nieprawidłowości ≥ 2. stopnia w parametrach bilirubiny całkowitej ($>1,5 \times \text{GGN}$), AspAT ($>3 \times \text{GGN}$), AIAT ($>3 \times \text{GGN}$) lub ALP ($>2,5 \times \text{GGN}$) z jednoczesną diagnozą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wodobrzusza i/lub • istotnego klinicznie nadciśnienia wrotnego i/lub • potwierdzonego biopsją naciekania wątroby przez komórki tuczne lub • inną nieprawidłowością w czynności wątroby bez określonej przyczyny.
Hipoalbuminemia	Hipoalbuminemia ≥ 2 . stopnia ($<3,0$ g/dl)
Splenomegalia	Powiększenie śledziony zdiagnozowane w badaniu palpacyjnym w odległości >5 cm od lewego łuku żebrowego.
Hematologiczne	
ANC	Nieprawidłowość ANC ≥ 3 . stopnia ($<1,0 \times 10^9/l$)
Niedokrwistość niewymagająca transfuzji	Niedokrwistość ≥ 2 . stopnia (hemoglobina <10 g/dl)
Niedokrwistość wymagająca transfuzji	<ul style="list-style-type: none"> • Transfuzja ≥ 6 jednostek koncentratu krwinek czerwonych w okresie 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia oraz • ostatnia transfuzja w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia oraz • transfuzja zlecona z powodu poziomu hemoglobiny $\leq 8,5$ g/dl oraz • transfuzja nie jest zlecona z powodu krwawienia, hemolizy lub z przyczyn związanych z leczeniem.
Małopłytkowość niewymagająca transfuzji	Trombocytopenia ≥ 2 . stopnia ($<75 \times 10^9/l$)
Małopłytkowość wymagająca transfuzji	<ul style="list-style-type: none"> • Transfuzja ≥ 6 jednostek koncentratu płytek krwi w okresie 12 tygodni przed rozpoczęciem terapii oraz • transfuzja ≥ 2 jednostek w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia oraz • transfuzja zalecona z powodu liczby płytek krwi $<20 \times 10^9/l$.

AIAT – aminotransferaza alaninowa, ALP – fosfataza alkaliczna (ang. *alkaline phosphatase*), ANC – bezwzględna liczba neutrofilii (ang. *absolute neutrophil count*), AspAT – aminotransferaza asparaginianowa, GGN – górna granica normy.

Tabela 20.
Ocena odpowiedzi na leczenie w AdvSM według mIWG-MRT-ECNM [59]

Rodzaj odpowiedzi	Kryteria
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	<p>Wymagane spełnienie wszystkich poniższych kryteriów, a czas trwania odpowiedzi musi wynosić ≥ 12 tygodni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak obecności zwartych nowotworowych agregatów komórek tucznych w szpiku kostnym lub innych narządach (z wyłączeniem skóry); • Stężenie tryptazy w surowicy < 20 ng/ml; • Miara prawidłowej morfologii krwi zdefiniowana jako: <ul style="list-style-type: none"> ◦ ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ (brak nowotworowych komórek tucznych i blasty $< 1\%$) oraz ◦ liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ oraz ◦ poziom hemoglobiny ≥ 11 g/dl; <p>Całkowite ustąpienie wyczuwalnego palpacyjnie powiększenia wątroby i śledziony oraz wszystkich potwierdzonych biopsją lub domniemanych uszkodzeń narządów związanych z chorobą (objawy typu C).</p>
Całkowita odpowiedź na leczenie z częściową regeneracją hematologiczną (CRh)	<p>Wymagane spełnienie wszystkich kryteriów CR, a czas trwania odpowiedzi musi wynosić ≥ 12 tygodni; jednakże u pacjenta może występować resztkowa cytopenia. Następująca minimalna regeneracja hematologiczna jest wymagana:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ANC $> 0,5 \times 10^9/l$ (brak nowotworowych komórek tucznych i blasty $< 1\%$) oraz • Liczba płytek krwi $> 50 \times 10^9/l$ oraz <p>Poziom hemoglobiny $> 8,0$ g/dl.</p>
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	<p>Wymagane spełnienie wszystkich poniższych kryteriów, a czas trwania odpowiedzi musi wynosić ≥ 12 tygodni, pacjenci nie kwalifikujący się do grupy z CR/CRh lub PD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie o $\geq 50\%$ liczby nowotworowych komórek tucznych w szpiku kostnym i/lub innym narządzie (z wyłączeniem skóry), którego uszkodzenie zostało potwierdzone biopsją jako związane z chorobą; • Zmniejszenie stężenia tryptazy w surowicy o $\geq 50\%$; <p>Ustąpienie uszkodzeń związanych z chorobą w ≥ 1 narządzie (objawy typu C).</p>
Poprawa kliniczna (Clm)	<ul style="list-style-type: none"> • Czas trwania odpowiedzi musi wynosić ≥ 12 tygodni • Wymagane spełnienie ≥ 1 kryterium odpowiedzi niehematologicznej i/lub hematologicznej (Tabela 19), pacjenci nie kwalifikujący się do grupy z CR/CRh, PR lub PD.
Stabilizacja choroby (SDi)	Pacjenci nie kwalifikujący się do grupy z CR/CRh, PR, Clm lub PD
Progresja choroby (PD)	<p>Wymagane spełnienie ≥ 1 z poniższych kryteriów, a czas trwania odpowiedzi musi wynosić ≥ 4 tygodnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 $\geq 0,5$ /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.

