



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku
Ayvakyt (awaprytynib)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie chorych na zaawansowane postacie
mastocytozy układowej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.24.2024

Data ukończenia: 26 lipca 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Novartis Poland Sp. z o.o.).

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

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Poland Sp. z o.o.

Dane określone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., Novartis Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., Novartis Poland Sp. z o.o.).

Dane określone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

1) podstawa prawna zakreślić danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

2) podstawa prawna zakreślić w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm)

Wykaz wybranych skrótów

ADSM/AdvSM	zaawansowana mastocytoza układowa
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
allo-HSCT	przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplant)
ALAT	aminotransferaza alaninowa
APTT	czas kaolinowo-kefalinowy
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASM	agresywna mastocytoza układowa
AST	aminotransferaza asparaginianowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AVA	awaprytynib
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
Clm	poprawa kliniczna
CM	mastocytoza skórna
CR	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
CRh	całkowita odpowiedź na leczenie z częściową regeneracją hematologiczną
CT	tomografia komputerowa (ang. Computed Tomography)
CUA	analiza kosztów użyteczności
CUR	współczynnik kosztów-użyteczności (ang. Cost-Utility Ratio)
ECNM	Europejski Rejestr Chorych na Mastocytozę
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
EQ-5D	Euro-Quality of Life Questionnaire
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GGN	górną granicą normy
GIST	nowotwór podścieliska przewodu pokarmowego
GVHD	choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease)
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardu (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
HU	hydroksymocznik
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio)
INF	peginterferon alfa-2a
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. international normalized ratio)
IS	istotność statystyczna

ISM	indolentna mastocytoza układowa
IQWIG	Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITC	porównanie pośrednie (ang. <i>indirect treatment comparison</i>)
ITT	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat analysis</i>)
KLAD	kladrybina
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r. poz. 686)
MIDO	midostauryna
mIWG-MRT-ECNM	modified International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment & European Competence Network on Mastocytosis
MCL	białaczka mastocytowa
mOB	mediana okresu obserwacji
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczebność osób ogółem w grupie
n	liczba zdarzeń
NE	niemożliwe do oceny
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NR	nie osiągnięto
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
ORR	ogólna odpowiedź na leczenie
OW NFZ	oddział wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i>)
PKB	produkt krajowy brutto
PR	częściowa odpowiedź na leczenie
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RFS	czas wolny od nawrotu choroby (ang. <i>recurrence free survival</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2023 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2021 r., poz. 74)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SAE	poważne zdarzenia niepożądane

SM	mastocytoza układowa
SM-AHN	mastocytoza układowa z towarzyszącym nowotworem hematologicznym
SMC	Scottish Medicines Consortium
ST	terapia standardowa
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TKI	inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitor)
ToT	krzywa czasu trwania leczenia
TRAE	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późne. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	26
4. Ocena analizy klinicznej	27
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	38
4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	40
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	40
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	40
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	40
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	54
4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł	60
4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	60

4.2.3.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	60
4.3.	Komentarz Agencji	64
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	68
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	68
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	68
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	69
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	79
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej.....	79
5.2.2.	Wyniki analizy progowej.....	79
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	80
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	81
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	82
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	83
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	84
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	84
5.4.	Komentarz Agencji.....	85
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	86
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	86
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	86
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	86
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	88
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	89
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	89
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	91
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	92
6.4.	Komentarz Agencji	92
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	93
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	94
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	95
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	97
11.	Kluczowe informacje i wnioski	98
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	105
Źródła		106
13.	Załączniki.....	110

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

27.03.2024 r.
PLR.4500.2345.2023.21.PRU
PLR.4500.2346.2023.21.PRU
PLR.4500.2347.2023.21.PRU
PLR.4500.2348.2023.21.PRU

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

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

- Wnioskowane wskazanie:

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

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- [redacted]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- [redacted]
-

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza problemu decyzyjnego
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Holandia

Wnioskodawca

Swixx Biopharma sp. z o.o.
ul. Cybernetyki 10
02-677 Warszawa
Polska

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Ayvakyt, Avapritinibum, tabl. powł., 50 mg, 30 szt., kod GTIN: 08720165565153, Ayvakyt, Avapritinibum, tabl. powł., 100 mg, 30 szt., kod GTIN: 08720165565009, Ayvakyt, Avapritinibum, tabl. powł., 200 mg, 30 szt., kod GTIN: 08720165565016, Ayvakyt, Avapritinibum, tabl. powł., 25 mg, 30 szt., kod GTIN: 08720165565214
Kod ATC	L01EX18 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej
Substancja czynna	Awaprytynib
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowane postacie mastocytozy układowej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)”
Dawkowanie	<i>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.</i> <i>Leczenia awaprytynibem nie zaleca się u pacjentów z liczbą płytek krwi <50 x 10⁹/l.</i> <i>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.</i> <u>Modyfikacje dawki w przypadku działań niepożądanych</u> <i>Niezależnie od wskazania, w celu kontrolowania działań niepożądanych, w zależności od stopnia nasilenia i obrazu klinicznego, można rozważyć przerwanie leczenia ze zmniejszeniem dawki albo bez tego zmniejszenia.</i> <i>Dawkę należy dostosować zgodnie z zaleceniem w zależności od bezpieczeństwa i tolerancji.</i>
Droga podania	AYVAKYT jest przeznaczony do podania doustnego.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<i>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.</i> <i>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.</i>

Źródło: ChPL Ayvakyt

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	AYVAKYT 25 mg tabletki powlekane - EU/1/20/1473/004 AYVAKYT 50 mg tabletki powlekane - EU/1/20/1473/005 AYVAKYT 100 mg tabletki powlekane - EU/1/20/1473/001 AYVAKYT 200 mg tabletki powlekane - EU/1/20/1473/002 AYVAKYT 300 mg tabletki powlekane - EU/1/20/1473/003 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 września 2020 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 lipca 2023 r.
---------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	Rejestracja we wskazaniu: zaawansowana mastocytoza układowa (AdvSM): 24 marca 2022 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Niereseekcyjny albo przerzutowy nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego (gastrointestinal stromal tumour, GIST)</u></p> <p>AYVAKYT jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z niereseekcyjnymi 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).</p> <p><u>Zaawansowana mastocytoza układowa (advanced systemic mastocytosis, AdvSM)</u></p> <p>AYVAKYT jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową (aggressive systemic mastocytosis, ASM), mastocytozą układową z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (systemic mastocytosis with an associated haematological neoplasm, SM-AHN) lub białaczką mastocytową (mast cell leukaemia, MCL) po co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej.</p> <p><u>Indolentna mastocytoza układowa (ang. indolent systemic mastocytosis, ISM)</u></p> <p>AYVAKYT jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z indolentną mastocytozą układową (indolent systemic mastocytosis, ISM) z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niedostatecznie kontrolowanymi leczeniem objawowym.</p>
Status leku sierocego	Tak od 26.10.2018 r. (zaawansowana mastocytoza układowa (AdvSM)) od 17.07.2017 r. (GIST)
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU</p> <p>• Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 Rozporządzenia (WE) Nr 507/2006, zgodnie z którym podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs) tego produktu co 6 miesięcy.</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p> <p>SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO</p> <p>To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:</p> <p>W celu dalszego potwierdzenia bezpieczeństwa stosowania i skuteczności awaprytynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z niereseekcyjną albo przerzutową postacią GIST z mutacją D842V w genie PDGFRA podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć wyniki badania obserwacyjnego oceniającego bezpieczeństwo stosowania i skuteczność u pacjentów z niereseekcyjną albo przerzutową postacią GIST z mutacją D842V w genie PDGFRA.</p> <p>- I kwartał 2027 r.</p> <p>Produkt leczniczy Ayvakyt będzie dodatkowo monitorowany (został oznaczony czarnym trójkątem).</p>

Źródło: ChPL Ayvakyt

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Ayvakyt nie był oceniany przez Agencję we wnioskowanym wskazaniu.

Lek Ayvakyt podlegał natomiast ocenie we wskazaniu: monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z niereseekcyjnymi albo przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal stromal tumour, GIST) z mutacją D842V w genie kodującym receptor alfa płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA) w ramach wykazu TLI w 2021 r.¹

W 2019 r. w ramach wniosku o objęcie refundacją we wskazaniu agresywna mastocytoza układowa, mastocytoza układowa z współistniejącym nowotworem układu krwiotwórczego oraz białaczka mastocytarna (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9) oceniano natomiast lek Rydapt (midostauryna) (223/2019 BIP AOTMiT²). Lek Rydapt uzyskał warunkowo pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (110/2019 z dnia 9 grudnia 2019 r.) oraz warunkowo pozytywną rekomendację Prezesa (108/2019 z dnia 15 grudnia 2019 r.). W stanowisku Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa podkreślono konieczność pogłębienia mechanizmów podziału ryzyka zabezpieczających i niepewności dot. skuteczności terapii i maksymalnych wydatków płatnika, a także pozwalających na uzyskanie efektywności kosztowej.

¹ <https://bip.aotm.gov.pl/tli/7310-wykaz-tli?highlight=WyJheXZha3l0l10=>

² <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6321-223-2019-zlc?highlight=WyJtYXN0b2N5dG96YSJd>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowane postacie mastocytozy układowej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)”
Kryteria kwalifikacji	<p><i>W ramach programu lekowego dorosłym chorym na zaawansowane postacie mastocytozy układowej udostępnia się poniższe terapie, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami:</i></p> <p><i>1) w 1. lub kolejnych liniach leczenia – midostauryna w monoterapii;</i></p> <p><i>2) w 2. lub kolejnych liniach leczenia – awaprytynib w monoterapii.</i></p> <p><i>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych terapii.</i></p> <p><i>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</i></p> <p><i>1) rozpoznana agresywna mastocytoza układowa (ang. aggressive systemic mastocytosis – ASM), mastocytoza układowa ze współistniejącym nowotworem układu mieloidalnego lub chłonnego (ang. systemic mastocytosis with associated hematological neoplasm – SM-AHN) lub białaczka mastocytowa (ang. mast cell leukemia – MCL) zgodnie z aktualnymi kryteriami WHO (World Health Organization);</i></p> <p><i>2) wiek 18 lat i powyżej;</i></p> <p><i>3) obecność co najmniej jednego z poniższych objawów wynikających z nacieku komórkami tucznyymi:</i></p> <p><i>a) neutropenia $<1 \times 10^9/L$ lub niedokrwistość $<10 \text{ g/dL}$ lub małopłytkowość $<100 \times 10^9/L$,</i></p> <p><i>b) powiększona wątroba z wodobrzuszem lub zwiększoną aktywnością transaminaz lub nadciśnieniem wrotnym,</i></p> <p><i>c) splenomegalia z hipersplenizmem,</i></p> <p><i>d) zaburzenia wchłaniania z hipoalbuminemią i utratą wagi ciała,</i></p> <p><i>e) nasiloną osteolizę lub osteoporozę lub patologiczne złamania kości;</i></p> <p><i>4) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</i></p> <p><i>5) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;</i></p> <p><i>6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego;</i></p> <p><i>7) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</i></p> <p><i>8) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</i></p> <p><i>9) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń.</i></p> <p><i>(...)</i></p> <p><i>1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii – awaprytynib w monoterapii</i></p> <p><i>1) stan sprawności 0-3 według skali ECOG;</i></p> <p><i>2) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia ogólnoustrojowego ASM, SM-AHN lub MCL;</i></p>

	<p>3) liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/L$.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.
Kryteria wyłączenia z programu	<p>1) brak skuteczności terapii definiowany jako: (...)</p> <p>b) progresja choroby w trakcie leczenia według zmodyfikowanych kryteriów IWG-MRT-ECNM (modified International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment & European Competence Network on Mastocytosis³) – w przypadku terapii (...) awaprytynibem w monoterapii;</p> <p>2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;</p> <p>3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</p> <p>4) okres ciąży lub karmienia piersią;</p> <p>5) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>6) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.</p>
Dawkowanie leku	<p>1.2. awaprytynib w monoterapii</p> <p>Zalecana dawka awaprytynibu wynosi 200 mg podawana doustnie raz na dobę.</p> <p>Awaprytynib podaje się w 28-dniowych cyklach.</p> <p>2. Modyfikacja dawkowania leków</p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.</p>
Badania kwalifikacji przy	<p>1) biopsja aspiracyjna szpiku z badaniem immunofenotypowym w kierunku obecności klonalnych komórek tucznych (CD2, CD25, CD117, ewentualnie CD30);</p> <p>2) badanie molekularne w kierunku obecności mutacji D816V lub mutacji w innych krytycznych regionach w genie KIT;</p> <p>3) trepanobiopsja szpiku z barwieniem na tryptazę;</p> <p>4) ocena stanu ogólnego według skali ECOG;</p> <p>5) badania laboratoryjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), e) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, f) oznaczenie stężenia sodu w surowicy krwi, g) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi, h) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi, i) oznaczenie stężenia glukozy we krwi, j) oznaczenie stężenia albumin; k) oznaczenie APTT, l) oznaczenie czasu protrombinowego (PT), m) oznaczenie stężenia fibrynogenu, n) oznaczenie stężenia tryptazy w surowicy krwi, o) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); <p>6) elektrokardiografia (EKG);</p> <p>7) ECHO serca – w przypadku wywiadu kardiologicznego lub zmian w EKG.</p>
Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia	<p>1) morfologia krwi z rozmazem:</p> <p>(...)</p>

³ Definicje progresji podano w Tabeli 18.

	<p>b) wykonywana co 2 tygodnie przez pierwsze 8 tygodni terapii, a następnie co 2-4 tygodnie zgodnie z zapisami w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego – w przypadku terapii awaprytynibem w monoterapii;</p> <p>2) badania wykonywane przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu w pierwszym roku trwania terapii, następnie co 3 cykle⁴ w latach kolejnych:</p> <p>a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</p> <p>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</p> <p>c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,</p> <p>d) oznaczenie stężenia sodu w surowicy krwi,</p> <p>e) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi,</p> <p>f) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi,</p> <p>g) oznaczenie stężenia glukozy we krwi,</p> <p>h) oznaczenie APTT,</p> <p>i) oznaczenie czasu protrombinowego (PT),</p> <p>3) elektrokardiografia (EKG) – w uzasadnionych przypadkach.</p>
<p>Monitorowanie skuteczności leczenia</p>	<p>3.1. w przypadku ASM i SM-AHN:</p> <p>1) ocena szpiku za pomocą trepanobiopsji lub biopsji aspiracyjnej szpiku wraz z oceną immunofenotypową – badanie wykonywane po 3^o. cyklu leczenia, a następnie w zależności od potrzeb klinicznych, jednak nie rzadziej niż co 12 cykli;</p> <p>2) oznaczenie stężenia tryptazy w surowicy krwi – badanie wykonywane po 3. cyklu leczenia, a następnie co 3 cykle.</p> <p>3.2. w przypadku MCL:</p> <p>1) ocena szpiku za pomocą trepanobiopsji lub biopsji aspiracyjnej szpiku wraz z oceną immunofenotypową – badanie wykonywane po 1. cyklu leczenia, a następnie w zależności od potrzeb klinicznych, jednak nie rzadziej niż co 12 cykli;</p> <p>2) oznaczenie stężenia tryptazy w surowicy krwi – badanie wykonywane po każdym cyklu leczenia przez pierwsze 6 cykli, a następnie co każde kolejne 3 cykle.</p>
<p>Monitorowanie programu</p>	<p>(...)</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (...) w tym przekazywanie danych dotyczących wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród:</p> <p>a) całkowita odpowiedź (CR),</p> <p>b) częściowa odpowiedź (PR),</p> <p>c) poprawa kliniczna (CI),</p> <p>d) choroba stabilna (SD),</p> <p>e) progresja choroby (PD),</p> <p>f) przeżycie bez progresji choroby (PFS),</p> <p>g) przeżycie całkowite (OS);</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>

SM-AHN – mastocytoza układowa ze współistniejącym nowotworem układu mieloidalnego lub chłonnego (ang. *systemic mastocytosis with associated hematological neoplasm*); ASM – rozpoznana agresywna mastocytoza układowa (ang. *aggressive systemic mastocytosis*)⁴ MCL – białaczka mastocytowa (ang. *mast cell leukemia*); IWG-MRT-ECNM – (ang. *International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment & European Competence Network on Mastocytosis*), EKG – elektrokardiografia; ALT – aminotransferaza alaninowa; APTT – czas kaolinowo-kefalinowy; ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); ECOG – Eastern Cooperative Oncology; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); OW NFZ – oddział wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zarejestrowane dla technologii lekowej Ayvakyt obejmuje m.in. leczenie agresywnej mastocytozy układowej (ang. *aggressive systemic mastocytosis* – ASM), mastocytozy układowej ze współistniejącym nowotworem układu mieloidalnego lub chłonnego (ang. *systemic mastocytosis with associated hematological*

⁴ Zgodnie z informacjami dot. dawkowania w projekcie PL awaprytynib podaje się w 28-dniowych cyklach. Nie ma takiej informacji w ChPL Ayvakyt., natomiast w badaniach EXPLORE i PATHFINDER (uwzględnione w AKL), awaprytynib podawany był w 28-dniowych cyklach.

neoplasm – SM-AHN) lub białaczkę mastocytową (ang. mast cell leukemia – MCL) 2) w 2. lub kolejnych liniach leczenia.

Wskazanie wnioskowane zostało dodatkowo zawężone poprzez kryteria kwalifikacji i wykluczenia z programu lekowego, które zostały opisane szerzej w Tabeli 4.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Ayvakyt, będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego B.115 „Leczenie chorych na zaawansowane postacie mastocytozy układowej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)”. Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Zgodnie z wnioskiem, technologia lekowa Ayvakyt ma być refundowana w ramach nowej grupy limitowej. W uzasadnieniu wnioskodawca wskazuje, że „Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do AVA. Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do AVA, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków.”

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do ww. kwestii.

Instrument dzielenia ryzyka



Tabela 5. [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: C96.2 Guz złośliwy z komórek tucznych

C94.3 Białaczka z komórek tucznych

D47.9 Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślony

Klasyfikacja mastocytozy wg WHO:

- mastocytoza skórna (CM, w tym postać plamisto-grudkowa; uogólniona/rozlana; mastocytoma skóry);
- mastocytoza układowa (SM):
 - o powolnym/łagodnym przebiegu (indolentna);
 - tłąca się/o podstępny przebiegu;
 - mastocytoza układowa z towarzyszącym nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN);
 - agresywna SM (ASM);
 - białaczka mastocytowa (MCL);
- mięsak mastocytarny.