ANC – bezwzględna liczba neutrofilii (ang. *absolute neutrophil count*)

Aneks B. Szczegółowy opis wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 21.
Zestawienie szczegółowych zaleceń wytycznych praktyki klinicznej dla AdvSM

Zalecenia	ASM		MCL		SM-AHN
	o powolnej progresji	o szybkiej progresji	przewlekła	ostra	
PTD 2018	<p>Podstawę leczenia AdvSM stanowi terapia cytoredukcyjna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kladrybina – głównie, szczególnie przy koniecznej szybkiej redukcji objawów • Interferon α <p>Dodatkowo w leczeniu AdvSM o ciężkim przebiegu klinicznym stosowane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allo-HSCT • Polichemioterapia • Imatynib – brak mutacji D816V genu KIT, w przypadku mutacji poza eksonem 17 genu KIT i mutacji FIP1L1/PDGFRα, rzadko stosowany • Midostauryna – możliwe stosowanie przy obecności różnych mutacji genu KIT, w tym najczęstszej z nich, tj. D816V 				
PTOK 2020			x	x	Leczenie powinno być ukierunkowane na towarzyszący nowotwór hematologiczny
	x	x	x	x	Należy ustalić oddzielne plany terapii mastocytozy i towarzyszącego nowotworu hematologicznego oraz ocenić która jednostka chorobowa wymaga pilniejszej interwencji
Hus 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Allo-HSCT – jedyna możliwość wyleczenia mastocytozy, korzystniejsze przy przeprowadzonym kondycjonowaniu mieloablacyjnym • Kladrybina • Midostauryna • Interferon α • Imatynib – brak mutacji D816V genu c-KIT • Masytynib - możliwe stosowanie bez obecnej mutacji D816V genu c-KIT • Polichemioterapia stosowana w leczeniu ostrej białaczki szpikowej wysokiego ryzyka, tj: <ul style="list-style-type: none"> o FLAG + midostauryna lub gemtuzumab ozogamycyny – stosowanie gemtuzumabu ozogamycyny jest szczególnie wskazane przy braku mutacji D816V genu c-KIT i obecnej ekspresji CD33 o CLAG + midostauryna lub gemtuzumab ozogamycyny – stosowanie gemtuzumabu ozogamycyny jest szczególnie wskazane przy braku mutacji D816V genu c-KIT i obecnej ekspresji CD33 • Hydroksymocznik 				

Zalecenia	ASM		MCL		SM-AHN
	o powolnej progresji	o szybkiej progresji	przewlekła	ostra	
WHO 2016	<p>I linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interferon α • Kladrybina <p>II linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Midostauryna \pm allo-HSCT 	<p>I linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kladrybina • Polichemioterapia • Allo-HSCT <p>II linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Midostauryna + polichemioterapia + allo-HSCT 	<p>I linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kladrybina • Chemioterapia • Polichemioterapia <p>II linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Midostauryna • Chemioterapia + midostauryna \pm allo-HSCT 	<p>I linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polichemioterapia + allo-HSCT <p>II linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polichemioterapia + midostauryna + allo-HSCT 	<p>I linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia towarzyszącego nowotworu hematologicznego \pm allo-HSCT <p>II linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia towarzyszącego nowotworu hematologicznego + midostauryna + allo-HSCT
NEG 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Interferon α • Kladrybina • Midostauryna - przy niepowodzeniu w terapii interferonem α lub kladrybiną • Imatynib – brak mutacji D816V genu KIT • Nilotynib – mały efekt kliniczny • Dazatynib – mały efekt kliniczny 	<p>Pacjenci młodszy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polichemioterapia stosowana w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (FLAG) + allo-HSCT 	<ul style="list-style-type: none"> • Kladrybina • Midostauryna 	<ul style="list-style-type: none"> • Kladrybina – ograniczony efekt kliniczny • Midostauryna – ograniczony efekt kliniczny <p>Pacjenci młodszy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polichemioterapia stosowana w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (FLAG) + allo-HSCT 	<p>Leczenie powinno być ukierunkowane na mastocytzę i towarzyszący nowotwór hematologiczny</p>
NICE 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Midostauryna <p>Brak leczenia standardowego w AdvSM, obecne terapie obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interferon α • Pegylowany interferon α • Kladrybina • Imatynib • Terapie stosowane w leczeniu ostrej białaczki szpikowej 				
NCCN 2024	<p>Inne schematy rekomendowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pegylowany interferon α \pm prednizon <p>Przydatne w szczególnych przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Imatynib - brak mutacji D816V genu KIT lub nieznany stan mutacji KIT 		x	x	<p>Inne schematy rekomendowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pegylowany interferon α \pm prednizon <p>Zastosowanie ma również leczenie ukierunkowane na towarzyszący nowotwór hematologiczny</p>
	<p>Schematy preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Udział w badaniach klinicznych • Awaprytynib – liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/L$ • Midostauryna <p>Inne schematy rekomendowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kladrybina <p>W przypadku pozytywnej odpowiedzi na leczenie należy rozważyć allo-HSCT</p>				

Zalecenia	ASM		MCL		SM-AHN
	o powolnej progresji	o szybkiej progresji	przewlekła	ostra	
	x		x	x	Należy ustalić która jednostka chorobowa (mastocytoza czy towarzyszący nowotwór hematologiczny) wymaga pilniejszej interwencji i wdrożyć odpowiednie leczenie
Velosso 2022	<ul style="list-style-type: none"> • Imatynib – brak mutacji D816V genu KIT lub przy obecnej mutacji KIT wrażliwej na imatynib • Kładrybina • Interferon α • Midostauryna • Awaprytynib – wymieniony jako nowa substancja • Allo-HSCT – rozważenie u pacjentów z przewidywanym przeżyciem poniżej 5 lat Kobiety ciężarne z AdvSM: <ul style="list-style-type: none"> • Interferon α 				

AdvSM – zaawansowana mastocytoza układowa (*ang. advanced systemic mastocytosis*), Allo-HSCT – allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (*ang. allogenic hematopoietic stem cell transplantation*), ASM – agresywna mastocytoza układowa (*ang. aggressive systemic mastocytosis*), CLAG – cytarabina + kładrybina + GM-CSF, FLAG – fludarabina + cytarabina + GM-CSF, GM-CSF - czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (*ang. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) MCL – białaczka mastocytowa (*ang. mast cell leukemia*), SM-AHN – mastocytoza układowa z towarzyszącym nowotworem układu krwiotwórczego (*ang. systemic mastocytosis with associated hematologic neoplasm*)