Źródło: AWA Rydapt 2019

Mastocytoza jest rzadkim nowotworem mieloproliferacyjnym, w przebiegu którego dochodzi do klonalnego rozrostu nieprawidłowych komórek tucznych (mastocytów) oraz ich gromadzenia się w obrębie jednego lub kilku narządów. Istotną rolę w patogenezie mastocytozy odgrywają mutacje protoonkogenu KIT, prowadzące do niezależnej od czynnika wzrostu pnia (ang. stem cell factor – SCF) aktywacji receptora KIT, co skutkuje

niekontrolowanym rozrostem mastocytów o nieprawidłowym immunofenotypie, wykazujących ekspresję CD2 i/lub CD25. Najczęściej występującą mutacją jest mutacja punktowa D816V genu KIT.

Źródło: Nowak, Rysz 2020⁵

ASM jest ciężką i rzadką postacią mastocytozy układowej charakteryzującą się znacznymi naciekami komórek tłuszczowych w różnych tkankach.

SM-AHN charakteryzuje się współistnieniem mastocytozy i innego nowotworu hematologicznego. Obraz choroby, sposób leczenia czy rokowanie zależą w głównej mierze od choroby towarzyszącej.

MCL jest rzadką i agresywną postacią mastocytozy charakteryzującą się obecnością >20% komórek tłuszczowych w szpiku kostnym oraz nieprawidłową ich liczbą również we krwi. Pacjenci najczęściej mają ogólnoustrojowe objawy uszkodzenia narządu związane z chorobą, a u większości pacjentów zmiany skórne są nieobecne.

Źródło: AWA Rydapt 2019

Rozpoznanie

Kryteria rozpoznania mastocytozy układowej wg WHO (2022)

- Kryterium większe

wieloogniskowe, gęste nacieki mastocytów (skupiska ≥ 15 mastocytów) w trepanobiopsji szpiku kostnego i/lub biopsjach innych narządów (z wyjątkiem skóry)

- Kryteria mniejsze

1) atypowe mastocyty w rozmazach szpiku lub wrzecionowate mastocyty w naciekach tych komórek w biopsji szpiku lub innego narządu (z wyjątkiem skóry) stanowią $\geq 25\%$ wszystkich mastocytów

2) obecność aktywującej mutacji punktowej genu KIT w kodonie 816 (najczęściej D816V) lub w innych krytycznych regionach tego genu w szpiku lub innym narządzie (z wyjątkiem skóry)

3) mastocyty w szpiku kostnym, krwi lub innych narządach (z wyjątkiem skóry) wykazujące ekspresję CD2 i/lub CD25 i/lub CD30 (w badaniu immunofenotypowym lub immunohistochemicznym)

4) stężenie tryptazy w surowicy >20 ng/ml (nie dotyczy chorych, u których występuje już inny nowotwór mieloidalny); wartość odcięcia tego stężenia należy dostosować u chorych z α -tryptazemią dziedziczną.

Do rozpoznania konieczne jest spełnienie 1 większego i 1 mniejszego albo 3 mniejszych kryteriów.

Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.10>. (dostęp: 3.07.2024 r.).

Objawy

Mastocytoza może przebiegać w 2 zasadniczych postaciach: skórnej i układowej. Do rozpoznania SM konieczne jest stwierdzenie co najmniej 1 mniejszego i 1 większego kryterium lub 3 mniejszych kryteriów. Poza objawami zależnymi od zajęcia określonego narządu większość chorych prezentuje objawy zależne od uwalniania mediatorów z komórek tłuszczowych, w tym histaminy i cytokin uczestniczących w procesach zapalnych.

Rodzaj objawów zależy w dużej mierze od wieku chorego. W przeciwieństwie do postaci pediatrycznych mastocytoza u osób dorosłych ma przeważnie postać układową, progresywną i przebiega bardziej agresywnie. Oprócz zajęcia narządów wewnętrznych, u większości chorych zajęta jest również skóra.

Obraz kliniczny choroby charakteryzuje się objawami:

- skórnymi (występującymi u większości chorych): objaw Dariera, zmiany plamisto-grudkowe;

- związanymi z uwalnianiem mediatorów, m.in.: obniżenie ciśnienia tętniczego, tachykardia, omdlenia, bóle głowy, duszność, zaczerwienienie skóry i nasilenie zmian skórnych wskutek działania histaminy, gorączka, bóle kostne, osteopenia/osteoporoza, zmęczenie, utrata masy ciała, biegunki, dyspepsja, choroba wrzodowa, zaburzenia nastroju, objawy osoczowej skazy krwotocznej;

- związanymi z naciekaniami narządów, m.in.: powiększenie śledziony i wątroby, zespół upośledzonego wchłaniania, cytopenia jedno- lub wieloukładowa (osłabienie, skaza krwotoczna, skłonność do zakażeń), uszkodzenie i niewydolność wątroby, zmiany kardiologiczne, złamania patologiczne.

Źródło: AWA Rydapt 2019

Epidemiologia

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

⁵ Zasowska-Nowak A, Ciałkowska-Rysz A. Systemic mastocytosis – a complex problem of symptomatic treatment. *Medycyna Paliatywna/Palliative Medicine*. 2020;12(2):47-55. doi:10.5114/pm.2020.97427.

Wyniki opublikowane na podstawie danych ponad 3000 chorych zgłoszonych do Europejskiego Rejestru Chorych na Mastocytozę (ECNM, European Competence Network on Mastocytosis) w latach 2012–2018, wskazują, że przypadki ISM stanowią 60–70% wszystkich SM, natomiast jednostki wchodzące w skład AdvSM to niecałe 20%, w tym SM-AHN (12%), ASM (5%) i MCL (2%). Pozostałe 10% to przypadki CM.

Źródło: Helbig 2020⁶ [Brockow 2014⁷]

Rokowanie i czynniki prognostyczne

U chorych na AdvSM zidentyfikowano zarówno laboratoryjne, kliniczne, jak i molekularne czynniki wpływające niekorzystnie na rokowanie. Na podstawie analizy wielowariantowej 383 pacjentów z rejestrów, zarówno europejskich, jak i amerykańskich, wyodrębniono kilka czynników rokowniczych. Zalicza się do nich wiek powyżej 60 lat (1 pkt), stężenie Hb poniżej 10 g/dl (1 pkt), liczbę PLT poniżej $100 \times 10^9 / l$ (1 pkt), obecność jednej mutacji spośród SRSF2, ASXL1 i/lub RUNX1 (S/A/R) (1 pkt) lub obecność dwóch lub większej liczby spośród tych mutacji (2 pkt.). Na podstawie pięciu powyższych parametrów wyróżniono trzy grupy ryzyka u pacjentów: niskie (0–1 pkt.) z medianą OS nieosiągniętą; pośrednie (2 pkt.) z medianą 3,9 roku; wysokie (3–5 pkt.) z medianą 1,9 roku.

Źródło: Helbig 2020⁶ [Jahwar 2019⁸]

Najdłuższy OS obserwuje się u chorych na SM i obecnością nowotworu mieloproliferacyjnego (SM-MPN, systemic mastocytosis with myeloproliferative neoplasm), najkrótszy zaś w przypadku SM-AL. Białaczkę z komórek tucznych cechuje najgorsze rokowanie, z medianą przeżycia około 2 miesięcy.

Źródło: Helbig 2020⁶ [Lim 2009⁹]

Rokowanie u chorych na agresywną SM jest zróżnicowane – średni czas przeżycia wynosi 41 mies. W białaczkę mastocytowej rokowanie jest złe.

Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.10>. (dostęp: 3.07.2024 r.).

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Opinie ekspertów

W ramach prac otrzymano 1 opinię ekspercką: od prof. Krzysztofa Lewandowskiego, Kierownika Katedry Hematologii i Transplantacji Szpiku UM w Poznaniu. Liczebność populacji spełniającej kryteria włączenia do projektu programu lekowego w zakresie leczenia awaprytynibem wskazana przez eksperta wynosi 10-20 pacjentów. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej na podstawie opinii eksperckiej

Wskazanie	prof. dr hab. n. med. Krzysztof Lewandowski, Kierownik Katedry Hematologii i Transplantacji Szpiku UM w Poznaniu			
	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Pacjenci ≥ 18 r.ż. z rozpoznaną agresywną mastocytozą układową (ASM), zgodnie z aktualnymi kryteriami WHO	40	Ok. 20 przypadków / na rok	30%-50%	Szacunki własne w oparciu o Valent P. i wsp.: Study Group of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM).
Pacjenci ≥ 18 r.ż. z rozpoznaną mastocytozą układową ze współistniejącym nowotworem układu mieloidalnego lub chłonnego (SM-AHN) zgodnie z aktualnymi kryteriami WHO	5	1-2 przypadki / rok	5-10%	The Data Registry of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM): Set up, Projects, and Perspectives. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Nov 8. Pii:S2213-

⁶ Grzegorz Helbig et, al. Zaawansowana mastocytoza układowa — stanowisko ekspertów dotyczące postępowania diagnostycznego i leczniczego, *Varia Medica* 2020;4(1):8-17.

⁷ Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014; 34(2): 283–295, doi: 10.1016/j.jiac.2014.01.003

⁸ Jawhar M, Schwaab J, Álvarez-Twose I, et al. MARS: Mutation-Adjusted Risk Score for Advanced Systemic Mastocytosis. *J Clin Oncol.* 2019; 37(31): 2846–2856, doi: 10.1200/JCO.19.00640,

⁹ Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood.* 2009; 113(23): 5727–5736, doi: 10.1182/blood-2009-02-205237

Wskazanie	prof. dr hab. n. med. Krzysztof Lewandowski, Kierownik Katedry Hematologii i Transplantacji Szpiku UM w Poznaniu			
Populacja	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
				2198(18)30601-9. doi: 10.1016/j.jaip.2018.09.024
Pacjenci ≥ 18 r.ż. z rozpoznaną białaczką mastocytową (MCL) zgodnie z aktualnymi kryteriami WHO	1-2 / rok*	1-2 / rok*	?	Szacunek własny
Pacjenci spełniający kryteria włączenia do projektu programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowane postaci mastocytozy układowej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)” w zakresie leczenia awaprytynibem w 2. lub kolejnych liniach leczenia	10-20		100%	Szacunek własny

* brak danych rejestrowych w Polsce. Dane przybliżone na podstawie rejestru europejskiego.

Ponadto prof. Krzysztof Lewandowski w swojej opinii wskazał, że częstość występowania mastocytozy nie została do końca określona. Jest to choroba rzadka. Szacuje się, że częstość nowych zachorowań wynosi od 5 do 10 przypadków na 1 000 000 osób z ogólnej populacji na rok. Choroba, może pojawić się w każdym wieku. Obserwuje się dwa piki zachorowań: w dzieciństwie i w 3.-4. dekadzie życia. U dzieci choroba przebiega zwykle łagodniej i może całkowicie się cofnąć. U dorosłych przebieg jest zazwyczaj dłuższy, z tendencją do przechodzenia w postacie bardziej agresywne. Dokładne określenie częstości występowania ASM z obecnością mutacji cKIT D816V jest trudne do określenia. Przy założeniu, że 90% przypadków ASM to przypadki z obecnością mutacji cKIT D816V, liczbę chorych należy szacować na 10-11% ogółu chorych z mastocytozą, tj. **19-20 przypadków na rok** (dane z rejestru wg Valent 2018¹⁰). Dane te mają charakter orientacyjny i wynikają z danych polskich zgromadzonych w rejestrze.

Dane NFZ

Według danych NFZ liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C96.2 Guz złośliwy z komórek tucznych, C94.3 Białaczka z komórek tucznych, D47.9 Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślony wyniosła 15 003 w 2022 r. i 17 743 w 2023 r.

Szczegóły prezentuje poniższa tabela.

Tabela 7 Liczba pacjentów z rozpoznaniem ASM, SM-AHN i MCL (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9) w okresie 2015 r. – 2023 r. (źródło: baza SWIAD)

Rozpoznanie wg ICD-10	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
C96.2	66	69	66	73	79	65	66	95	120
C94.3	5	12	10	12	7	5	11	9	13
D47.9	4 675	5 507	7 139	9 972	11 534	11 352	13 127	14 899	17 610

Według danych NFZ liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9 leczonych w ramach programu B.115 wyniosła 29 pacjentów w 2022 r. i 38 do 12.2023 r. Dane otrzymane przez Agencję są spójne z danymi z pisma NFZ w sprawie projektu opisu programu lekowego z dnia 22.02.2024 r.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów w latach 2019-2023 w oparciu o dane NFZ.

¹⁰ Valent P. i wsp.: Study Group of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM). The Data Registry of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM): Set up, Projects, and Perspectives. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Nov 8. Pii:S2213-2198(18)30601-9. doi: 10.1016/j.jaip.2018.09.024

Tabela 8 Liczba pacjentów z ICD:10 C96.2, C94.3, D47.9 leczonych w ramach PL B.115 wg danych NFZ

Substancja czynna	Lata		
	2021*	2022	2023**
Midostauryna	11	29	38

* dane od maja 2021 r. czyli od początku funkcjonowania programu lekowego

** dane do listopada 2023 r.

Zgodnie z danymi NFZ w 2023 r. (od stycznia do grudnia) w programie leczonych midostauryną było ogółem 38 pacjentów, a łączne koszty jej refundacji wyniosły ok. 16,6 mln PLN (wartość rozliczonych jednostek rozliczeniowych do końca grudnia 2023 r.). Natomiast według danych sprawozdawczych wartość rozliczonych leków z katalogu chemioterapii dla pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C96.2, C94.3 oraz D47.9 wyniosła około 1,2 mln PLN (w 2023 r.)

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 04.07.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowaną mastocytozą układową (advanced systemic mastocytosis, AdvSM). Przeszukano następujące źródła:

- strony internetowe wybranych polskich organizacji:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>),
 - Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>),
- strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>),
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>),
 - American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/>),

Korzystano również z wyszukiwarki Google. Z uwagi na datę rejestracji leku Ayvakyt we wskazaniu zaawansowana mastocytoza układowa (marzec 2022 r., status leku sierociego październik 2018 r.), do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowanych w latach 2020-2024.

Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z mastocytozą: zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego (PTOK) z 2020 r., 2 stanowiska polskich ekspertów: Helbig z 2020 r. i Hus z 2020 r., rekomendacje brazylijskie z 2022 r. oraz zalecenia National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2024 r. Wszystkie odnalezione wytyczne polskie zostały opublikowane przed rejestracją awaprytynibu w mastocytozie. Wszystkie odnalezione wytyczne skupiają się głównie na leczeniu pierwszej linii, jedynie w NCCN 2024 wskazano sposób postępowania przy drugiej linii (te same leki co przy pierwszej linii leczenia), w Hus 2020 wymieniono postępowanie paliatywne oraz w Helbig 2020 midostaurynę po nieskutecznych lekach cytoredukcyjnych.

PTOK 2020 wskazuje, że w mastocytozie układowej (SM) stosowany jest interferon, kladrybina (wszystkie postaci SM), imatynib (w agresywnej SM (ASM) z nieobecnością mutacji KIT D816V lub nieznanym stanem mutacyjnym genu KIT), dazatynib (nie ustalono, w jakich postaciach SM zastosowanie leku przynosi istotną korzyść) oraz midostauryna (ASM, SM z towarzyszącym nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN) oraz białaczka mastocytowa (MCL)).

Według stanowiska polskich ekspertów (Helbig 2020) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanych postaci SM (AdvSM) stosowana jest midostauryna, która może być podawana także w przypadku nieskuteczności wcześniejszego leczenia kladrybiną, peginterferonem alfa lub innymi lekami cytoredukcyjnymi. Kladrybina jest opisana jako lek pierwszego wyboru przed wprowadzeniem midostauryny (we wszystkich wariantach AdvSM), wytyczne wymieniają także takie opcje leczenia jak interferon alfa (we wszystkich wariantach AdvSM), imatynib (ASM z nieobecnością mutacji KIT D816V lub nieznanym stanem mutacyjnym genu KIT), hydroksymocznik oraz allogeniczny przeszczep szpiku (jedyna opcja wyleczenia AdvSM). Autorzy wspominają także o awaprytynie, który w momencie publikacji zaleceń jest w fazie badań.

W kolejnym stanowisku ekspertów (Hus 2020) w zaawansowanej SM z szybką progresją i za zgodą pacjenta zaleca się allo-HSCT (jedyna opcja wyleczenia), w chorobie z powolną progresją w pierwszej linii są stosowane kładrybina lub midostauryna. U chorych bez mutacji c- -KIT D816V zalecany jest imatynib, masytynib lub interferon (ASM). W opornej lub szybko postępującej AdvSM zaleca się schematy chemioterapii stosowane w leczeniu ostrej białaczki szpikowej wysokiego ryzyka: protokół FLAG [fludarabina, cytarabina, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów] lub CLAG (cytarabina, kładrybina, GM-CSF) oraz midostaurynę lub gemtuzumab ozogamycyny z polichemioterapią. W każdym powyższym przypadku, niezależnie od statusu progresji, należy, według Hus 2020, rozważyć allo-HSCT. W przypadkach oporności choroby można rozważyć terapię paliatywną hydroksymocznikiem. U chorych z SM-AHN należy oddzielnie ustalić plan leczenia SM i towarzyszącego nowotworu oraz określić, który komponent choroby wymaga pilniejszej interwencji.

Według najnowszych wytycznych NCCN 2024 w ASM preferowanym schematem leczenia pierwszej linii, obok udziału w badaniu klinicznym, jest awaprytynib (jeśli płytki krwi $\geq 50 \times 10^9/L$) lub midostauryna. Inne zalecane schematy przez NCCN to kładrybina lub peginterferon alfa-2a oraz imatynib (przy nieobecnej mutacji KIT D816V lub o nieznanym stanie mutacyjnym genu KIT). W przypadku odpowiedzi na leczenie zaleca się kontynuację terapii i/lub rozważenie opcji allogenicznego HCT, natomiast przy niewystarczającej odpowiedzi lub jej braku należy rozważyć drugą linię leczenia (kolejne leki wskazane w pierwszej linii) i allogeniczne HCT. U chorych z SM-AHN leczenie zależy od tego, który komponent choroby wymaga pilniejszej interwencji. W przypadku komponentu SM zalecenia są analogiczne jak dla ASM (z wyjątkiem imatynibu). W leczeniu MCL NCCN 2024 zaleca w pierwszej linii leczenia, obok udziału w badaniu klinicznym także awaprytynib (jeśli płytki krwi $\geq 50 \times 10^9/L$) lub midostaurynę. Inne zalecane schematy przez NCCN to kładrybina, a dalsze postępowanie jest analogiczne jak przy ASM.