Aneks C. Charakterystyki Produktów Lecznicych

C.1. Midostauryna

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej (kod ATC: L01XE) [48].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Midostauryna (produkt leczniczy Rydapt®) hamuje liczne receptory o aktywności kinaz tyrozynowych, w tym FLT3 i kinazę KIT. Midostauryna hamuje szlak sygnałowy receptora FLT3 i indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego oraz apoptozę w komórkach białaczkowych z ekspresją zmutowanych receptorów FLT3 ITD lub TKD lub z nadmierną ekspresją receptorów typu dzikiego FLT3. Dane in vitro wskazują, że midostauryna hamuje receptory KIT z mutacją D816V przy ekspozycji uzyskanej u pacjentów (średnia uzyskana ekspozycja jest większa niż IC50). Dodatkowo wykazano, że receptory KIT typu dzikiego są w dużo mniejszym stopniu hamowane w tych stężeniach (średnia uzyskana ekspozycja mniejsza niż IC50). Midostauryna zakłóca przekazywanie sygnałów hamując receptor KIT z mutacją D816V, blokuje namnażanie się i przeżycie mastocytów oraz uwalnianie histaminy [48].

Ponadto, midostauryna hamuje kilka innych receptorów o aktywności kinaz tyrozynowych, takich jak PDGFR (receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu) lub VEGFR2 (receptor naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu 2), a także członków rodziny PKC (kinazy białkowej C) należących do kinaz serynowo-treoninowych. Midostauryna wiąże się z domeną katalityczną tych kinaz i hamuje sygnały mitogenne odpowiednich czynników wzrostu w komórkach, powodując zatrzymanie wzrostu [48].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, miękka (kapsułka) [48].

Bładopomarańczowa, podłużna kapsułka z czerwonym nadrukiem „PKC NVR”. Wymiary kapsułki wynoszą w przybliżeniu 25,4 x 9,2 mm [48].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Rydapt® jest wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z ASM, SM-AHN lub MCL [48].

Ponadto midostauryna jest wskazana w skojarzeniu ze standardową chemioterapią indukcyjną daunorubicyną i cytarabiną oraz konsolidacyjną dużymi dawkami cytarabiny, oraz u pacjentów z całkowitą odpowiedzią, a następnie jako monoterapia podtrzymująca produktem leczniczym Rydapt® u dorosłych pacjentów z noworozpoznaną ostrą białaczką szpikową z mutacją genu FLT3 [48].

PRZECIWWSKAZANIA

Midostauryna przeciwwskazana jest w przypadku:

- nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego (makrogloglicerolu hydroksystearynian, makrogol, etanol bezwodny, mono- dwutrójglicerydy z oleju kukurydzianego, alfa-tokoferol (all-rac), żelatyna, gliceryna, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172), woda oczyszczona, karmina (E120), hypromeloza 2910, glikol propylenowy)n
- jednoczesnego podawania silnych induktorów CYP3A4, np. ryfampicyny, ziela dziurawca (*Hypericum perforatum*), karbamazepiny, enzalutamidu, fenytoiny [48].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Produkt leczniczy Rydapt® należy przyjmować doustnie dwa razy na dobę w odstępach około 12-godzinnych. Kapsułki należy przyjmować z pokarmem. Leki zapobiegające wymiotom należy podawać zgodnie z lokalnie obowiązującą praktyką medyczną, w zależności od tolerancji pacjenta [48].

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Rydapt® w ASM, SM-AHN i MCL wynosi 100 mg doustnie dwa razy na dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych [48].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Rydapt® przedstawiono poniżej (Tabela 22) [48].

Tabela 22.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z AdvSM leczonych produktem leczniczym Rydapt® [48]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Zakażenie układu moczowego, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból głowy, zawroty głowy, duszność, kaszel, wysięk opłucnowy, krwawienie z nosa, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie, obrzęk obwodowy, uczucie zmęczenia, gorączka, osłabienie, hiperglikemia (nie na czczo), zmniejszenie bezwzględnej liczby limfocytów, zmniejszenie ANCa, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie aktywności: lipazy, AspATa, AlATa, amylazy, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	Zapalenie płuc, posocznica, zapalenie oskrzeli, opryszczka jamy ustnej, zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie zatok, róża, półpasiec, gorączka neutropeniczna, nadwrażliwość, zaburzenia uwagi, drżenie, układowe zawroty głowy, hipotensja, krwaki, ból części ustnej gardła, niestrawność, krwotok żołądkowo-jelitowy, dreszcze, obrzęk, zwiększenie masy ciała, słuczenia, upadki

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Rydapt® we wskazaniu AdvSM otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 18 września 2017 roku [48].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2023 roku, produkt leczniczy Rydapt® jest obecnie refundowany w Polsce [69].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Jedynym dostępnym preparatem midostauryny w Polsce jest Rydapt®, którego podmiotem odpowiedzialnym jest Novartis Europharm Limited (wytwórca Novartis Pharma GmbH) [48].

C.2. Kladrybina

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, cytostatyki, antymetabolity, analogi puryny (kod ATC: L01BB04) [79].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Kladrybina (produkt leczniczy Biodribin®) działa cytotoksycznie na limfocyty. Jest antagonistą deoksyadenozyny. Nie ulega deaminacji pod wpływem znajdującego się w limfocytach enzymu deaminazy adenozynowej i gromadzi się w nich w postaci fosforanu kladrybiny [79].

Kladrybina działa wybiórczo cytotoksycznie na prawidłowe i nowotworowe komórki limfocytów i monocytów, w których jest dużo kinazy deoksytydynowej w stosunku do deoksynukleotydyazy. działa również na limfocyty dzielące się. Z tego powodu produkt leczniczy jest skuteczny w leczeniu

niektórych przewlekłych chorób rozrostowych układu limfatycznego, w których ilość dzielących się komórek stanowi niewielką część nowotworu [79].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Produkt leczniczy Biodribin® występuje w postaci przezroczystego, bezbarwnego roztworu do infuzji [79].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Biodribin® wskazany jest w:

- białaczce włochatokomórkowej w każdym stadium choroby,
- przewlekłej białaczce limfatycznej i chłoniakach nieziarnicznych o małym stopniu złośliwości w przypadkach pierwotnie lub wtórnie opornych na leczenie innymi cytostatykami [79].

PRZECIWWSKAZANIA

Produkt leczniczy Biodribin® przeciwwskazany jest w przypadku:

- nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (sodu chlorek, disodu fosforan dwuwodny, kwas fosforowy, woda do wstrzykiwań),
- ciąży i laktacji [79].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie produktu leczniczego Biodribin®:

- w białaczce włochatokomórkowej zaleca się dawkę 0,09 mg/kg (3,6 mg/m²) na dobę w 24-godzinnym ciągłym wlewie przez 7 dni,
- w przewlekłej białaczce limfatycznej i chłoniakach nieziarnicznych o małym stopniu złośliwości zaleca się dawkę 0,12 mg/kg (4,8 mg/m²) na dobę w 2-godzinnym wlewie przez 5 kolejnych dni, w kolejnych cyklach co 28 dni, maksymalnie 6 kursów. Jeśli po dwóch kursach nie ma żadnej poprawy, leczenie należy przerwać. W przypadku zmniejszenia liczby limfocytów o $\geq 50\%$ należy zastosować następne 2 kursy, ponownie ocenić efekt leczenia oraz podjąć decyzję o zastosowaniu następnych 2 kursów [79].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Biodribin® przedstawiono poniżej (Tabela 23) [79].