Wytyczne brazylijskiego panelu ekspertów z 2022 r. wskazują, że imatynib jest opcją terapeutyczną u pacjentów z niedawno zdiagnozowaną ASM i wynikiem negatywnym testu na mutację D816V KIT lub w obecności innych mutacji wrażliwych na ten lek, natomiast u pacjentów z AdvSM w pierwszej linii wskazana jest terapia cytoredukcyjna (kładrybina, IFN-a lub midostauryna). Allo-HSCT należy rozważyć u pacjentów z zaawansowaną SM ze znaczną progresją i/lub u pacjentów z SM-AHN z nowotworami hematologicznymi.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie (opublikowane przed rejestracją leku Ayvakyt w mastocytozie)	
<p>PTOK 2020 (Polska)</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Zalecenia dotyczą postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w mastocytozie</p> <p><u>Agresywna postać mastocytozy</u></p> <p><i>Dane dotyczące skuteczności interferonu alfa (IFNa) w leczeniu chorych na SM opublikowano w 1992 roku. Wykazano skuteczność leku w łagodzeniu nasilenia objawów związanych z degranulacją komórek tucznych. Później potwierdzono skuteczność IFNa2b w zakresie zmniejszenia stopnia nacieczenia szpiku kostnego, nasilenia cytopenii, zmniejszenia nasilenia procesu osteoporozy, organomegalii, wodobrzusza, a także zmian skórnych. Jednak nie u wszystkich chorych podanie tego leku powoduje poprawę kliniczną. Odsetek odpowiedzi większych, rozumianych jako całkowite ustąpienie przynajmniej jednego z objawów C stwierdzanych wyjściowo, ocenia się na 20–30%. Jego skuteczność i tolerancję stosowania poprawia jednoczesne zastosowanie kortykosteroidów. (...)</i></p> <p><i>Skuteczność kładrybiny potwierdzono we wszystkich postaciach SM (IIIB). Lek wykazuje aktywność cytostatyczną w odniesieniu do komórek tucznych zarówno w warunkach in vitro, jak i in vivo. Doświadczenia kliniczne wskazują, że lek należy stosować w przypadkach wymagających szybkiej redukcji masy guza, a także u chorych z opornością na IFNa lub jego nietolerancją. (...)</i></p> <p><i>Imatynib został zaaprobowany przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, Food and Drug Administration) do leczenia dorosłych chorych na ASM z nieobecną mutacją KIT D816V lub nieznanym stanem mutacyjnym genu KIT (IIB).</i></p> <p><i>W badaniach eksperymentalnych dazatynib okazał się skuteczny w przypadku komórek z obecnymi mutacjami c-KIT, w tym z mutacją D816V (IIIB). Lek wykazuje jednak umiarkowaną aktywność w SM z obecną mutacją D816V. Jak dotąd nie ustalono, w jakich postaciach SM zastosowanie leku przynosi istotną korzyść.</i></p> <p><i>W warunkach in vitro midostauryna PKC412 hamuje aktywność zmutowanej kinazy KIT (D816Y, D816V). W niedawno przedstawionych wynikach badania II fazy wykazano, że podanie leku w dawce 100 mg 2 razy/dobę u chorych z zaawansowanymi postaciami SM pozwala uzyskać większą odpowiedź u ponad 60% z nich (IIB). Po obserwacji trwającej 27 miesięcy nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi oraz mediany przeżycia. Do redukcji dawek leku w związku z wystąpieniem objawów toksycznych doszło u 56% chorych (nudności, wymioty, biegunka, zmęczenie, cytopenie). Wskazaniem do stosowania leku w monoterapii według aktualnej charakterystyki produktu leczniczego są ASM u osób dorosłych, mastocytoza układowa z towarzyszącym nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN, systemic mastocytosis with an associated hematologic neoplasm) oraz MCL.</i></p> <p><u>Mastocytoza układowa z obecnością innego nowotworu hematologicznego</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Postępowanie w przypadkach SM z obecnością innego nowotworu hematologicznego powinno być nakierowane na leczenie typowe dla określonej choroby towarzyszącej.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją;</p> <p>II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych;</p> <p>III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych;</p> <p>IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub z opinii ekspertów</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A – wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej;</p> <p>B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej;</p> <p>C – wskazania określone indywidualnie.</p>
<p>Helbig 2020 (Polska)</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Zaawansowana mastocytoza układuowa — stanowisko ekspertów dotyczące postępowania diagnostycznego i leczniczego</p> <p>W leczeniu wymieniane są: midostauryna, kładrybina, interferon alfa, imatynib, hydroksymocznik.</p> <p><u>Obecnie w leczeniu AdvSM jest zarejestrowany tylko jeden lek — doustny inhibitor wielokinazowy — midostauryna (Rydapt), w odniesieniu do którego toczy się postępowanie refundacyjne.(...)</u></p> <p>Oprócz zastosowania midostauryny w leczeniu pierwszego wyboru u nowo zdiagnozowanych chorych na AdvSM lek ten można podać w przypadku nieskuteczności wcześniejszego leczenia kładrybiną (2-CdA, 2-chlorodeoxyadenosine), pegylowanym (peg) interferonem alfa lub innymi lekami cyto redukcyjnymi. Nie jest ustalona rola midostauryny jako leku podtrzymującego po przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSC, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation). Kładrybina, do czasu pojawienia się na rynku midostauryny, stanowiła opcję pierwszego wyboru, biorąc pod uwagę dużą skuteczność obserwowaną we wszystkich wariantach AdvSM. (...) Uważa się, że lek ten — ze względu na profil działania — powinien być stosowany w celu szybkiej redukcji masy choroby. Należy jednak zwrócić uwagę na działania niepożądane, zwłaszcza limfopenię, neutropenię i związane z tym ryzyko ciężkich infekcji oportunistycznych. Interferon alfa, zarówno w postaci standardowej, jak i pegylowanej, wykazuje skuteczność we wszystkich wariantach SM, jednak uzyskanie odpowiedzi wymaga dłuższego czasu (nawet do roku). (...) Ograniczeniem stosowania interferonu jest jego toksyczność, która obejmuje objawy grypopodobne, mielosupresję, zaburzenia funkcji tarczycy, powikłania autoimmunologiczne oraz depresję. (...) Imatynib jest zarejestrowany przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, Food and Drug Administration) do leczenia chorych na ASM bez mutacji KITD816V lub jeśli status mutacji pozostaje nieznany. (...) Hydroksymocznik wykazuje niewielką aktywność u chorych na SM z ORR na poziomie 19% i długością trwania odpowiedzi około roku. Przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych stanowi jedyną opcję wyleczenia chorego na AdvSM. Wyniki leczenia zależą od wariantu choroby i zastosowanego kondycjonowania. (...)</p> <p>W fazie badań klinicznych jest kilka obiecujących leków. Należy do nich selektywny inhibitor KIT i PDGFRa — awaprytynib. Dotychczasowe wyniki wskazują na jego dużą skuteczność z ORR na poziomie 83%, w tym 17% chorych uzyskało CR. We wczesnej fazie badań pozostaje inny inhibitor kinazowy — DCC-2618. Inne badane leki, tj. dazatynib, nilotinib czy brentuksymab wedotin, mimo teoretycznych przesłanek nie są skuteczne u chorych na AdvSM</p> <p><u>Poziom dowodów:</u> nd</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> nd</p>
<p>Hus 2020 (Polska)</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Diagnostyka i leczenie mastocytozy układuowej — stanowisko ekspertów</p> <p><u>Postępowanie w zaawansowanej mastocytozie układuowej</u></p> <p>W przypadku chorych z zaawansowanymi wariantami SM kluczowym jest, czy chory kwalifikuje się i zgadza na przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation). U chorych z powolną progresją procedurę tę można opóźnić, ale należy podjąć leczenie kładrybiną (2-CdA) lub inhibitorem kinazy tyrozynowej, takim jak midostauryną. (...)</p> <p>W grupie chorych bez obecnej mutacji c-KIT D816V znaczną cyto redukcję można uzyskać za pomocą imatynibu lub masytynibu. W leczeniu można również rozważyć użycie IFN-a, u chorych z ASM o powolnym przebiegu obserwowano klinicznie znaczące odpowiedzi. W przypadku stabilnego przebiegu choroby, gdy chorzy nie kwalifikują się lub nie wyrażają zgody na allo-HSCT, leczenie powinno być kontynuowane do czasu jej progresji lub pojawienia się objawów niepożądanych.</p> <p>W opornej lub szybko postępującej zaawansowanej SM zwykle zaleca się schematy chemioterapii stosowane w leczeniu ostrej białaczki szpikowej wysokiego ryzyka. Rekomenduje się leczenie skojarzone analogami nukleozydów z dużymi dawkami arabinozydu cytozyny (protokół FLAG [fludarabina, cytarabina, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów {GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor}] lub CLAG (cytarabina, kładrybina, GM-CSF) oraz midostauryną. Inną opcją jest zastosowanie gemtuzumabu ozogamycyny (GO) z polichemioterapią (zamiast midostauryny), szczególnie w przypadkach kiedy dominujący (sub)klon jest nieobecny lub brakuje mutacji c-KIT D816V, ale jest wyrażona ekspresja CD33. W każdym powyższym przypadku, niezależnie od statusu progresji, należy rozważyć allo-HSCT.</p> <p>U chorych starszych i w gorszym stanie sprawności leczenie powinno być kontynuowane możliwie tak długo, jak długo pozostaje skuteczne i nie powoduje poważnych działań niepożądanych. W przypadkach oporności choroby można rozważyć terapię paliatywną hydroksymocznikiem (HU, hydroxyurea).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Szczególnie trudna pozostaje kwalifikacja do leczenia chorych z SM-AHN. Należy oddzielnie ustalić plan leczenia SM i towarzyszącego nowotworu (AHN, associated-hematologic neoplasm) oraz określić, który komponent choroby wymaga pilniejszej interwencji.</i></p> <p><i>Jedynym sposobem wyleczenia SM jest allo-HSCT. Odpowiedź na leczenie w zaawansowanej SM jest lepsza u chorych, u których nie doszło do progresji do MCL. Korzyść zwiększa kondycjonowanie mieloablacyjne w porównaniu z kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności. Wpływ terapii podtrzymującej z użyciem inhibitorów KIT, tj. midostauryny, po przeprowadzonym allo-HSCT na przeżycie długoterminowe (wolne od progresji) obecnie pozostaje nieznany. Wydaje się jednak celowym kontynuowanie leczenia midostauryną, aby stłumić resztkowe klony z mutacją c-KIT. Zaleca się, aby u chorych zakwalifikowanych do allo-HSCT kontynuować podawanie midostauryny do momentu rozpoczęcia kondycjonowania, a następnie ponownie wdrożyć w dobie +30. po zabiegu, jeśli nie ma przeciwwskazań i nastąpiła pełna regeneracja parametrów morfotycznych.</i></p> <p><i>Poziom dowodów: nd</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: nd</i></p>
Rekomendacje zagraniczne	
<p>Brazylia 2022 (Ameryka Płd.)</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p>Źródło finansowania: Novartis</p>	<p>Zalecenia multidyscyplinarnego panelu ekspertów dotyczące diagnostyki i leczenia mastocytozy układowej w Brazylii</p> <p>Imatynib jest opcją terapeutyczną u pacjentów z niedawno zdiagnozowaną agresywną SM i wynikiem negatywnym testu na mutację D816V KIT lub w obecności innych mutacji, o których wiadomo, że są wrażliwe na imatynib (lub w sytuacjach, w których nie są dostępne badania genetyczne) (GRADE 4).</p> <p>Należy rozważyć zastosowanie interferonu alfa u pacjentek w ciąży z zaawansowaną SM (GRADE 4).</p> <p>Wskazana jest terapia cytoredukcyjna u pacjentów z zaawansowaną mastocytozą układową oraz u pacjentów z indolentną lub tłącą się mastocytozą układową, u których terapia objawowa zawodzi. Nie ma badań RCT dla różnych środków cytoredukcyjnych dostępnych w Brazylii. Kładrybina, IFN-a i midostauryna są właściwymi lekami pierwszego rzutu w leczeniu cytoredukcyjnym (GRADE 5).</p> <p>Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych należy rozważyć u kwalifikujących się pacjentów w zaawansowanym stadium SM z szacowanym przeżyciem krótszym niż 5 lat i/lub u pacjentów z SM-AHN z nowotworami hematologicznymi, którzy mają wskazania do allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych (GRADE 4).</p> <p>W przypadku pacjentów z SM-ANH należy skupić się na objawowej chorobie, biorąc pod uwagę allogeniczny przeszczep komórek macierzystych, w oparciu o ryzyko choroby i choroby współistniejące (GRADE 5).</p> <p>Siła zaleceń: Zalecenie zostało wydane, jeżeli co najmniej 75 proc uczestników panelu zgodziło się z odpowiedzią. Przedstawiono sugestię, jeśli zgodność wynosiła mniej niż 75%, ale więcej niż 49%. Nie przedstawiono żadnych zaleceń ani sugestii, jeśli zgodność była mniejsza niż 50%.</p> <p>Poziom dowodów: The Oxford 2011 Levels of Evidence.</p>
<p>NCCN 2024 (USA)</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p> <p>Źródło finansowania: brak zewnętrznego źródła</p>	<p>Wytyczne dot. mastocytozy układowej, wersja 3.2024 (kwiecień 2024)</p> <p>1. Leczenie ASM</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacjenta z rozpoznaniem ASM należy skierować do wyspecjalizowanego ośrodka, posiadającego doświadczenie w leczeniu mastocytozy. - Podczas konsultacji należy wziąć pod uwagę objawy choroby. - Należy unikać znanych czynników wyzwalających aktywację komórek tucznych. - Pacjenci z ASM powinni nosić przy sobie epinefrynę w iniekcji w celu podania w przypadku wystąpienia anafilaksji. <p><u>Preferowane schematy leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - udział w badaniu klinicznym lub - awaprytynib (jeśli płytki krwi $\geq 50 \times 10^9/L$, awaprytynib nie jest zalecany, jeśli płytki krwi są poniżej $50 \times 10^9/L$) lub - midostauryna <p><u>Inne zalecane schematy:</u></p> <p>Kładrybina lub peginterferon alfa-2a \pm prednizon.</p> <p>Przydatne w określonych okolicznościach: imatynib (brak mutacji KIT D816V lub nieznana; dobrze zróżnicowane SM [WDSM]; występuje eozynofilia z fuzją genu FIP1L1: PDGFRA)</p> <p>W przypadku odpowiedzi na leczenie zaleca się kontynuację terapii i/lub rozważenie opcji allogenicznego HCT.</p> <p>W przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub utraty odpowiedzi (nawrót lub progresja związanych z SM uszkodzeń narządów; objawowa lub postępująca hepatomegalia lub splenomegalia, objawy związane z postępującą chorobą; nietolerancja na terapię lekową): należy rozważyć drugą linię leczenia (kolejne leki wskazane w I linii) i allogeniczne HCT.</p> <p>2. Leczenie mastocytozy układowej z powiązaniem nowotworem hematologicznym (SM-AHN)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacjenta z rozpoznaniem ASM należy skierować do wyspecjalizowanego ośrodka, posiadającego doświadczenie w leczeniu mastocytozy. - Podczas konsultacji należy wziąć pod uwagę objawy choroby. - Należy unikać znanych czynników wyzwalających aktywację komórek tucznych.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>- Pacjenci z ASM powinni nosić przy sobie epinefrynę w iniekcji w celu podania w przypadku wystąpienia anafilaksji. Gdy komponent AHN wymaga priorytetyzacji nad komponentem SM:</p> <p>- tak: terapia ukierunkowana na AHN (łącznie z uwzględnieniem allogenicznego HCT z jednoczesnym leczeniem SM) i monitorowanie progresji choroby.</p> <p>- nie: czy komponent SM wymaga priorytetyzacji nad komponentem AHN: nie: monitorowanie objawów i progresji choroby.</p> <p>Gdy komponent SM wymaga priorytetyzacji nad komponentem AHN:</p> <p><u>Preferowane schematy leczenia:</u></p> <p>- udział w badaniu klinicznym lub</p> <p>- awaprytynib (jeśli płytki krwi $\geq 50 \times 10^9/L$, awaprytynib nie jest zalecany, jeśli płytki krwi są poniżej $50 \times 10^9/L$) lub</p> <p>- midostauryna.</p> <p><u>Inne zalecane schematy:</u></p> <p>Kładrybina lub_peginterferon alfa-2a ± prednizon.</p> <p>W przypadku odpowiedzi na leczenie zaleca się kontynuację terapii i/lub rozważenie opcji allogenicznego HCT.</p> <p>W przypadku progresji AHN: terapia ukierunkowana na AHN (łącznie z uwzględnieniem allogenicznego HCT z jednoczesnym leczeniem SM).</p> <p>W przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub utraty odpowiedzi (nawrót lub progresja związanych z SM uszkodzeń narządów; objawowa lub postępująca hepatomegalia lub splenomegalia, objawy związane z postępującą chorobą; nietolerancja na terapię lekową): należy rozważyć drugą linię leczenia (kolejne leki wskazane w pierwszej linii) i allogeniczne HCT.</p> <p>3. Leczenie białaczki mastocytowej (MCL) ± powiązany nowotwór hematologiczny (AHN)</p> <p>- Pacjenta z rozpoznaniem ASM należy skierować do wyspecjalizowanego ośrodka, posiadającego doświadczenie w leczeniu mastocytozy.</p> <p>- Podczas konsultacji należy wziąć pod uwagę objawy choroby.</p> <p>- Należy unikać znanych czynników wyzwalających aktywację komórek tucznych.</p> <p>- Pacjenci z ASM powinni nosić przy sobie epinefrynę w iniekcji w celu podania w przypadku wystąpienia anafilaksji.</p> <p><u>Preferowane schematy leczenia:</u></p> <p>- udział w badaniu klinicznym lub</p> <p>- awaprytynib (jeśli płytki krwi $\geq 50 \times 10^9/L$, awaprytynib nie jest zalecany, jeśli płytki krwi są poniżej $50 \times 10^9/L$) lub</p> <p>- midostauryna.</p> <p><u>Inne zalecane schematy:</u></p> <p>Kładrybina</p> <p>W przypadku odpowiedzi na leczenie zaleca się kontynuację terapii i/lub rozważenie opcji allogenicznego HCT.</p> <p>W przypadku progresji AHN lub transformacji do ostrej białaczki szpikowej (AML): terapia ukierunkowana na AHN (w tym wieloskładnikowa chemoterapia i/lub rozważenie allogenicznego HCT z jednoczesnym leczeniem MCL).</p> <p>W przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub utraty odpowiedzi (nawrót lub progresja związanych z SM uszkodzeń narządów; objawowa lub postępująca hepatomegalia lub splenomegalia, objawy związane z postępującą chorobą; nietolerancja na terapię lekową): należy rozważyć drugą linię leczenia (kolejne leki wskazane w pierwszej linii) i allogeniczne HCT.</p> <p>Wszystkie rekomendacje posiadają kategorię 2B, chyba że wskazano inaczej.</p>
	<p><u>Poziom i siła dowodów:</u></p> <p>1 – oparta na dowodach wysokiej jakości, jednogłośna zgodność NCCN do zasadności rekomendacji;</p> <p>2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednogłośna zgodność NCCN do zasadności rekomendacji;</p> <p>2B – oparta na dowodach niższej jakości, zasadność rekomendacji oparta na konsensusie NCCN;</p> <p>3 – oparta na dowodach o dowolnym poziomie, brak zgodności NCCN co do zasadności rekomendacji.</p> <p><i>Preferowane interwencje – interwencje, które opierają się na najwyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach oraz w stosownych przypadkach, przystępności cenowe.</i></p> <p><i>Inne zalecane opcje – inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na mniej gruntownych danych; lub znacznie mniej przystępne w przypadku podobnych wyników.</i></p>

Skróty: AdvSM – zaawansowana mastocytoza układu (ang. advanced systemic Mastocytosis); allo-HSCT – allogeniczne przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation); ASM - agresywna mastocytoza układu (ang. aggressive systemic mastocytosis); MCL - białaczka mastocytowa (ang. mast cell leukemia); SM-AHN - mastocytoza układu ze współistniejącym nowotworem układu mieloidnego lub chłonnego (ang. systemic mastocytosis with associated hematological neoplasm); TKI – inhibitory kinaz tyrozynowych (ang.: tyrosine kinase inhibitors)

Poniżej podano terapie stosowane u pacjentów dorosłych w mastocytozie, wymieniane przez wytyczne kliniczne.

a) terapię refundowane*:

- midostauryna;
- kladrybina;
- hydroksymocznik;
- polichemioterapia;
- allogeniczny przeszczep szpiku;

b) terapię nierefundowane:

- imatynib**, masytynib, dazatynib;
- inotuzumab ozogamycyny (+ polichemioterapia);
- interferon alfa;
- **awaprytynib.**

* na dzień 1 lipca 2024 r.