Tabela 23.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Biodribin [79]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Białaczka włochatokomórkowa	
neutropenia, ciężka niedokrwistość i małopłytkowość; limfopenia CD4, długotrwała pancytopenia (nie wiadomo, czy zmniejszenie liczby komórek szpiku jest, spowodowane zwłóknieniem szpiku czy toksycznością kładrybiny), nudności, wysypka, gorączka, zmniejszenie apetytu, uczucie zmęczenia,	przyspieszona czynność serca, szmery w sercu, plamica, wybroczyny, ból głowy, zawroty głowy, bezsenność, niepokój, nieprawidłowe szmery oddechowe, kaszel, duszność, wymioty, zaparcia, biegunki, bóle brzucha, wzdęcia, bóle mięśniowe, bóle stawów, świąd, ból, rumień, zakażenia oportunistyczne - zakażenia bakteryjne, wirusowe, grzybicze; ciężkie infekcje (posocznica, zapalenie płuc), obrzęki, dreszcze, osłabienie, obfite pocenie, złe samopoczucie, bóle tułowia; odczyny w miejscu wstrzyknięcia: zaczerwienienie, obrzęk, ból, zakrzepica i zapalenie żyły związane raczej z infuzją i (lub) wymianą cewnika, a nie z samym produktem leczniczym
Przewlekła białaczka limfatyczna	
neutropenia, ciężka niedokrwistość i małopłytkowość (zwłaszcza w 2. kursie leczenia); plamica, ból głowy, kaszel, miejscowe reakcje skórne w miejscu iniekcji, gorączka, uczucie zmęczenia, obrzęki	zaburzenia krzepnięcia, nieprawidłowe szmery oddechowe, biegunka, nudności, zapalenie tkanki łącznej, bolesność skóry, zapalenie płuc, zakażenia bakteryjne np. skóry, wirusowe zakażenia skóry, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia lub zapalenia jelit, kandydoza jamy ustnej, zakażenia układu moczowego, zapalenie żyły, obfite pocenie
Chłoniaki nieziarnicze	
neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, zakażenia bakteryjne	rumień, pokrzywka, zakażenia wirusowe, grzybicze, gorączka

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Biodribin® otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu 9 maja 1997 roku [79].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2023 roku, produkt leczniczy Biodribin® jest obecnie refundowany w Polsce [69].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępными preparatami kładrybiny w Polsce są Biodribin®, którego podmiotem odpowiedzialnym jest Sieć Badawcza Łukasiewicz – Instytut Chemii Przemysłowej imienia Profesora Ignacego Mościckiego [79] oraz Mavenclad® (wskazanie: u dorosłych w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności), którego podmiotem odpowiedzialnym jest Merck Serono Europe Limited [80].

C.3. Hydroksymocznik

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki. Kod ATC: L 01X X05 [81].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Dokładny mechanizm działania hydroksymocznika nie jest znany. Najważniejszym skutkiem działania hydroksymocznika wydaje się blokowanie kompleksu reduktazy rybonukleotydowej, co prowadzi do zahamowania syntezy DNA. Odporność komórkowa jest zazwyczaj powodowana przez zwiększenie stężenia reduktazy rybonukleotydowej w wyniku amplifikacji genu [81].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

HYDROXYUREA medac, 500 mg, kapsułki twarde [81].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (CML) w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji. Leczenie samoistnej nadpłytkowości lub czerwienicy prawdziwej z dużym ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych [81].

Przewlekłe zespoły mieloproliferacyjne takie, jak:

- przewlekła białaczka szpikowa (CML),
- czerwienica prawdziwa z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych,
- nadpłytkowość samoistna (trombocytemia),
- zwłóknienie szpiku (osteomielifibroza).

Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa: W zapobieganiu nawrotom kryz bólowych w przebiegu zamknięcia naczyń, w tym ostrego zespołu płucnego, u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat o masie ciała ≥ 33 kg z objawową niedokrwistością sierpowatokrwinkową [82].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Przeciwwskazaniem do stosowania produktu HYDROXYUREA medac jest znaczne zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia ($< 2,5 \times 10^9$ krwinek białych/l), małopłytkowość ($< 100 \times 10^9$ płytek krwi/l) lub ciężka niedokrwistość [81].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Leczenie powinno być prowadzone przez lekarza z doświadczeniem w dziedzinie onkologii lub hematologii. Dawkowanie odnosi się do rzeczywistej lub należnej masy ciała pacjenta, wybierając tę, która jest mniejsza. W leczeniu CML hydroksymocznik jest zwykle podawany w dawce początkowej 40 mg/kg masy ciała (mc.) na dobę w zależności od liczby białych krwinek. Dawkę zmniejsza się o 50% (20 mg/kg mc.), gdy liczba krwinek białych jest mniejsza niż $20 \times 10^9/l$. Dawkę dobiera się indywidualnie, tak aby liczba białych krwinek utrzymywała się w zakresie $5-10 \times 10^9/l$. Dawkę

hydroksymocznika należy zmniejszyć, jeśli liczba białych krwinek jest mniejsza niż $5 \times 10^9/l$ i zwiększyć, jeśli liczba białych krwinek jest większa niż $10 \times 10^9/l$. Jeśli liczba krwinek białych jest mniejsza niż $2,5 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi jest mniejsza niż $100 \times 10^9/l$, leczenie należy przerwać, aż do uzyskania wzrostu tych wartości do wartości bliskich prawidłowym. Wystarczający czas do uzyskania przeciwnowotworowego działania produktu wynosi 6 tygodni. Leczenie należy przerwać na czas nieokreślony, jeśli obserwuje się znamieny rozwój choroby. Jeśli pacjent reaguje istotnie pozytywnie na leczenie, leczenie może być kontynuowane przez czas nieokreślony. Leczenie samoistnej nadpłytkowości rozpoczyna się zwykle od dawki 15 mg/kg mc. na dobę i modyfikuje tak, aby utrzymać liczbę płytek krwi poniżej $600 \times 10^9/l$, a liczbę białych krwinek powyżej $4 \times 10^9/l$. Leczenie czerwonicy prawdziwej rozpoczyna się od dawki 15-20 mg/kg mc. na dobę. Dawkę hydroksymocznika należy dostosować indywidualnie, tak aby wartości hematokrytu utrzymywały się poniżej 45%, a liczba płytek krwi była mniejsza niż $400 \times 10^9/l$. U większości pacjentów można to osiągnąć, podając stale hydroksymocznik w przeciętnej dawce 500 do 1000 mg na dobę. Jeśli wartości hematokrytu i liczba płytek krwi mogą być zadowalająco kontrolowane, leczenie można kontynuować przez czas nieokreślony [81].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Tabela 24.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym HYDROXYUREA medac [81]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Brak zdarzeń	zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, megaloblastoza; biegunka, zaparcie

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy HYDROXYCARBAMID TEVA otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu 15 stycznia 1973 roku [82]. Produkt leczniczy HYDROXYUREA medac otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu 17 lipca 2002 roku [81].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2023 roku, produkt leczniczy HYDROXYUREA medac a także produkt leczniczy HYDROXYCARBAMID TEVA jest obecnie refundowany w Polsce [69].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępными preparatami hydroksymocznika/hydroksykarbamidu w Polsce są HYDROXYCARBAMID Teva, którego podmiotem odpowiedzialnym jest Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. [82] oraz

HYDROXYUREA medac, którego podmiotem odpowiedzialnym jest Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH [81].

C.4. Pegylowany interferon alfa

Lek nie jest refundowany w Polsce w omawianym wskazaniu (mastocytoza).

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: lek immunostymulujący/cytokina, kod ATC: L03A B11 [83].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Pegylowana postać interferonu alfa-2a (Pegasys) powstaje w wyniku sprzężenia cząsteczki interferonu alfa-2a z cząsteczką PEG (bis-monometoksygliadolu polietylenowego). Preparat Pegasys wykazuje w warunkach in vitro działanie przeciwwirusowe i antyproliferacyjne typowe dla interferonu alfa-2a. U chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C odpowiadających na leczenie preparatem Pegasys w dawce 180 mikrogramów do zmniejszenia miana HCV RNA dochodzi w dwóch fazach. W fazie pierwszej miano to zmniejsza się w ciągu 24 do 36 godzin od podania pierwszej dawki preparatu Pegasys. W drugiej fazie (w kolejnych 4 do 16 tygodniach) do zmniejszenia miana dochodzi u tych chorych, którzy ostatecznie osiągają trwałą odpowiedź wirusologiczną. Rybawiryne w leczeniu skojarzonym z pegylowanym interferonem alfa-2a lub interferonem alfa nie wywiera znaczącego wpływu na kinetykę wirusa w ciągu pierwszych 4-6 tygodni [83].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Pegasys 135 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań; Pegasys 180 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań; Pegasys 135 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce; Pegasys 180 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce [83].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B:

Preparat Pegasys jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B z obecnością antygeny HBeAg i bez, u dorosłych pacjentów ze skompensowaną chorobą wątroby, z oznakami replikacji wirusowej i z podwyższoną aktywnością AlAT lub z potwierdzonym histologicznie zapaleniem lub/i włóknieniem wątroby (patrz 4.4 i 5.1).