** bez mutacji KIT D816V lub nieznanym statusie mutacyjnym genu KIT, awaprytynib zgodnie z ChPL 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.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac otrzymano 1 opinię ekspercką od prof. Krzysztofa Lewandowskiego, Kierownika Katedry Hematologii i Transplantacji Szpiku UM w Poznaniu.

Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Szczegółowe informacje zawarto w poniższych tabelach.

Tabela 10. Opinia eksperta klinicznego

Pytanie	prof. dr hab. n. med. Krzysztof Lewandowski, Kierownik Katedry Hematologii i Transplantacji Szpiku UM w Poznaniu
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Zarówno w przypadkach ASM oraz u chorych z ASM z towarzyszącym nowotworem hematologicznym, głównym problemem jest ograniczona skuteczność prowadzonego leczenia za pomocą kladrybiny jak też midostauryny. Innym problemem jest trwałość uzyskiwanych odpowiedzi. W przypadku kladrybiny średni czas utrzymywania się odpowiedzi oceniono na 2,5 lat. Także tolerancja terapii u poszczególnych chorych jest różna. W przypadku stosowania midostauryny objawy niepożądane obejmują: toksyczność niehematologiczną (każdy stopień/stopień 3/4), w tym nudności (odpowiednio u 79%/6%), wymioty (66%/6%), biegunka (54%/8%) oraz toksyczność hematologiczną, w tym pojawienie się de novo lub pogorszenie niedokrwistości i małopłytkowości obserwowane odpowiednio u 48%/24% oraz 63%/41%. Istotnym objawem niepożądanym związanym z leczeniem midostauryną jest wydłużenie odcinka QT w elektrokardiogramie. Dotyczy to odpowiednio 10%/1% (toksyczność kardiologiczna) leczonych osób.
Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	Jednym z czynników utrudniających/opóźniających rozpoznanie mastocytozy jest dostęp do diagnostyki genetycznej. Wczesne rozpoznanie szczególnie w przypadkach o agresywnym przebiegu, prawdopodobnie poprawiłoby skuteczność prowadzonej terapii.
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	Aktualnie obowiązujące kryteria rozpoznania i monitorowania leczenia obejmują ocenę odpowiedzi klinicznej z uwzględnieniem badań obrazowych (KT/MRI). W niedalekiej przyszłości, zgodnie z założeniami terapii celowanej (za pomocą inhibitorów cKIT: midostauryna, awaprytynib) wymagane będzie prowadzenie takiej oceny także w zakresie odpowiedzi molekularnej rozumianej jako eliminację/zmniejszenie zawartości allelu c-KIT. Dostęp do wymienionych metod oceny może stanowić problem organizacyjny.
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Aktualnie rekomendowane metody rozpoznawania agresywnych postaci mastocytozy, a także obowiązujące standardy postępowania terapeutycznego raczej eliminują ten typ zagrożeń. Oceniana technologia ma charakter terapii celowanej molekularnie skutecznej jedynie w przypadkach obecności mutacji autoaktywujących c-KIT i jest nieskuteczna w innych przypadkach.
Subpopulacja pacjentów, która mogłaby <u>bardziej skorzystać</u> na stosowaniu ocenianej technologii	Raczej nie. Oceniana technologia znajduje zastosowanie jedynie w przypadkach agresywnie przebiegającej choroby często ze współwystępującym nowotworem hematologicznym. Rokowanie w tym drugim przypadku jest gorsze i zależne od

Pytanie	prof. dr hab. n. med. Krzysztof Lewandowski, Kierownik Katedry Hematologii i Transplantacji Szpiku UM w Poznaniu
	odpowiedzi na terapię nowotworu współwystępującego (np. ostra białaczka szpikowa, nowotwór mielodysplastyczny).
Subpopulacja pacjentów, która <u>nie skorzysta</u> ze stosowania ocenianej technologii	Raczej nie. Należy jednak pamiętać, że skuteczność dotychczasowych metod terapii (w tym ocenianej technologii) jest ograniczona w białaczce z komórek tucznych (mast cell leukemia). Dotychczasowe dane wskazują na gorsze rokowania u chorych z nieobecnością mutacją KITD816V i o „niedojrzałej” morfologii komórek tucznych.

Poniżej zaprezentowano informacje o aktualnie stosowanych technologiach oraz o technologiach, które będą stosowane w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii na podstawie opinii eksperckiej.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Ekspert	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Uzasadnienie
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Lewandowski, Kierownik Katedry Hematologii i Transplantacji Szpiku UM w Poznaniu	Midostauryna (technologia najskuteczniejsza)	90%	Nie dotyczy	W badaniu II fazy wykazano, że zastosowanie midostauryny w dawce 100 mg dwa razy dziennie co 28 dni u pacjentów z objawami uszkodzenia przynajmniej jednego z narządów (minimum jeden objaw C) w przebiegu ASM, SM-AHM oraz MCL, niezależnie od stanu mutacji c-KIT D816V prowadzi po 12 cyklach terapii do uzyskania odpowiedzi na leczenie u 69% tak leczonych osób (większa/częściowa odpowiedź - odpowiednio u 50 i 19%). Uzyskanie odpowiedzi było niezależne od wariantu ASM. Co więcej kontynuacja terapii pozwoliła na uzyskanie całkowitej remisji u 2 z 26 chorych (med. obs. 124 mies., zakres 82-140). Zastosowanie midostauryny w wymienionych dawkach prowadziło także do ≥50% redukcji zawartości komórek tucznych w szpiku oraz poziomu tryptazy w surowicy odpowiednio u 68% i 46% ocenianych chorych. Mediana całkowitego przeżycia w ocenianej grupie pacjentów wyniosła 40 mies. a dla osób z MCL 18,5 mies. Zastosowanie midostauryny w ocenianej grupie chorych z obecną mutacją cKIT D816V prowadziło do istotnie wyższego odsetka całkowitych odpowiedzi (ORR) w porównaniu do chorych nie obciążonych defektem.
	Kładrybina – opcja u wybranych pacjentów (technologia najtańsza)	10%	Nie dotyczy	Leczenie za pomocą 2-CDA chorych z agresywną mastocytozą z obecnością mutacją cKIT D816V pozwala na uzyskanie odpowiedzi całkowitych oraz odpowiedzi większych odpowiednio u 55% i 37%. Całkowity odsetek odpowiedzi w przypadku agresywnej SM oraz SM z towarzyszącym innym klonalnym nowotworem wywodzącym się z linii innej komórek tucznych oceniono na 50 i 55%.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r., obecnie u pacjentów dorosłych z mastocytozą finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach katalogu świadczeń wysokospecjalistycznych:

- ✓ przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych;
- w ramach katalogu B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego
- ✓ w ramach programu lekowego B.115 (odpłatność: bezpłatnie): midostauryna;
- w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (z rozpoznaniem C91.0 wg ICD-10, odpłatność: bezpłatnie):
 - ✓ kladrybina, epirubicyna, ifosfamid, winkrystyna, bleomycyna, cyklofosfamid, etopozyd, merkaptopuryna, winorelbina, karboplatyna, cytarabina, fludarabina, metotreksat, cisplatyna, dakarbazyne, hydroksykarbamid, doksorubicyna, idarubicyna, tioguanina.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla Ayvakyt (awaprytynib, AVA) wskazał terapię standardową rozumianą jako: midostaurynę (MID), kladrybinę (KLAD), peginterferon alfa-2a (IFN) oraz hydroksymocznik (HU).

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
midostauryna, kladrybina, peginterferon alfa-2a, hydroksymocznik	<p><i>Terapia standardowa (ST; ang. standard therapy) tj. zbiór różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania. (...)</i></p> <p><i>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 (...). 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.</i></p> <p><i>(...) 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).</i></p> <p><i>Lista leków potencjalnie zastępowanych przez AVA obejmuje terapie zalecane w wytycznych praktyki klinicznej, refundowane w Polsce i wskazane przez ekspertów jako aktualna praktyka kliniczna.</i></p>	<p>Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest zgodny z aktualną praktyką kliniczną w Polsce.</p> <p>Szczegółowy komentarz pod tabelą.</p>

Wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę częściowo pokrywa się z opinią eksperta ankietowanego przez Agencję: prof. Krzysztofa Lewandowskiego. Zgodnie z opinią eksperta we wnioskowanym wskazaniu aktualnie stosuje się: midostaurynę (90%) i kladrybinę (10%). Według wytycznych klinicznych leki stosowane w mastocytozie (przyp. analityka: refundowane w Polsce) obejmują midostaurynę, kladrybinę, hydroksymocznik, polichemioterapię i allogeniczny przeszczep szpiku (tutaj należy zaznaczyć, że według prof. Krzysztofa Lewandowskiego, *decyzja dotycząca kwalifikacji chorego z agresywną mastocytozą układową (ASM) do terapii za pomocą allogenicznego przeszczepienia jest trudna. Większość danych w tym zakresie dotyczy okresu przed wprowadzeniem inhibitorów kinazy tyrozynowej c-KIT. Aktualnie, dotyczy ona prawie wyłącznie chorych z ASM z towarzyszącym nowotworem hematologicznym. W jednym z ostatnich doniesień opisano przypadki chorych poddanych skutecznie terapii allo-HSCT po uzyskaniu remisji w wyniku zastosowania awaprytynibu*¹¹).

W związku z powyższym, wybór wnioskodawcy można uznać za zgodny z aktualną praktyką kliniczną.

¹¹ P Sriskandarajah, D P McLornan, C Oni, A J Wilson, C Woodley, M Ciesielska et al., Advanced Systemic Mastocytosis with associated haematological neoplasm: Treatment with avapritinib can facilitate successful bridge to allogeneic haematopoietic cell transplant, *Curr Res Transl Med.* 2023 Jul-Sep;71(3):103398. doi: 10.1016/j.retram.2023.103398. Epub 2023 Jun 13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37331225/>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku Ayvakyt (awaprytynib, AVA) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowaną mastocytozą układową (AdvSM, ang. *advanced systemic mastocytosis*), będących po co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z zaawansowaną mastocytozą układową (ASM, SM-AHN lub MCL) będący po co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej	<ul style="list-style-type: none"> Indolentna mastocytoza układowa (ISM, ang. indolent systemic mastocytosis), Tłąca się mastocytoza układowa (SSM, ang. smoldering systemic mastocytosis), Mastocytoza skórna (CM, ang. cutaneous mastocytosis), Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego, guzy stromalne (GIST, ang. gastrointestinal stromal tumors) 	-
Interwencja	Awaprytynib stosowany zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Ayvakyt	-	-
Komparator	Terapia standardowa (ST, ang. standard therapy)* lub brak komparatora w badaniach bez grupy kontrolnej	-	-
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 	Parametry farmakokinetyczne	-
Typ badań	<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, porównania pośrednie 	<ul style="list-style-type: none"> Opisy pojedynczych przypadków, opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznym 	-
Inne	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także raporty z badań klinicznych oraz badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych – wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej 	-	-

* tj. zbiór różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania w Polsce

ASM – agresywna mastocytoza układowa (ang. *aggressive systemic mastocytosis*); ST – terapia standardowa (ang. *standard therapy*); MCL – białaczka mastocytowa (ang. *mast cell leukemia*); SM-AHN – mastocytoza układowa ze współistniejącym nowotworem układu mieloidalnego lub chłonnego (ang. *systemic mastocytosis with associated hematological neoplasm*).

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dokonano przeszukania baz Medline (przez PubMed), EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), rejestrów badań klinicznych, stron internetowych towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką hematologiczną oraz mastocytozy układowej (m.in. ASCO, ESMO, ASH, EHA), stron internetowych z raportami z badań opublikowanymi przez producentów produktów leczniczych (Blueprint Medicines) i stron internetowych wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, NICE, CADTH). Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 25.10.2023 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 15.07.2024 r. W wyniku wyszukiwań własnych nie odnaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do AKL.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- wielośrodkowe, wieloramienne, otwarte badanie kliniczne fazy I EXPLORER oceniające skuteczność, bezpieczeństwo, farmakokinetykę i farmakodynamikę AVA w pierwszej lub kolejnych liniach terapii, składające się z etapu I (eskalacji dawki), w którym brali udział dorośli pacjenci z AdvSM lub innymi opornymi lub nawrotowymi nowotworami szpiku kostnego oraz z etapu II (ekspansji dawki), w którym brali udział dorośli pacjenci z AdvSM (15 publikacji),
- wielośrodkowe, wieloramienne, otwarte badanie kliniczne fazy II PATHFINDER, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo AVA w pierwszej lub kolejnych liniach terapii u pacjentów z AdvSM (13 publikacji),
- analizę łączną pacjentów z AdvSM otrzymujących AVA w dawce 200 mg w drugiej lub kolejnej linii leczenia w ramach badań EXPLORER i PATHFINDER (6 publikacji),
- porównanie pośrednie (ang. *indirect treatment comparison*, ITC) wyników badań EXPLORER i PATHFINDER z wynikami obserwacyjnego badania retrospektywnego dotyczącego stosowania terapii standardowej (ang. *standard therapy*, ST) u pacjentów z AdvSM (Reiter 2022) z zastosowaniem metody *inverse probability of treatment weighting* (IPTW) (9 publikacji).

Do analizy klinicznej włączono także dodatkowo doniesienie konferencyjne dotyczące skuteczności praktycznej AVA stosowanego u dorosłych pacjentów z AdvSM (Saunders 2022) oraz porównanie pośrednie uwzględniające korektę o różnice w charakterystyce populacji (ang. *matching-adjusted indirect comparisons*, MAIC) wyników badań EXPLORER i PATHFINDER z wynikami rejestracyjnych badań klinicznych (D2201 i A2213) dla midostauryny (2 publikacje).

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badań EXPLORER i PATHFINDER. Szczegółowa charakterystyka wszystkich badań włączonych do AKL wnioskodawcy znajduje się w aneksach B.1-B.3, D i E analizy klinicznej wnioskodawcy.

Tabela 14. Skrótowa charakterystyka badań EXPLORER i PATHFINDER włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Awaprytynib			
<p>EXPLORER Publikacja pełnotekstowa: DeAngelo 2021a Abstrakty konferencyjne: DeAngelo 2017 DeAngelo 2022 Deininger 2018 Deininger 2021 Drummond 2016 Gotlib 2018 Gotlib 2020a Gotlib 2020b Radia 2019 Radia 2021a Taylor 2019 Taylor 2021 Vannucchi 2020 Raporty: NCT02561988</p> <p>Źródło finansowania: Blueprint Medicines</p>	<p>Wieloośrodkowe, jednoramiennie, otwarte badanie I fazy oceniające skuteczność, bezpieczeństwo, farmakokinetykę i farmakodynamikę AVA, składające się z dwóch etapów:</p> <ul style="list-style-type: none"> Etap I (etap eskalacji dawki) – ocena wielkości dawki AVA (30–400 mg) pod względem bezpieczeństwa i tolerancji terapii u dorosłych pacjentów z AdvSM lub innymi opornymi lub nawrotowymi nowotworami szpiku kostnego (7 kohort pacjentów) Etap II (etap ekspansji dawki) – ocena bezpieczeństwa, farmakokinetyki, farmakodynamiki i skuteczności terapii AVA w początkowej dawce 200 i 300 mg u dorosłych pacjentów z AdvSM (2 kohorty) <p>Etap I badania zakończony, etap II badania w toku.</p> <p>Okres obserwacji*: W ramach badania przeprowadzono do tej pory 10 analiz pośrednich (IA; ang. <i>interim analysis</i>) od 21.07.2016 r. do 05.04.2022 r., natomiast w AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki cząstkowe dla:</p>	<p>Wybrane kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat Etap I – udokumentowane rozpoznanie AdvSM, w tym ASM, SM-AHN i MCL (SM-AHN przy rozpoznaniu co najmniej 1 objawu typu C wg IWG-MRT-ECNM, AHN pochodzenia mieloidalnego z wyjątkiem: ostrej białaczki szpikowej, zespołu mielodysplastycznego wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka, nowotworów z ekspresją chromosomu Philadelphia) lub innego opornego lub nawrotowego wobec ST nowotworu szpiku kostnego (z wyjątkiem ostrej białaczki szpikowej, zespołu mielodysplastycznego wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka, nowotworów z ekspresją chromosomu Philadelphia). W ustaleniu ze sponsorem badania możliwe włączenie również innego opornego lub nawrotowego nowotworu hematologicznego (np. wskazującego na nieprawidłowości szlaku sygnałowego KIT lub PDGFR). Etap II – udokumentowane rozpoznanie AdvSM, w tym ASM, SM-AHN i MCL (AHN pochodzenia mieloidalnego z wyjątkiem: ostrej białaczki szpikowej, zespołu mielodysplastycznego wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka, nowotworów z ekspresją chromosomu Philadelphia). Odnoszące się tylko do kohorty IIa etapu II: obecność co najmniej 1 mierzalnego objawu typu C wg mIWG-MRT-ECNM (nie dotyczy MCL). Stan sprawności według ECOG 0–3. <p>Wybrane kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Spełnianie w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku dowolnego z następujących kryteriów laboratoryjnych: AspAT lub AlAT $>3,0$ x Górnej Granicy Normy (GGN) (bez ograniczeń, jeśli wynika z powodu podejrzenia naciekania wątroby przez komórki tuczne), bilirubina $>1,5$ x GGN (bez ograniczeń, jeśli wynika z powodu podejrzenia naciekania wątroby przez komórki tuczne lub chorobę Gilberta – w przypadku choroby Gilberta wykluczeniem byłoby stężenie bilirubiny $>2,0$ x GGN), szacowany (wzorem Cockcrofta-Gaulta) lub mierzalny klirens kreatyniny <30 ml/min, liczba płytek krwi $<50\ 000/\mu$l (w ciągu 4 tygodni od podania pierwszej dawki badanego leku) lub otrzymanie transfuzji płytek krwi, bezwzględna liczba neutrofilii $<0,5 \times 10^9/l$. Eozynofilia i pozytywny wynik fuzji FIP1L1-PGDFRA, z wyjątkiem nawrotu lub progresji choroby podczas wcześniejszej terapii imatynibem. W przypadku eozynofilii ($>1,5 \times 10^9/l$) i 	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ustalenie maksymalnej tolerowanej dawki ustalenie zalecanej dawki stosowanej w II fazie badania ocena bezpieczeństwa <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> tolerancja AVA, farmakokinetyka, odpowiedź na leczenie, w tym ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), potwierdzona przez niezależną zaślepioną komisję, czas do wystąpienia zdarzeń (TTR, DOR, PFS) zmiana w stopniu nacieczenia mastocytami, zmniejszenie objętości wątroby i śledziony, przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), zdarzenia niepożądane,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><i>IA9</i>: mOB wynosiła: 26 mies. dla populacji RE $\geq 2L$ otrzymujących 200 mg AVA (cut-off: 20.04.2021 r.).</p> <p>Interwencja:</p> <p>Etap I – AVA w dawce 30–400 mg przyjmowany doustnie raz na dobę</p> <p>Etap II – AVA początkowo w dawce 300 mg przyjmowany doustnie raz na dobę następnie dawkowanie zmienione na 200 mg</p> <p>Liczebność populacji – analiza skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> Populacja ITT (ang. <i>intention to treat</i>) – populacja włączona do badania; N=86 pacjentów, Populacja RE (ang. <i>response-evaluable population</i>) – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA, byli zdolni do oceny odpowiedzi zgodnie z kryteriami mIWG-MRT-ECNM¹² oraz spełniali jedno z dwóch założeń: przebyli ≥ 2 oceny szpiku kostnego i pozostawali w badaniu przez okres ≥ 6 cykli (6 x 28 dni) lub odbyli wizytę związaną z zakończeniem badania; N=53 pacjentów <p>Liczebność populacji – analiza bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> Populacja SP (ang. <i>safety population</i>) – populacja włączona do analizy bezpieczeństwa, wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA; N=69 pacjentów 	<p>braku wykrywalnej mutacji KIT D816 konieczność przebadania pod kątem mutacji fuzyjnej PDGFRA metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) lub PCR.</p> <ul style="list-style-type: none"> Rozpoznana ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka lub nowotwory z ekspresją chromosomu Philadelphia. Stosowanie kortykosteroidów przy braku stabilnej dawki przez ≥ 7 dni (kryterium to nie ma zastosowania w przypadku choroby postępującej gdy najlepszym interesie pacjenta jest szybkie włączenie do badania). Otrzymanie dowolnej terapii cytoredukcyjnej w czasie krótszym niż 14 dni przed przeprowadzeniem biopsji szpiku kostnego do badania, z wyjątkiem stosowania hydroksymocznika, który może być przyjmowany w czasie krótszym niż 7 dni od podania pierwszej dawki badanego leku. Przebyta radioterapia w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. Konieczność jednoczesnej terapii lekiem będącym silnym inhibitorem, silnym induktorem lub umiarkowanym induktorem CYP3A4. Przebycie poważnego zabiegu chirurgicznego w ciągu 14 dni od przyjęcia pierwszej dawki badanego leku (procedury chirurgiczne, takie jak umieszczenie cewnika w żyłę centralnej, biopsja szpiku kostnego i umieszczenie zgłębnika żywieniowego, są uważane za drobne zabiegi chirurgiczne). Rozpoznanie lub leczenie innego pierwotnego nowotworu złośliwego w ciągu 1 roku przed podaniem pierwszej dawki badanego leku (nie dotyczy przypadków całkowicie usuniętego raka podstawnokomórkowego i płaskonabłonkowego skóry, leczonego miejscowo raka gruczołu krokowego, nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego oraz całkowicie usuniętego raka in situ w dowolnym miejscu). Odstęp QT skorygowany za pomocą wzoru Fridericia (QTcF) >480 ms. Obecność w wywiadzie epizodów wydłużonego odstępu QT lub częstoskurczu torsade de pointes lub obecność w wywiadzie rodzinnym przypadków wydłużonego odstępu QT. Obecność w wywiadzie zaburzeń napadowych (np. padaczka) lub konieczność leczenia przeciwpadaczkowego. Przebyty incydent naczyniowo-mózgowy lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu 1 roku przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. Istniejące ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego, np. tętniak mózgu, krwawienie podtwardówkowe lub podpajęczynówkowe w wywiadzie. Obecność pierwotnych zmian nowotworowych w mózgu lub przerzutów do mózgu. Klinicznie istotna, niekontrolowana choroba układu krążenia, w tym zastoinowa niewydolność serca stopnia III lub IV według klasyfikacji New York Heart Association, zawał mięśnia sercowego lub niestabilna dławica piersiowa w ciągu ostatnich 6 miesięcy, a także klinicznie istotne, niekontrolowane zaburzenia rytmu serca lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze. 	<ul style="list-style-type: none"> jakość życia pacjentów

¹² Definicja podana w Tabeli 18Tabela 18. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie AdvSM według mIWG-MRT-ECNM (źródło: AKL wnioskodawcy)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • Zdiagnozowane zakażenie wirusem HIV lub aktywne wirusowe zapalenie wątroby – testy wirusowe nie są wymagane. • Brak możliwości zastosowania się do zaplanowanych wizyt, planu podawania leków, badań laboratoryjnych lub innych procedur badawczych i ograniczeń badawczych. • Brak woli do powstrzymania się od współżycia seksualnego lub stosowania wysoce skutecznej metody antykoncepcji od pierwszej dawki badanego leku i przez co najmniej 6 tygodni po ostatniej dawce badanego leku. • Ciąża udokumentowana za pomocą testu ciążowego z wykorzystaniem beta ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (β-hCG) przeprowadzonego w ciągu 7 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. Kobiety z fałszywie dodatnim wynikiem testu β-hCG mogą zostać włączone do badania za pisemną zgodą Sponsora po wykluczeniu ciąży. Kobiety, które nie są w wieku rozrodczym nie wymagają wykonania testu ciążowego β-hCG. • Karmienie piersią. • Przebyta lub trwająca klinicznie istotna choroba, stan chorobowy, przebyta operacja, objawy fizyczne lub nieprawidłowości laboratoryjne, które w opinii badacza mogą mieć wpływ na bezpieczeństwo pacjenta, zmieniać wchłanianie, dystrybucję, metabolizm lub wydalanie badanego leku lub zaburzać ocenę wyników badania. <p><u>Podtyp AdvSM – populacja SP:</u> SM-AHN – 70% (48 pacjentów); MCL – 19% (13 pacjentów); ASM – 12% (8 pacjentów).</p> <p><u>Podtyp AdvSM – populacja RE:</u> SM-AHN – 70% (37 pacjentów); MCL – 25% (13 pacjentów); ASM – 6% (3 pacjentów).</p> <p><u>Liczba przebytych linii leczenia:</u> brak danych</p> <p><u>Poprzednie terapie w populacji SP (pacjenci otrzymywali różne wysokości dawki AVA) (% pacjentów):</u> Dowolne leczenie – 59%, midostauryna – 33%, kladrybina – 14%, imatynib – 7%, interferon – 6%</p> <p><u>Poprzednie terapie w populacji RE (pacjenci otrzymywali różne wysokości dawki AVA) (% pacjentów):</u> Dowolne leczenie – 60%, midostauryna – 32%, kladrybina – 13%, interferon – 6%, imatynib – 6%, hydroksykarbamid – 6%, inne (azacytydyna, eksperymentalne leki przeciwnowotworowe, brentuksymab vedotin, ibrutinib, ruksolitynib, peginterferon α2a, decytabina, chlorambucyl, obinutuzumab, rytuksymab) – 30%</p>	
<p>PATHFINDER</p> <p><u>Publikacja pełnotekstowa:</u> Gotlib 2021</p> <p><u>Abstrakty konferencyjne:</u> DeAngelo 2021b George 2021 Hartmann 2022 Maurer 2021</p>	<p>Wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo AVA u dorosłych pacjentów z AdvSM (badanie w toku).</p> <p>Badanie obejmuje 2 kohorty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kohorta 1 obejmująca pacjentów z ≥ 1 mierzalnym objawem typu C wg kryteriów mIWG-MRT-ECNM zgodnie z decyzją komisji centralnej, 	<p>Wybrane kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat. • Udokumentowane rozpoznanie AdvSM zgodnie z kryteriami diagnostycznymi WHO (przed włączeniem do badania diagnoza potwierdzona w oparciu o wyniki oceny szpiku kostnego pochodzące z centralnego laboratorium), w tym ASM, SM-AHN (AHN pochodzenia mieloidalnego, z następującymi wyjątkami: ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka, mieloidalny AHN z $\geq 10\%$ blastów w szpiku kostnym lub krwi obwodowej, nowotwory z ekspresją chromosomu Philadelphia; dopuszczalne spontaniczne łagodne AHN pochodzenia limfoidalnego o niskim stopniu złośliwości np. przewlekła białaczka limfocytowa niewymagające leczenia) oraz MCL (w tym z obecnym komponentem AHN). 	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ogólna odpowiedź na leczenie (remisja całkowita, remisja całkowita z częściową odpowiedzią hematologiczną, remisja częściowa i poprawa kliniczna) według kryteriów mIWG-MRT-ECNM,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Radia 2022b Reiter 2021a Reiter 2021b Gotlib 2023a Gotlib 2023b Gotlib 2023c <u>Raporty:</u> NCT03580655 EUCTR 2017 004836</p> <p>Źródło finansowania: Blueprint Medicines</p>	<p>• kohorta 2 obejmująca pacjentów bez mierzalnych objawów typu C wg kryteriów mIWG-MRT-ECNM zgodnie z decyzją komisji centralnej.</p> <p>Okres obserwacji^a: W ramach badania przeprowadzono 3 analizy pośrednie (IA; ang. <i>interim analysis</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • IA1: mOB wynosiła: 10,4 mies. dla populacji RE i 7,0 mies. dla populacji SP (cut-off: 23.06.2020 r.), pacjenci otrzymujący AVA w ramach $\geq 1L$, • IA2: mOB wynosiła: 9,7 mies. dla pacjentów otrzymujących AVA w ramach 1L, 7 mies. dla populacji SP oraz 14,6 mies. dla populacji RE otrzymującej AVA w ramach $\geq 2L$ (cut-off: 20.04.2021 r.), • IA3: mOB wynosiła: 2 lata (24 mies.) dla pacjentów z populacji SP otrzymujących AVA w ramach $\geq 1L$ (cut-off: 09.09.2022 r.). <p>Interwencja: AVA w początkowej i maksymalnej dawce 200 mg przyjmowany doustnie raz na dobę. Leczenie AVA kontynuowano do momentu progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub wycofania zgody.</p> <p>Liczebność populacji – analiza skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Populacja RE, $\geq 2L$, 200 mg, mOB 14,6 mies. – 47 pacjentów¹³ 	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku SM-AHN przebyta terapia właściwa dla AHN (o ile taka terapia była wskazana przez badacza). • Przeprowadzona w 56. dniu biopsja szpiku kostnego, oceniona przez centralne laboratorium patomorfologiczne. • Odnoszące się tylko do kohorty I: Obecność co najmniej 1 mierzalnego objawu typu C wg mIWG-MRT-ECNM (nie dotyczy MCL). • Stężenie tryptazy w surowicy ≥ 20 ng/ml. • W przypadku stosowania terapii cytoredukcyjnej przerwanie leczenia w ciągu ostatnich 12 tygodni z powodu progresji choroby, choroby opornej na leczenie, braku skuteczności lub nietolerancji. • Stosowane przez ≥ 14 dni stabilne terapie nienowotworowe w leczeniu mastocytozy (stała dawka, brak wdrożenia nowych leków na mastocytozę układową) – kryterium nie ma zastosowania w przypadku choroby postępującej, gdy w najlepszym interesie pacjenta leży szybkie włączenie do badania. • W przypadku stosowania kortykosteroidów dawka prednizonu musi wynosić ≤ 20 mg/dobę (lub równoważna) i musi być stabilna przez ≥ 14 dni – kryterium nie ma zastosowania w przypadku choroby postępującej, gdy w najlepszym interesie pacjenta leży szybkie włączenie do badania. • Stan sprawności według ECOG 0–3. <p>Wybrane kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przebyte leczenie AVA. • Otrzymanie dowolnej terapii cytoredukcyjnej (w tym midostauryny i innych TKI, hydroksymocznika, azacytydyny) lub badanego leku w czasie krótszym niż 14 dni oraz kladrybiny, interferonu alfa, pegylowanego interferonu i jakiegokolwiek terapii przeciwciałami (np. brentuksymab vedotin) w czasie krótszym niż 28 dni przed przeprowadzeniem biopsji szpiku kostnego do tego badania (w przypadku choroby postępującej i gdy szybkie włączenie do badania leży w najlepszym interesie pacjenta, terapię cytoredukcyjną można przerwać na 1 dzień przed biopsją szpiku kostnego). • Przebyta radioterapia w ciągu 14 dni przed biopsją szpiku kostnego, chyba że zastosowano ją w celu złagodzenia określonych miejsc choroby (np. zmiany kostnej). • Otrzymanie dowolnego hematopoetycznego czynnika wzrostu w ciągu 14 dni od biopsji szpiku kostnego. • Konieczność jednoczesnej terapii lekiem będącym silnym inhibitorem, silnym induktorem lub umiarkowanym induktorem CYP3A4. • Przebycie poważnego zabiegu chirurgicznego w ciągu 14 dni od przyjęcia pierwszej dawki badanego leku (procedury chirurgiczne, takie jak umieszczenie cewnika w żyłę centralnej, biopsja szpiku kostnego i umieszczenie zgłębnika żywieniowego, są uważane za drobne zabiegi chirurgiczne). 	<p>zgodnie z decyzją komisji centralnej.</p> <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do wystąpienia zdarzeń (TTR, DOR, PFS) • zmiana w stopniu nacieczenia mastocytami, • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • zdarzenia niepożądane, • jakość życia pacjentów.