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C:

Preparat Pegasys wskazany jest w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych, ze stwierdzonym HCV RNA w surowicy krwi, również w przypadkach z wyrównaną marskością wątroby i (lub) współistniejącym, klinicznie stabilnym zakażeniem HIV (patrz 4.4).

Optymalnym sposobem leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C preparatem Pegasys jest jego zastosowanie w skojarzeniu z rybawiryną. To skojarzenie jest zalecane zarówno u chorych wcześniej nie leczonych, jak i u pacjentów, u których po wcześniejszym skutecznym leczeniu interferonem alfa doszło do nawrotu choroby.

Monoterapia jest wskazana głównie w przypadkach nietolerancji rybawiryny lub gdy jest ona przeciwwskazana [83].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną, interferony alfa lub dowolną substancję pomocniczą preparatu. Zapalenie wątroby o etiologii autoimmunologicznej. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub niewyrównana marskość wątroby. Noworodki i dzieci poniżej 3. roku życia, ze względu na obecność w preparacie alkoholu benzylowego. Wywiad obciążony ciężką chorobą serca, w tym niestabilną lub niedostatecznie kontrolowaną chorobą serca w okresie ostatnich 6 miesięcy (patrz 4.4). • Rozpoczęcie leczenia preparatem Pegasys jest przeciwwskazane u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV i marskością wątroby lub zmianami ≥ 6 w skali Child-Pugh. W przypadku planowania terapii skojarzonej preparatem Pegasys z rybawiryną, należy zapoznać się również z przeciwwskazaniami do stosowania rybawiryny zamieszczonymi w jej Charakterystyce Produktu Leczniczego [83].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Leczenie powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Przed zastosowaniem terapii skojarzonej preparatem Pegasys z rybawiryną należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla rybawiryny.

Dawki i czas trwania leczenia

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B:

W przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B z obecnością antygenu HBeAg jak i bez zaleca się stosowanie preparatu Pegasys w dawce 180 mikrogramów jeden raz w tygodniu przez 48 tygodni, w postaci wstrzyknięcia podskórnego w okolicę brzucha lub uda.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C:

Zalecane jest stosowanie preparatu Pegasys w dawce 180 mikrogramów, podawanej jeden raz w tygodniu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego w okolicę brzucha lub uda, w skojarzeniu z doustnie

podaną rybawiryną lub w monoterapii. Dawki rybawiryny zalecane w terapii skojarzonej z preparatem Pegasys przedstawiono w Tabeli 1.

Rybawiryna powinna być przyjmowana w trakcie posiłków.

Czas leczenia

Czas leczenia skojarzonego z rybawiryną w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C zależy od genotypu wirusa. Pacjenci zakażeni genotypem 1, bez względu na wartość wirēmii, powinni być leczeni przez okres 48 tygodni. Pacjenci zakażeni genotypem 2/3, bez względu na wartość wirēmii, powinni być leczeni przez 24 tygodnie [83].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Tabela 25.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Pegasys [83]

Często (<10%-5%)
zmiany nastroju, zaburzenia, emocjonalne, zaburzenia pamięci, wymioty, suchość błon śluzowych jamy ustnej, niestrawność, wysypka, wzmożone pocenie się, ból pleców

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Pegasys otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu 20 czerwca 2002 roku [83].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2023 roku, produkt leczniczy Pegasys nie jest refundowany w Polsce w omawianym wskazaniu (mastocytoza) [69].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępnym preparatem pegylowanego interferonu alfa-2a w Polsce jest Pegasys, którego podmiotem odpowiedzialnym jest Roche Registration Limited [83].