¹³ a dla najdłuższej dostępnej 2-letniej mOB 53 pacjentów

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> • Populacja PPRE (ang. <i>pure pathologic response-evaluable population</i>) – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA oraz spełniali jedno z dwóch założeń: przebyli ≥ 2 oceny szpiku kostnego i pozostawali w badaniu przez okres ≥ 6 cykli (6 x 28 dni) lub odbyli wizytę związaną z zakończeniem badania; $\geq 2L$, 200 mg; N=59 pacjentów <p>Liczebność populacji – analiza bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Populacja SP; $\geq 1L$, 200 mg, mOB 7,0 mies. – 62 pacjentów • Populacja SP; $\geq 1L$, 200 mg, cut-off: 20.04.2021 r. (mOB: bd) – 107 pacjentów 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Kwalifikowanie się w opinii badacza do allogenicznego przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych w leczeniu mastocytozy układowej.</i> • <i>Eozynofilia i pozytywny wynik fuzji FIP1L1-PGDFRA, z wyjątkiem nawrotu lub progresji choroby podczas wcześniejszej terapii imatynibem. W przypadku eozynofilii ($>1,5 \times 10^9/l$) i braku wykrywalnej mutacji KIT D816 pacjent musi zostać przebadany pod kątem mutacji fuzyjnej PDGFRA metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) lub PCR.</i> • <i>Rozpoznanie lub leczenie innego pierwotnego nowotworu złośliwego w ciągu 3 lat przed podaniem pierwszej dawki badanego leku (nie dotyczy przypadków całkowicie usuniętego raka podstawnokomórkowego i płaskonabłonkowego skóry, leczonego miejscowo raka gruczołu krokowego oraz całkowicie usuniętego raka in situ w dowolnym miejscu).</i> • <i>Spełnianie dowolnego z następujących kryteriów laboratoryjnych: AspAT lub AIAT $>3,0 \times$ Górnej Granicy Normy (GGN) (bez ograniczeń, jeśli wynika z powodu podejrzenia naciekania wątroby przez komórki tuczne), bilirubina $>1,5 \times$ GGN (bez ograniczeń, jeśli wynika z powodu podejrzenia naciekania wątroby przez komórki tuczne lub chorobę Gilberta - w przypadku choroby Gilberta wykluczeniem byłoby stężenie bilirubiny $>2,0 \times$ GGN), współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ lub kreatynina $>1,5 \times$ GGN, liczba płytek krwi $<50 \text{ 000}/\mu\text{l}$ (w ciągu 4 tygodni od podania pierwszej dawki badanego leku) lub otrzymanie transfuzji płytek krwi.</i> • <i>Odstęp QT skorygowany za pomocą wzoru Fridericia (QTcF) $>480 \text{ ms}$.</i> • <i>Obecność w wywiadzie zaburzeń napadowych (np. padaczka) lub konieczność leczenia przeciwpadaczkowego.</i> • <i>Przebyte incydenty naczyniowo-mózgowe lub przemijającego ataku niedokrwiennego w ciągu 1 roku przed podaniem pierwszej dawki badanego leku.</i> • <i>Istniejące ryzyko lub niedawno przebyte krwawienie wewnętrzne (w ciągu 12 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku), np. tętniak mózgu, jednoczesne stosowanie antagonisty witaminy K.</i> <p><u>Poprzednie terapie w populacji SP otrzymującej AVA w ramach $\geq 1L$ (N=107; % pacjentów, dostępne informacje):</u> Midostauryna – 79%, kładrybina – 17%</p> <p><u>Podtyp AdvSM – populacja SP otrzymująca AVA w ramach $\geq 1L$ (N=107):</u> SM-AHN – 66%; MCL – 14%; ASM – 20%.</p> <p><u>Podtyp AdvSM – populacja RE otrzymująca AVA w ramach $\geq 2L$:</u> SM-AHN – 62%; MCL – 21%; ASM – 17%.</p> <p><u>Liczba przebytych linii leczenia w populacji RE otrzymującej AVA w ramach $\geq 2L$ (% pacjentów):</u> jedna – 58%, dwie – 28%, trzy – 6%, cztery – 6%, pięć – 0%, sześć – 2%</p> <p><u>Poprzednie terapie w populacji RE otrzymującej AVA w ramach $\geq 2L$ (% pacjentów):</u> Midostauryna – 79%, kładrybina – 17%, interferon α – 15%, hydroksykarbamid – 11%, imatynib – 11%, dazatynib – 9%, azacytydyna – 6%, inne (eksperymentalne leki przeciwnowotworowe, decytabina, talidomid, allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego, nilotynib, niesprecyzowane inhibitory kinazy białkowej, analogi puryn) – 16%.</p> <p>Brak charakterystyki populacji 53 pacjentów RE i SP otrzymujących AVA w ramach $\geq 2L$ dla najdłuższej dostępnej mOB wynoszącej 2 lata.</p>	

[^] badanie jest w toku – podano najdłuższe okresy obserwacji, dla których dostępne są wyniki

DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*); IA – analiza pośrednia (ang. *interim analysis*); mIWG-MRT-ECNM – modified International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment & European Competence Network on Mastocytosis; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); RE – populacja możliwa do oceny pod względem odpowiedzi na leczenie (ang. *response-evaluable population*); SP – populacja oceniana pod względem bezpieczeństwa (ang. *safety population*)

Skrótowa charakterystyka pozostałych badań włączonych do analizy:

Analiza łączna EXPLORER + PATHFINDER

Do analizy włączono pacjentów z AdvSM otrzymujących AVA w dawce 200 mg w ramach badań EXPLORER i PATHFINDER (cut-off: 20.04.2021 r., mOB: 17,7 mies.). Do analizy skuteczności (odpowiedź na leczenie, OS, DOR, TTR) włączono populację 31 pacjentów RE otrzymujących AVA w ramach $\geq 2L$ (mediana wieku: 68 lat, zakres: 37-82; liczba wcześniejszych linii leczenia: 1 – 58%, ≥ 2 – 42%), natomiast analizę bezpieczeństwa przeprowadzono z udziałem 126 pacjentów SP leczonych AVA w $\geq 1L$ oraz 53 pacjentów SP leczonych w $\geq 2L$. Wyniki analizy klinicznej dla skuteczności przedstawiono dla populacji docelowej (dla chorych leczonych AVA w $\geq 2L$), natomiast wyniki dla analizy bezpieczeństwa i analizy jakości życia przedstawiono w pierwszej kolejności również dla tej populacji, ale ze względu na ich ograniczoną liczbę przedstawiono je także dla wszystkich pacjentów ($\geq 1L$).

Porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą ITC

W ramach porównania wyróżniono 2 grupy:

- Grupa AVA – 176 pacjentów z AdvSM otrzymujących AVA w dowolnej dawce w $\geq 1L$ w ramach badań EXPLORER i PATHFINDER, cut-off: 20.04.2021 r.,
- Grupa ST – dane z kart medycznych pacjentów z AdvSM w wieku ≥ 18 lat, którzy otrzymali leczenie ogólnoustrojowe ST w $\geq 1L$ od dnia 01.01.2009 r. w 6 ośrodkach (2 w Stanach Zjednoczonych i 4 w Europie). Do analizy bezpieczeństwa włączono 161 pacjentów (odpowiadające przebyciu 250 linii terapii), a w analizie skuteczności uwzględniono 141 pacjentów (odpowiadające przebyciu 222 linii terapii) dla których dostępne były informacje o stanie sprawności. Mediana liczby linii terapii na pacjenta z grupy ST wynosiła 1,0 (zakres od 1,0 do 7,0). Wśród zgromadzonych danych dotyczących 222 przebytych linii terapii dostępne były informacje o 118 pierwszych liniach leczenia (53%), 69 drugich liniach leczenia (31%) i 35 trzecich lub późniejszych liniach leczenia (16%). Dane zostały zebrane retrospektywnie, cut-off: 04.10.2021 r.

Substancjami czynnymi stosowanymi w grupie ST były: midostauryna (51%), kladrybina (25%), hydroksykarbamid (9%), interferon α (6%), pegylowany interferon (4%), ripretynib (2%), brentuksymab vedotin (2%), ibrutynib (2%), azacytydyna (2%), dazatynib (1%), imatynib (1%), gemtuzumab ozogamycyny (<1%). Odsetki pacjentów z ramienia ST z poszczególnymi podtypami klinicznymi AdvSM były następujące: ASM – 31%, SM-AHN – 54%, MCL – 15%.

Przed przeprowadzeniem porównania pośredniego charakterystyki obydwóch grup pacjentów zostały dostosowane z zastosowaniem metody IPTW (ang. *inverse probability of treatment weighting*), składającej się z dwóch etapów:

- szacowania dla każdego pacjenta z porównywanych grup wskaźnika prawdopodobieństwa przynależności (ang. *propensity score*) do grupy badanej; uzyskany wskaźnik służył następnie do określenia wag w celu zrównoważenia różnic w charakterystyce porównywanych grup,
- wyprowadzenia wag, które zastosowano w celu uzyskania skorygowanych wyników.

Porównywane grupy zostały dostosowane w ramach 13 parametrów, spośród których przed dostosowaniem populacji największe standaryzowane różnice między populacjami odnotowano w zakresie regionu pochodzenia (99%), typu wcześniejszego leczenia w podziale na grupy terapii (65% dla terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej), podtypu klinicznego AdvSM (34% dla ASM), wyjściowego poziomu trombocytopenii (33%) oraz liczby przebytych linii leczenia (32% dla osób bez wcześniejszej terapii) – szczegółowe informacje znajdują się w rozdziale 3.2.2 AKL wnioskodawcy. Po dostosowaniu populacji standaryzowana różnica pomiędzy grupami pod względem analizowanych parametrów zmalała do $\leq 10\%$ z wyjątkiem typu wcześniejszego leczenia (15% dla terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej) oraz regionu pochodzenia (12%).

Pierwszorzędowym punktem końcowym było OS (definicje w tabeli), analizowano także czas trwania terapii, zmianę w stężeniu tryptazy w surowicy oraz maksymalną redukcję stężenia tryptazy w surowicy.

Tabela 15. Definicja pierwszorzędnego punktu końcowego w porównaniu pośrednim ITC w zależności od grupy leczenia (źródło: AKL wnioskodawcy)

Pierwszorzędowy punkt końcowy	Definicja	
	Grupa ST	Grupa AVA
Przeżycie całkowite (OS)	Czas między rozpoczęciem każdej linii leczenia a zgonem z jakiegokolwiek przyczyny (jeśli pacjenci żyli na koniec badania, dokonano ich cenzurowania w dniu ostatniego kontaktu)	Czas między pierwszą dawką AVA a zgonem z jakiegokolwiek przyczyny (jeśli pacjenci żyli na koniec badania, dokonano ich cenzurowania w dniu ostatniej znanej daty życia)

Dla grupy ST przedstawione zostały również dane o zdarzeniach niepożądanych skutkujących modyfikacją lub zakończeniem leczenia, hospitalizacją albo śmiercią pacjenta. *W ramach porównania pośredniego odstąpiono od analizy bezpieczeństwa w grupie AVA ze względu na brak danych dla analogicznie zdefiniowanych zdarzeń niepożądanych.*

W grupie ST wyodrębniono także subpopulację osób leczonych midostauryną (MIDO; 94 pacjentów odpowiadających przebyciu 99 linii terapii) i kładrybiną (KLAD; 44 pacjentów odpowiadających przebyciu 49 linii terapii) i dokonano porównania pośredniego OS pomiędzy grupą AVA i MIDO oraz AVA i KLAD.

Porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą MAIC

W tym opracowaniu porównano wyniki badań EXPLORER i PATHFINDER z wynikami badań rejestracyjnych dla midostauryny. W porównaniu wyróżniono 2 grupy:

- Grupa AVA – 86 pacjentów otrzymujących AVA w dowolnej dawce w $\geq 1L$ w ramach badania EXPLORER i 62 pacjentów z badania PATHFINDER,
- Grupa MIDO – w ramach tej grupy uwzględniono wyniki pacjentów z AdvSM włączonych do dwóch wielośrodkowych, jednoramiennych, otwartych badań klinicznych D2201 i A2213, leczonych midostauryną w $\geq 1L$.

Pierwszorzędnym punktem końcowym było OS, zdefiniowane we wszystkich analizowanych badaniach jako czas między rozpoczęciem leczenia a zgonem z jakiegokolwiek przyczyny. Analizowano także ORR i CR, ale z porównania tych dwóch punktów końcowych wyłączono badanie A2213 ze względu na brak oceny jego wyników wg kryteriów mIWG-MRT-ECNM zastosowanych w badaniach EXPLORER i PATHFINDER (dla badania D2201 dostępne były wyniki ocenione *post hoc* wg kryteriów IWG-MRT-ECNM).

Przed przeprowadzeniem porównania pośredniego charakterystyka pacjentów z grupy MIDO została dostosowana do charakterystyki populacji pacjentów z badań EXPLORER i PATHFINDER pod względem 6 parametrów, spośród których największe różnice między populacjami dotyczyły stanu sprawności wg ECOG, wcześniejszego przebiegu terapii, stężenia tryptazy w surowicy ≥ 125 ng/ml i statusu obecności mutacji KIT D816V (szczegółowe informacje w rozdziale E.2 AKL wnioskodawcy). Charakterystyka pacjentów po dostosowaniu populacji nie jest dostępna.

Dla grupy MIDO nie były dostępne dane dotyczące chorych leczonych midostauryną w $\geq 2L$, dlatego w porównaniu przyjęto założenie, że efekty terapeutyczne midostauryny wśród uprzednio nieleczonych, jak i leczonych chorych są porównywalne, i skorzystano z danych dotyczących pacjentów leczonych midostauryną w $\geq 1L$.

Badanie dotyczące skuteczności praktycznej AVA (Saunders 2022)

Było to wielośrodkowe (11 szpitali w Wielkiej Brytanii), retrospektywne badanie obserwacyjne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii AVA. Populację badaną stanowiło 13 pacjentów, z których dla 77% AVA stanowił 1. linię terapii, a 23% przebyło jedną wcześniejszą linię leczenia: azacytydyną (8%, 1 pacjent), kładrybiną (8%, 1 pacjent) lub midostauryną (8%, 1 pacjent). 69% pacjentów rozpoczęło stosowanie AVA od dawki 200 mg, mediana okresu leczenia wynosiła 504 dni (zakres od 75 do 1168 dni). W badaniu oceniano ogólną odpowiedź na leczenie (ORR), bezpieczeństwo terapii, zmianę stężenia tryptazy w surowicy krwi, zmianę parametrów biochemicznych krwi i zmianę objętości śledziony.

Ocena korzyści klinicznej

Na potrzeby AKL wnioskodawcy przeprowadzona została ocena korzyści klinicznej ze stosowania AVA za pomocą formularza ESMO-MCBS (Magnitude of Clinical Benefit Scale) w wersji 1.1. Zastosowano formularz przeznaczony do oceny badań jednoramiennych w „chorobach sierocych” (*orphan diseases*) oraz chorób o „wysokiej niezaspokojonej potrzebie terapeutycznej” (*high unmet need*), gdy pierwszorzędnym punktem końcowym jest PFS lub ORR. Oceny dokonano z użyciem danych z badania PATHFINDER. Charakterystykę zastosowanego formularza podano w tabeli poniżej.

Tabela 16. Formularz ESMO-MCBS wykorzystany do oceny korzyści klinicznej ze stosowania AVA w oparciu o dane z badania PATHFINDER (źródło: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs>)

Kwestionariusz	Definicja
<p>Formularz do oceny korzyści klinicznej ESMO-MCBS (Magnitude of Clinical Benefit Scale), wersja 1.1, formularz 3</p>	<p>Formularz przeznaczony do oceny badań jednoramiennych w „chorobach sierocych” (<i>orphan diseases</i>) oraz chorób o „wysokiej niezaspokojonej potrzebie terapeutycznej” (<i>high unmet need</i>), gdy pierwszorzędownym punktem końcowym jest PFS lub ORR.</p> <p>Do formularza wprowadza się dane dotyczące długości PFS lub odsetka i długości trwania ORR (PR+CR). Podaje się także dodatkowe informacje nt. obecności w badaniu drugorzędowego punktu końcowego dotyczącego oceny jakości życia (i ewentualnie wyniku uzyskanego dla tego punktu końcowego) i odsetka ciężkich (3–4 stopień nasilenia) działań ubocznych wpływających na codzienne funkcjonowanie pacjentów. Dodatkowy punkt do oceny przyznaje się także w przypadku dostępności wyników potwierdzającego badania IV fazy o odpowiedniej wielkości grupy badanej.</p> <p>W przypadku wskazań określonych jako „non-curative setting”, skala ocen możliwych do uzyskania za pomocą formularza ESMO-MCBS ma zakres od 1 do 5, z ocenami 4 oraz 5 oznaczającymi „znaczną korzyść” (<i>substantial benefit</i>).</p>

Dane z badania PATHFINDER oceniono pod względem ogólnej odpowiedzi na leczenie (ang. *overall response rate*, ORR), której definicję podano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Definicja ogólnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z formularzem ESMO-MCBS oraz według publikacji wyników badania PATHFINDER (źródło: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs>, Gotlib 2021)

Punkt końcowy	Definicja	
	Formularz ESMO-MCBS	Badanie PATHFINDER
<p>Ogólna odpowiedź na leczenie (ang. <i>overall response rate</i>, ORR)</p>	<p>Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i>, PR) + całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>, CR)</p>	<p>Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete remission with full hematologic recovery</i>, CR) + całkowita odpowiedź na leczenie z częściową regeneracją hematologiczną (ang. <i>complete remission with partial hematologic recovery</i>, CRh) + częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial remission</i>, PR) + poprawa kliniczna (ang. <i>clinical improvement</i>, Clm) [definicja wg kryteriów mIWG-MRT-ECNM]</p>

Tabela 18. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie AdvSM według mIWG-MRT-ECNM (źródło: AKL wnioskodawcy)

Rodzaj odpowiedzi	Kryteria
<p>Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)</p>	<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>
<p>Całkowita odpowiedź na leczenie z częściową regeneracją hematologiczną (CRh)</p>	<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 Poziom hemoglobiny $> 8,0$ g/dl.
<p>Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)</p>	<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>

Rodzaj odpowiedzi	Kryteria
Poprawa kliniczna (CI _m)	<ul style="list-style-type: none"> Czas trwania odpowiedzi musi wynosić ≥ 12 tygodni Wymagane spełnienie ≥ 1 kryterium odpowiedzi niehematologicznej i/lub hematologicznej [dotyczących określonych objawów typu C], pacjenci nie kwalifikujący się do grupy z CR/CR_h, PR lub PD.
Stabilizacja choroby (SDi)	Pacjenci nie kwalifikujący się do grupy z CR/CR _h , PR, CI _m 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 $\geq 0,5$ g/dl Pacjenci z wyjściowym niehematologicznym uszkodzeniem narządów ≥ 3. stopnia – $\geq 100\%$ zwiększenie nieprawidłowości diagnostycznych; Pacjenci z wyjściową niewymagającą transfuzji niedokrwistością lub małopłytkowością ≥ 2. stopnia – konieczność transfuzji ≥ 4 jednostek czerwonych krwinek lub płytek krwi w ciągu 8 tygodni.

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

Ocena jakości życia

Ocenę jakości życia na potrzeby badania PATHFINDER przeprowadzono za pomocą trzech kwestionariuszy, których charakterystykę zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Formularze oceny jakości życia wykorzystane w badaniu PATHFINDER (źródło: APD wnioskodawcy)

Kwestionariusz	Definicja
Kwestionariusz AdvSM-SAF (ang. <i>AdvSM Symptom Assessment Form</i>)	<p>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. (...)</p> <p>W pracy Taylor 2021 opartej o badanie kliniczne EXPLORER dla kwestionariusza AdvSM-SAF TSS (ang. <i>total symptom score</i>) jako zmianę istotną klinicznie zaproponowano 2-4 pkt. * dla różnic pomiędzy grupami oraz 9-14 pkt. dla różnic dla pacjenta.</p>
Kwestionariusz PGIS (ang. <i>Patient Global Impression of Symptom Severity</i>)	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. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire C30</i>)	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).

* W publikacji źródłowej: 4-7 pkt.

Nie odnaleziono informacji dotyczących istotnej klinicznie zmiany w wynikach kwestionariuszy PGIS i EORTC QLQ-C30 dla pacjentów z AdvSM.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę nierandomizowanych badań EXPLORER i PATHFINDER oraz badania dotyczącego skuteczności praktycznej AVA Saunders 2022 przeprowadzono za pomocą skali NICE. Badania EXPLORER i PATHFINDER oceniono na 7/8 pkt. – przyczyną obniżenia punktacji był brak informacji o konsekwentnym sposobie rekrutacji w badaniach. Badanie Saunders 2022 oceniono na 1/8 pkt. – przyznano punkt za badanie wielośrodkowe.

Tabela 20. Ocena jakości włączonych badań przeprowadzona przez wnioskodawcę

Badanie	Ocena jakości w skali
EXPLORER	Skala NICE: 7/8 (brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów)

Badanie	Ocena jakości w skali
PATHFINDER	Skala NICE: 7/8 (brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów)
Saunders 2022	Skala NICE: 1/8 (przyznano punkt za badanie wielośrodkowe)

Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena ryzyka popełnienia błędu została przeprowadzona w sposób prawidłowy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdz. 9 AKL wnioskodawcy):

- *Zidentyfikowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo AVA, w tym przede wszystkim badanie II fazy PATHFINDER miały charakter jednoramiennych prób klinicznych. W związku z tym nie ma porównania bezpośredniego AVA z komparatorem (ST) i wynika z tego konieczność przeprowadzenia porównań pośrednich. Niemniej jednak w analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem, w ramach których skorygowano różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów w porównywanych badaniach, a wyniki porównań są spójne i świadczą o wysokim poziomie efektu terapeutycznego AVA względem ST. Należy też zaznaczyć, że tocząca się w 2019 roku ocena refundowanej obecnie w AdvSM midostauryny (produkt leczniczy Rydapt) również opierała się na dowodach pochodzących z badań jednoramiennych. Rada Przejrzystości przy AOTMiT w swojej opinii dotyczącej midostauryny zwróciła uwagę na fakt, że wnioskowanie wskazanie należy do chorób rzadkich w związku z czym przeprowadzenie badania randomizowanego jest istotnie utrudnione.*
- *Komparator w porównaniu pośrednim stanowił przekrój terapii stosowanych w AdvSM, niemniej znaczna większość chorych leczona była terapiami, które stanowią praktykę kliniczną w Polsce (kładrybina, midostauryna, hydroksymocznik, interferon). Biorąc pod uwagę, że 85% pacjentów otrzymywało leczenie nie odbiegające od opcji terapeutycznych refundowanych w polskich warunkach wyniki porównania pośredniego AVA z ST w uznano za właściwe do oparcia wnioskowania o skuteczności ww. terapii. Niemniej należy pamiętać, że porównania pośrednie cechują się ograniczoną wiarygodnością a ich wyniki należy interpretować z ostrożnością.*
- *Terapię AVA oceniano wśród pacjentów leczonych w ramach 1., ale też i 2. i kolejnych linii terapii zaawansowanej mastocytozy. Niemniej dostępne są wyniki analiz skuteczności, jakości życia i bezpieczeństwa dla pacjentów leczonych w populacji docelowej ($\geq 2L$). Także wyniki porównania pośredniego z ST dostępne są dla populacji chorych leczonych uprzednio co najmniej jedną linią terapii.*
- *Dotychczas nie zidentyfikowano badań dotyczących efektywności rzeczywistej AVA opublikowanych w formie pełnotekstowej. Niemniej do analizy klinicznej włączono badanie w formie doniesienia konferencyjnego Saunders 2022 uwzględniające 13 pacjentów, którego wyniki są spójne z wynikami badania klinicznego PATHFINDER. Należy mieć również na uwadze, że ograniczone dowody dotyczące efektywności rzeczywistej AVA mogą wynikać z faktu, że rejestracja terapii w AdvSM nastąpiła niedawno (EMA: marzec 2022 roku, FDA: czerwiec 2021).*

Komentarz analityków Agencji: Ograniczeniem badania dotyczącego skuteczności praktycznej AVA Saunders 2022 jest mała grupa badana, obejmująca 13 pacjentów. Niewielka liczba pacjentów może wynikać z tego, że AdvSM należy do chorób rzadkich. Ponadto w przypadku 77% pacjentów AVA stosowany był jako 1. linia leczenia, co ogranicza możliwość odniesienia opisanych wyników do populacji wnioskowanej. Należy również zauważyć, że badanie zostało ocenione w skali NICE na 1/8 pkt. (otrzymało punkt za badanie wielośrodkowe).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy nie zidentyfikowano badań randomizowanych, jak również wiarygodnych badań nierandomizowanych dedykowanych bezpośredniemu porównaniu interwencji wnioskowanej względem obranych komparatorów.
- Definicja ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) przyjęta w badaniu PATHFINDER (ORR = całkowita odpowiedź na leczenie (CR) + CR z częściową regeneracją hematologiczną + częściowa odpowiedź na leczenie (PR) + poprawa kliniczna) różni się od definicji podanej w użytym przez wnioskodawcę formularzu oceny korzyści klinicznej ESMO-MCBS (ORR = CR + PR), co prawdopodobnie mogło wpłynąć na zawyżenie otrzymanego wyniku oceny.
- Dla części wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie w badaniach EXPLORER i PATHFINDER nie było możliwości zweryfikowania podanych danych z dokumentami źródłowymi.

4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W porównaniu pośrednim ITC dane grupy kontrolnej zbierane były retrospektywnie, z wcześniejszego okresu niż badania kliniczne technologii wnioskowanej (dane od 01.01.2009 r., podczas gdy badania kliniczne AVA prowadzone są od 2016 r.). Ponadto w przypadku porównań z dostosowaniem populacji konieczna jest ostrożność w interpretacji uzyskanych wyników.
- W ramach porównania pośredniego ITC nie zostało wykonane porównanie dotyczące bezpieczeństwa terapii pomiędzy grupami AVA i ST ze względu na brak analogicznie zdefiniowanych danych dotyczących bezpieczeństwa dla obydwóch grup.
- W porównaniu pośrednim z dostosowaniem metodą MAIC w grupie leczonej midostauryną nie były dostępne dane dla podgrupy pacjentów $\geq 2L$, co ogranicza możliwość odniesienia wyników tego porównania do populacji wnioskowanej.
- W porównaniu pośrednim z dostosowaniem metodą MAIC nie była dostępna charakterystyka pacjentów po wykonaniu dostosowania populacji.
- Nie przedstawiono oceny jakości badań jednoramiennych D2201 i A2213 włączonych do porównania pośredniego z dostosowaniem metodą MAIC jako dane dla komparatora (midostauryny).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W poniższym rozdziale przedstawiono wyniki uzyskane dla pacjentów leczonych AVA w drugiej i kolejnych liniach terapii ($\geq 2L$), prezentując w niektórych przypadkach dodatkowo lub uzupełniająco (w razie braku wyników dla tej populacji) także wyniki dla populacji szerszej: pacjentów leczonych AVA w pierwszej i kolejnych liniach leczenia ($\geq 1L$).

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badania EXPLORER i PATHFINDER oraz ich analiza łączna

Najdłuższe dostępne okresy obserwacji wynosiły:

- dla badania EXPLORER – mediana okresu obserwacji (mOB): 26 mies.,
- dla badania PATHFINDER – mOB: 24 mies.,
- dla analizy łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER – mOB: 17,7 mies.

Przeżycie całkowite (OS)

Według danych dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji badań EXPLORER i PATHFINDER oraz ich analizy łącznej, mediana OS dla pacjentów leczonych AVA w $\geq 2L$ nie została osiągnięta zarówno w populacji SP, jak i w populacji RE. Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 21. Przeżycie całkowite u pacjentów z AdvSM i wg podtypów klinicznych leczonych AVA w $\geq 2L$ w dostępnych okresach obserwacji w badaniach EXPLORER i PATHFINDER

Badanie	mOB	Populacja	AdvSM		Podtyp AdvSM					
					ASM		SM-AHN		MCL	
			N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]
	17,7 mies.	RE	31	NR [bd, bd]	1	bd	22	bd	8	bd

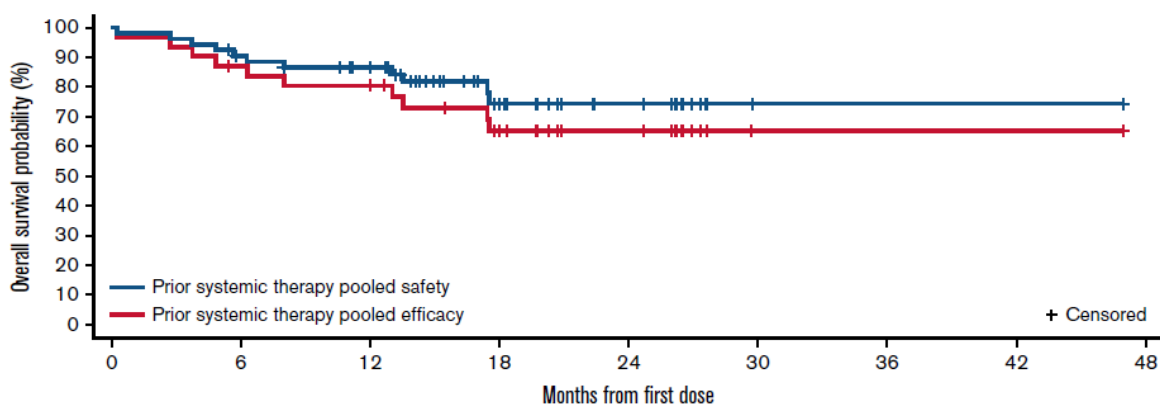
Badanie	mOB	Populacja	AdvSM		Podtyp AdvSM					
					ASM		SM-AHN		MCL	
			N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]
EXPLORER + PATHFINDER		SP	53	NR [15; 19,7]	6	bd	34	bd	13	bd
PATHFINDER	24 mies. ^a	RE	53	NR [NR; NR]	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	14,6 mies. ^b	RE	47	NE [17,5; NE]	8	NE [NE, NE]	29	NE [17,5; NE]	10	NE [13,5; NE]
	7 mies.	SP	67	NE [NE, NE]	14	bd	41	bd	13 ^c	bd
EXPLORER	26 mies.	RE	11	NE [13; NE]	1	NE [NE, NE]	6	NE [8, NE]	4	NE [NE, NE]

bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji, NE – niemożliwe do oceny (ang. *not evaluable*), NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*).

a) Dla pacjentów z populacji SP otrzymujących AVA w ramach $\geq 1L$ mOB wynosiła 2 lata (cut-off: 9 września 2022 roku).

b) Podana mediana okresu obserwacji dla AdvSM, dla poszczególnych postaci klinicznych odpowiednio: ASM 8,6 mies., SM-AHN 17,8 mies., MCL 14,6 mies.

c) W publikacji źródłowej: 12.



Number at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Prior systemic therapy pooled safety	53	46	39	18	9	1	1	1	0
Prior systemic therapy pooled efficacy	31	26	23	16	9	1	1	1	0

Rysunek 1. Przeżycie całkowite pacjentów leczonych AVA w $\geq 2L$ z populacji SP i RE z analizy łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER, mediana okresu obserwacji: 17,7 mies. (źródło: AKL wnioskodawcy, str. 37)

Estymowane odsetki przeżycia całkowitego pacjentów leczonych AVA w $\geq 2L$ całościowo dla AdvSM (wartość niższa – dla populacji RE, wartość wyższa – dla populacji SP) oraz dla poszczególnych podtypów klinicznych wynosiły:

- w 12. miesiącu od rozpoczęcia terapii: 80-87% (ASM: 100%, SM-AHN: 67-79%, MCL: 80-100%),
- w 24. miesiącu od rozpoczęcia terapii: 65-74% (ASM: brak danych, SM-AHN: 50-66%, MCL: 67-100%);
- w 36. miesiącu od rozpoczęcia leczenia: 74% (populacja RE badania EXPLORER leczonych AVA w $\geq 2L$, brak danych dla podtypów).

Progresja choroby

W badaniach EXPLORER i PATHFINDER w populacji pacjentów RE leczonych AVA w $\geq 2L$ mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) nie została osiągnięta zarówno w przypadku AdvSM ogółem, jak i dla poszczególnych podtypów klinicznych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. PFS u pacjentów z populacji RE leczonych AVA w $\geq 2L$ w ramach badań EXPLORER i PATHFINDER (AdvSM ogółem i wg podtypów klinicznych)

Badanie	mOB	AdvSM		Podtyp AdvSM					
				ASM		SM-AHN		MCL	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]
PATHFINDER	24 mies. ^a	53	NR [30; NR]	bd	Bd	bd	bd	bd	bd
	14,6 mies. ^b	47	NE [17,5; NE]	8	NE [NE, NE]	29	NE [17,4; NE]	10	NE [10,5; NE]
EXPLORER	26 mies.	11	NE [13; NE]	1	NE [NE, NE]	6	NE [8, NE]	4	NE [NE, NE]

bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji, NE – niemożliwe do oceny (ang. *not evaluable*), NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

a) Dla pacjentów z populacji SP otrzymujących AVA w ramach $\geq 1L$ mOB wynosiła 2 lata (cut-off: 9 września 2022 roku)

b) Podana mediana okresu obserwacji dla AdvSM, dla poszczególnych postaci klinicznych odpowiednio: ASM 8,6 mies., SM-AHN 17,8 mies., MCL 14,6 mies.

Estymowane odsetki pacjentów bez progresji choroby w populacji RE leczonej AVA w $\geq 2L$ wyniosły:

- w 12. miesiącu od rozpoczęcia leczenia: 78-82% (ASM: 100%, SM-AHN: 67-75%, MCL: 69-100%),
- w 24. miesiącu od rozpoczęcia leczenia: 66-72% (ASM: brak danych, SM-AHN: 50-62%, MCL: 69-100%).

Odpowiedź na leczenie

W analizie łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER ogólną odpowiedź na leczenie (zdefiniowaną jako ORR = CR + CRh + PR + Clm), ocenianą przez komisję centralną wg kryteriów mIWG-MRT-ECNM uzyskało 71% pacjentów z populacji RE leczonych AVA w $\geq 2L$ (mOB = 17,7 mies.). W badaniu PATHFINDER w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (mOB = 24 mies.) w populacji RE leczonej AVA w $\geq 2L$ ORR uzyskało 64% pacjentów, a w danych z badania EXPLORER (mOB = 26 mies., populacja RE, leczenie AVA w $\geq 2L$) było to 73% pacjentów. Oceniono także częstość występowania poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie: odpowiedź całkowitą (z pełną lub częściową regeneracją hematologiczną; CR + CRh) w badaniu EXPLORER, PATHFINDER i w ich analizie łącznej (dla podanych powyżej populacji i okresów obserwacji) uzyskało odpowiednio 27%, 18% i 19% pacjentów, a odpowiedź częściową (PR) lub poprawę kliniczną (Clm) – odpowiednio 45%, 46% i 52% pacjentów. Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 23. Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów RE, SP i PPRE z AdvSM i podtypami klinicznymi leczonych AVA w $\geq 2L$ w ramach badań EXPLORER i PATHFINDER

Punkt końcowy	Populacja	AdvSM	Podtyp AdvSM		
			ASM	SM-AHN	MCL
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
EXPLORER + PATHFINDER; mOB: 17,7 mies.					
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR = CR + CRh + PR + Clm)	RE ^a	22/31 (71%)	1/1 (100%)	17/22 (77%)	4/8 (50%)
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	RE ^a	1/31 (3%)	0/1 (0%)	1/22 (5%)	0/8 (0%)
Całkowita odpowiedź na leczenie z częściową regeneracją hematologiczną (CRh)	RE ^a	5/31 (16%)	1/1 (100%)	4/22 (18%)	0/8 (0%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	RE ^a	14/31 (45%)	0/1 (0%)	10/22 (46%)	4/8 (50%)
Poprawa kliniczna (Clm)	RE ^a	2/31 (7%)	0/1 (0%)	2/22 (9%)	0/8 (0%)
Stabilizacja choroby (SDi)	RE ^a	4/31 (13%)	0/1 (0%)	1/22 (5%)	3/8 (38%)
Progresja choroby (PD)	RE ^a	1/31 (3%)	0/1 (0%)	0/22 (0%)	1/8 (13%)
Niemożliwe do oceny (NE)	RE ^a	4/31 (13%)	0/1 (0%)	4/22 (18%)	0/8 (0%)

Punkt końcowy	Populacja	AdvSM	Podtyp AdvSM		
			ASM	SM-AHN	MCL
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
PATHFINDER; mOB: 24.mies.^b					
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR = CR + CRh + PR + Clm)	RE	34/53 (64%)	Bd	bd	bd
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	RE	5/53 (9%)	Bd	bd	bd
Całkowita odpowiedź na leczenie z częściową regeneracją hematologiczną (CRh)	RE	5/53 (9%)	Bd	bd	bd
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	RE	20/53 (38%)	Bd	bd	bd
Poprawa kliniczna (Clm)	RE	4/53 (8%)	Bd	bd	bd
Stabilizacja choroby (SDi)	RE	11/53 (21%)	Bd	bd	bd
Progresja choroby (PD)	RE	2/53 (4%)	Bd	bd	bd
Nieemożliwe do oceny (NE)	RE	6/53 (11%)	Bd	bd	bd
PATHFINDER; mOB:14,6 mies.^{c,d}					
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR = CR + CRh + PR + Clm)	RE ^a	28/47 (60%)	5/8 (63%)	19/29 (66%)	4/10 (40%)
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	RE ^a	1/47 (2%)	0/8 (0%)	1/29 (3%)	0/10 (0%)
Całkowita odpowiedź na leczenie z częściową regeneracją hematologiczną (CRh)	RE ^a	4/47 (9%)	2/8 (25%)	2/29 (7%)	0/10 (0%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	RE ^a	19/47 (40%)	3/8 (38%)	13/29 (45%)	3/10 (30%)
Poprawa kliniczna (Clm)	RE ^a	4/47 (9%)	0/8 (0%)	3/29 (10%)	1/10 (10%)
Stabilizacja choroby (SDi)	RE ^a	11/47 (23%)	3/8 (38%)	4/29 (14%)	4/10 (40%)
Progresja choroby (PD)	RE ^a	2/47 (4%)	0/8 (0%)	1/29 (3%)	1/10 (10%)
Nieemożliwe do oceny (NE)	RE ^a	6/47 (13%)	0/8 (0%)	5/29 (17%)	1/10 (10%)
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR = CR + CRh + PR + Clm)	SP ^d	32/67 (48%)	6/14 (43%)	21/41 (51%)	5/12 (42%)
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	SP ^d	1/67 (2%)	0/14 (0%)	1/41 (2%)	0/12 (0%)
Całkowita odpowiedź na leczenie z częściową regeneracją hematologiczną (CRh)	SP ^d	3/67 (5%)	0/14 (0%)	2/41 (5%)	1/12 (8%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	SP ^d	9/67 (13%)	1/14 (7%)	5/41 (12%)	3/12 (25%)
Poprawa kliniczna (Clm)	SP ^d	19/67 (28%)	5/14 (36%)	13/41 (32%)	1/12 (8%)
Stabilizacja choroby (SDi)	SP ^d	26/67 (39%)	5/14 (36%)	16/41 (39%)	5/12 (42%)
Progresja choroby (PD)	SP ^d	0/67 (0%)	0/14 (0%)	0/41 (0%)	0/12 (0%)
Nieemożliwe do oceny (NE)	SP ^d	9/67 (13%)	3/14 (21%)	4/41 (10%)	2/12 (17%)
Ogólna patologiczna odpowiedź na leczenie (ORR = mCR + mCRh + m PR)	PPRE ^d	31/59 (53%)	7/13 (54%)	20/36 (56%)	4/10 (40%)
Całkowita morfologiczna odpowiedź na leczenie (mCR)	PPRE ^d	6/59 (10%)	1/13 (8%)	5/36 (14%)	0/10 (0%)
Całkowita morfologiczna odpowiedź na leczenie z częściową regeneracją hematologiczną (mCRh)	PPRE ^d	8/59 (14%)	2/13 (15%)	5/36 (14%)	1/10 (10%)
Częściowa morfologiczna odpowiedź na leczenie (mPR)	PPRE ^d	17/59 (29%)	4/13 (31%)	10/36 (28%)	3/10 (30%)

Punkt końcowy	Populacja	AdvSM	Podtyp AdvSM		
			ASM	SM-AHN	MCL
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Stabilizacja choroby (SDi)	PPRE ^d	27/59 (46%)	6/13 (46%)	15/36 (42%)	6/10 (60%)
Progresja choroby (PD)	PPRE ^d	0/59 (0%)	0/13 (0%)	0/36 (0%)	0/10 (0%)
Nieemożliwe do oceny (NE)	PPRE ^d	1/59 (2%)	0/13 (0%)	1/36 (3%)	0/10 (0%)
EXPLORER; mOB: 26 mies.^e					
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	RE ^a	8/11 (73%)	1/1 (100%)	4/6 (67%)	3/4 (75%)
Najlepsza odpowiedź na leczenie (CR + CRh)	RE ^a	3/11 (27%)	1/1 (100%)	2/6 (33%)	0/4 (0%)
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	RE ^a	1/11 (9%)	Bd	bd	0/4 (0%)
Całkowita odpowiedź na leczenie z częściową regeneracją hematologiczną (CRh)	RE ^a	2/11 (18%)	Bd	bd	0/4 (0%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	RE ^a	5/11 (45%)	0/1 (0%) ^f	2/6 (67%) ^f	3/4 (75%) ^f
Poprawa kliniczna (CIm)	RE ^a	0/11 (0%)	0/1 (0%) ^f	0/6 (0%) ^f	0/4 (0%) ^f

Populacja PPRE – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA oraz spełniali jedno z dwóch założeń: przebyli ≥ 2 oceny szpiku kostnego i pozostawali w badaniu przez okres ≥ 6 cykli (6 x 28 dni) lub odbyli wizytę związaną z zakończeniem badania (ang. *pure pathologic response-evaluable population*).

bd – brak danych, CIm – poprawa kliniczna (ang. *clinical improvement*); CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete remission*); CRh – całkowita odpowiedź na leczenie z częściową regeneracją hematologiczną (ang. *complete remission with partial recovery of peripheral blood counts*); mCR – całkowita morfologiczna odpowiedź na leczenie (ang. *morphologic complete remission*); mCRh – całkowita morfologiczna odpowiedź na leczenie z częściową regeneracją hematologiczną (ang. *morphologic complete remission with partial recovery of peripheral blood counts*); mOB – mediana okresu obserwacji; mPR – częściowa morfologiczna odpowiedź na leczenie (ang. *morphologic partial remission*); NE – niemożliwe do oceny (ang. *not evaluable*); ORR – ogólna odpowiedź na leczenie (ang. *overall response rate*); PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*); PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial remission*); SDi – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*).

a) Ocena przeprowadzona według kryteriów mIWG-MRT-ECNM, zgodnie z decyzją komisji centralnej.

b) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Gotlib 2023. Dla pacjentów z populacji SP otrzymujących AVA w ramach ≥ 1 L mOB wynosiła 2 lata (cut-off: 9 września 2022 roku).

c) Podana mediana okresu obserwacji dla AdvSM, dla poszczególnych postaci klinicznych odpowiednio: ASM 8,6 mies., SM-AHN 17,8 mies., MCL 14,6 mies.

d) Ocena przeprowadzona przez badacza.

e) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

f) Obliczone na podstawie danych cząstkowych dostępnych w dokumencie źródłowym.

Estymowane odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie w populacji pacjentów leczonych AVA w ≥ 2 L w analizie łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER wyniosły:

- dla 12. miesiąca od rozpoczęcia leczenia: 95%,
- dla 24. miesiąca od rozpoczęcia leczenia: 84%.

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie u pacjentów RE leczonych AVA w ≥ 2 L (analiza łączna) wynosiła 2,3 miesiąca (zakres: 0,5-26,7 mies.). Mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie w dostępnych okresach obserwacji nie zostały osiągnięte.

Tabela 24. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów RE^a z AdvSM i wg podtypów klinicznych leczonych AVA w ≥ 2 L w ramach badań EXPLORER i PATHFINDER

Punkt końcowy	AdvSM		Podtyp AdvSM					
			ASM		SM-AHN		MCL	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]
EXPLORER + PATHFINDER; mOB: 17,7 mies.								

Punkt końcowy	AdvSM		Podtyp AdvSM					
			ASM		SM-AHN		MCL	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR)	22	2,3 mies. [0,5; 26,7]	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Czas do wystąpienia najlepszej odpowiedzi na leczenie (CR + CRh)	bd	7,4 mies. [1,8; 32,2]	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	22	NR [bd, bd]	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PATHFINDER; mOB: bd^b								
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	53	NR [NR; NR]	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PATHFINDER; mOB: 14,6 mies.^{c,d}								
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR = CR + CRh + PR + Clm)	28	1,94 mies. [0,5; 12,2]	5	2,3 mies. [1,8; 5,5]	19	1,94 mies. [0,5; 5,5]	4	3,6 mies. [1,7; 12,2]
Czas do wystąpienia najlepszej odpowiedzi na leczenie (CR + CRh + PR)	24	3,19 mies. [1,7; 14,8]	5	2,3 mies. [1,8; 5,5]	16	3,19 mies. [1,7; 14,8]	4	5,59 mies. [1,7; 12,2]
Czas do wystąpienia najlepszej odpowiedzi na leczenie (CR + CRh)	5	3,71 mies. [1,8; 14,8]	2	2,76 mies. [1,8; 3,7]	3	5,59 mies. [1,7; 12,2]	0	ND
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	28	NE [NE; NE]	5	NE [NE; NE]	19	NE [NE; NE]	4	NE [NE; NE]
Czas trwania najlepszej odpowiedzi na leczenie (CR + CRh + PR)	28	NE [NE; NE]	5	NE [NE; NE]	19	NE [NE; NE]	4	NE [NE; NE]
EXPLORER; mOB: 26 mies.^e								
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR = CR + CRh + PR + Clm)	8	6,05 mies. [0,3; 26,7]	1	9,3 mies. [9,3; 9,3]	4	2,32 mies. [0,3; 26,7]	3	9,46 mies. [1,6; 9,5]
Czas do wystąpienia najlepszej odpowiedzi na leczenie (CR + CRh + PR)	8	7,44 mies. [1,6; 26,7]	1	9,3 mies. [9,3; 9,3]	4	4,19 mies. [1,8; 26,7]	3	9,46 mies. [1,6; 9,5]
Czas do wystąpienia najlepszej odpowiedzi na leczenie (CR + CRh)	3	9,3 mies. [9,2; 32,2]	1	9,3 mies. [9,3; 9,3]	2	20,73 mies. [9,2; 32,2]	0	ND
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	8	NE [NE; NE]	1	NE [NE; NE]	4	NE [11,2; NE]	3	NE [NE; NE]
Czas trwania najlepszej odpowiedzi na leczenie (CR + CRh + PR)	8	NE [NE; NE]	1	NE [NE; NE]	4	NE [11,2; NE]	3	NE [21,6; NE]

bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji, ND – nie dotyczy, NE – niemożliwe do oceny (ang. *not evaluable*)

a) Ocena przeprowadzona według kryteriów mIWG-MRT-ECNM, zgodnie z decyzją komisji centralnej.

b) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Gotlib 2023a. Dla pacjentów z populacji SP otrzymujących AVA w ramach $\geq 1L$ mOB wyniosła 2 lata (cut-off: 9 września 2022 roku).

c) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

d) Podana mediana okresu obserwacji dla AdvSM, dla poszczególnych postaci klinicznych odpowiednio: ASM 8,6 mies., SM-AHN 17,8 mies., MCL 14,6 mies.

Zaprzestanie terapii

W ramach analizy łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER zaprzestanie terapii ogółem odnotowano u 38% pacjentów leczonych AVA w $\geq 2L$ z populacji SP oraz u 45% pacjentów z populacji RE. Najczęstszą przyczyną zaprzestania terapii było wystąpienie zdarzeń niepożądanych (17% i 19% przypadków odpowiednio w populacji SP i RE leczonych AVA w $\geq 2L$). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Zaprzestanie terapii u pacjentów z AdvSM leczonych AVA w $\geq 1L$ i $\geq 2L$ w ramach analizy łącznej dla badań EXPLORER i PATHFINDER

Przyczyna zaprzestania terapii	EXPLORER + PATHFINDER		
	$\geq 2L$		$\geq 1L$
	Populacja SP ^a n/N (%)	Populacja RE ^a n/N (%)	Populacja SP ^b n/N (%)
Zaprzestanie terapii ogółem	20/53 (38%)	14/31 (45%)	38/126 (30%)^c
Zaprzestanie terapii z powodu progresji choroby	4/53 (8%)	3/31 (10%)	5/126 (4%) ^c
Zaprzestanie terapii z powodu AE	9/53 (17%)	6/31 (19%)	23/126 (18%) ^c
Zaprzestanie terapii z powodu TRAE	4/53 (8%)	2/31 (6%)	9/126 (7%) ^c
Zaprzestanie terapii z powodu wycofania zgody	4/53 (8%)	2/31 (6%)	6/126 (5%) ^c
Zaprzestanie terapii na podstawie decyzji badacza	2/53 (4%)	2/31 (6%)	6/126 (5%) ^c
Zaprzestanie terapii z przyczyn administracyjnych/innych	1/53 (2%)	1/31 (3%)	2/126 (2%) ^c
Zaprzestanie terapii z powodu AESI dotyczących przypadków krwawienia wewnątrzczaszkowego	Bd	bd	3/126 (2%) ^c
Zaprzestanie terapii z powodu AESI dotyczących przypadków wpływu na czynności poznawcze	Bd	bd	2/126 (2%) ^c
Zgon	Bd	bd	8/126 (6%) ^c

bd – brak danych.

a) Mediana okresu obserwacji: 17,7 mies.

b) Mediana okresu obserwacji: bd, cut-off: 20.04.2021 r.

c) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

Jakość życia

Dane dla oceny jakości życia pacjentów stosujących AVA w dawce 200 mg dostępne są tylko w przypadku badania PATHFINDER¹⁴. Jakość życia w tym badaniu oceniano za pomocą kwestionariuszy: AdvSM-SAF, PGIS i EORTC QLQ-C30. W populacji pacjentów leczonych AVA w $\geq 2L$ kwestionariusz AdvSM-SAF wypełniło 59 pacjentów (88%), a kwestionariusze PGIS i EORTC QLQ-C30 – 67 pacjentów (100%) z populacji SP.

¹⁴ Dostępne dane dla oceny jakości życia w ramach badania EXPLORER odnoszą się do zagregowanych wyników dla pacjentów otrzymujących różne dawki AVA, bez analizy w populacji pacjentów leczonych AVA w docelowej dawce 200 mg. Z tego względu odstąpiono od przedstawienia tych danych w ramach niniejszej analizy.

Nie odnotowano IS zmiany oceny objawów w skali AdvSM-SAF względem wartości początkowej po 18. cyklu leczenia, IS zmiany wystąpiły w 7. i 11. cyklu leczenia AVA. Zgodnie z publikacją Taylor 2021 przywołaną w APD wnioskodawcy nie jest pewne, czy różnice w wynikach kwestionariusza AdvSM-SAF odnotowane w cyklach 7., 11. i 18. osiągnęły istotność kliniczną. Nie odnotowano różnic IS w odniesieniu do pozostałych kwestionariuszy. Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej.

W AKL przedstawiono także wyniki dotyczące oceny jakości życia dla szerszej populacji (pacjenci z AdvSM leczeni AVA w $\geq 1L$ w ramach badania PATHFINDER). W tej populacji IS poprawę w wynikach AdvSM-SAF odnotowano w cyklu 11. (-9,8 pkt.; dane nieprzedstawione w tabeli). Szczegółowe informacje znajdują się w rozdziale 4.6 AKL wnioskodawcy.

Tabela 27. Średnia zmiana oceny objawów w skali AdvSM-SAF, oceny ogólnej jakości życia w skali EORTC QLQ-C30 i oceny natężenia objawów w skali PGIS względem wartości początkowej u pacjentów z AdvSM leczonych AVA w $\geq 2L$ w ramach badania PATHFINDER^a

Cykl leczenia	N	Średnia zmiana (SD)	p (wg autorów badania)
Kwestionariusz AdvSM-SAF (wartość ujemna oznacza poprawę)			
7.	51	-5,9 pkt (10,7)	<0,001
11.	44	-6,1 pkt (11,1)	<0,001
18.	29	-6,4 pkt (12,7)	bd
Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (wartość dodatnia oznacza poprawę)			
17.	Bd	21,8 pkt	bd
Kwestionariusz PGIS (wartość ujemna oznacza poprawę)			
17.	Bd	-1,7 pkt	bd

bd – brak danych

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

Porównanie pośrednie ITC

Przeżycie całkowite (OS)

































W ramach porównania pośredniego ITC przedstawiono dane dotyczące przeżycia całkowitego w populacji pacjentów $\geq 2L$ leczonych AVA w dawce 200 mg w analizie łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER oraz w populacjach SP i RE pacjentów z badania PATHFINDER w porównaniu z danymi dotyczącymi przeżycia całkowitego pacjentów z grupy ST.

Po dostosowaniu populacji, wyniki porównania danych dla analizy łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER z danymi dla grupy ST wykazały IS 63-procentową redukcję ryzyka na korzyść AVA (HR 0,37, 95% CI: [0,18; 0,75]). W przypadku porównania wyników dla populacji RE i SP badania PATHFINDER z grupą ST nie wykazano IS różnic.

Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 28. Przeżycie całkowite w ramach porównania pośredniego ITC dla populacji pacjentów $\geq 2L$ otrzymujących AVA w dawce 200 mg (w analizie łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER oraz z populacji SP i RE badania PATHFINDER) lub ST

Badanie	Populacja	AVA			ST			AVA vs ST
		Średni OB	N	Mediana [95% CI]	Średni OB	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]
Bez dostosowania populacji								

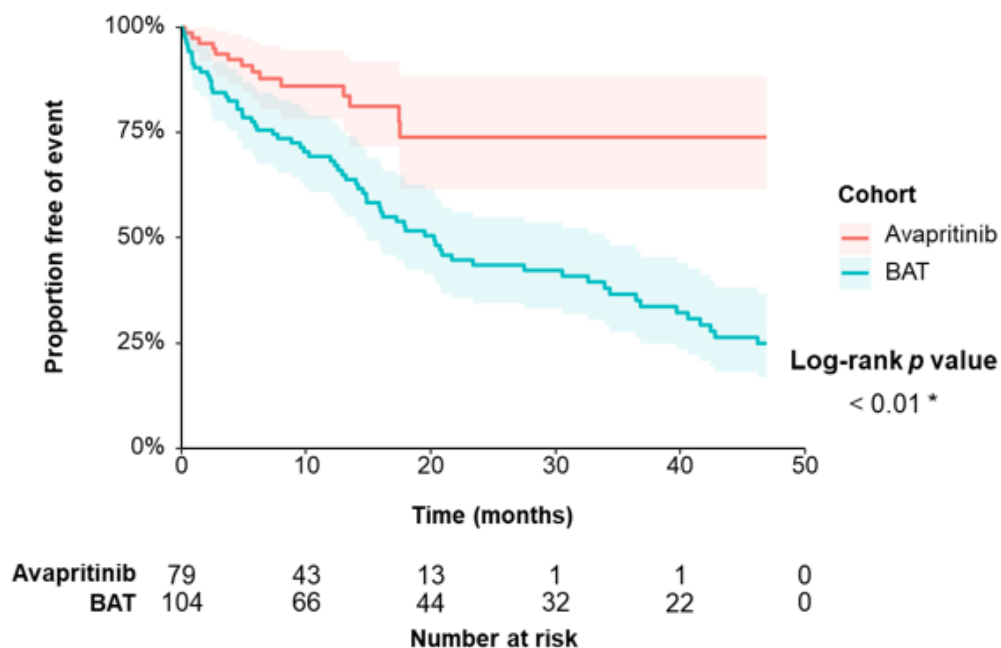
Badanie	Populacja	AVA			ST			AVA vs ST
		Średni OB	N	Mediana [95% CI]	Średni OB	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]
EXPLORER + PATHFINDER	SP	bd	79	NR [NE, NE]	bd	73	20,3 [14,9; 33,9]	0,39 [0,21; 0,74]
PATHFINDER	RE	bd	47	NR [NE, NE]	bd	73	20,3 [14,9; 33,9]	0,52 [0,26; 1,03]
	SP	bd	67	NR [NE, NE]	bd	73	20,3 [14,9; 33,9]	0,40 [0,20; 0,81]
								
								
Z dostosowaniem populacji								
EXPLORER + PATHFINDER	SP	12,6 mies. ^a	77	NR [NE, NE]	25,2 mies. ^a	66	17,2 [14,6; 36,5]	0,37 [0,18; 0,75]
PATHFINDER	RE	bd	41	NR [17,5; NE]	bd	67	17,2 [14,6; 33,9]	0,47 [0,21; 1,09]
	SP	bd	66	NR [17,4; NE]	bd	67	17,9 [14,8; 36,5]	0,49 [0,20; 1,23]
								
								

Populacja SP – populacja włączona do analizy bezpieczeństwa, wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA (ang. *safety population*)

Populacja RE – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA, byli zdolni do oceny odpowiedzi zgodnie z kryteriami mIWG-MRT-ECNM oraz spełniali jedno z dwóch założeń: przeżyli ≥ 2 oceny szpiku kostnego i pozostawali w badaniu przez okres ≥ 6 cykli (6 x 28 dni) lub odbyli wizytę związaną z zakończeniem badania (ang. *response-evaluable population*)

bd – brak danych, NE – niemożliwe do oceny (ang. *not evaluable*), NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*), OB – okres obserwacji

a) dane pochodzą z prezentacji konferencyjnej Radia 2022c

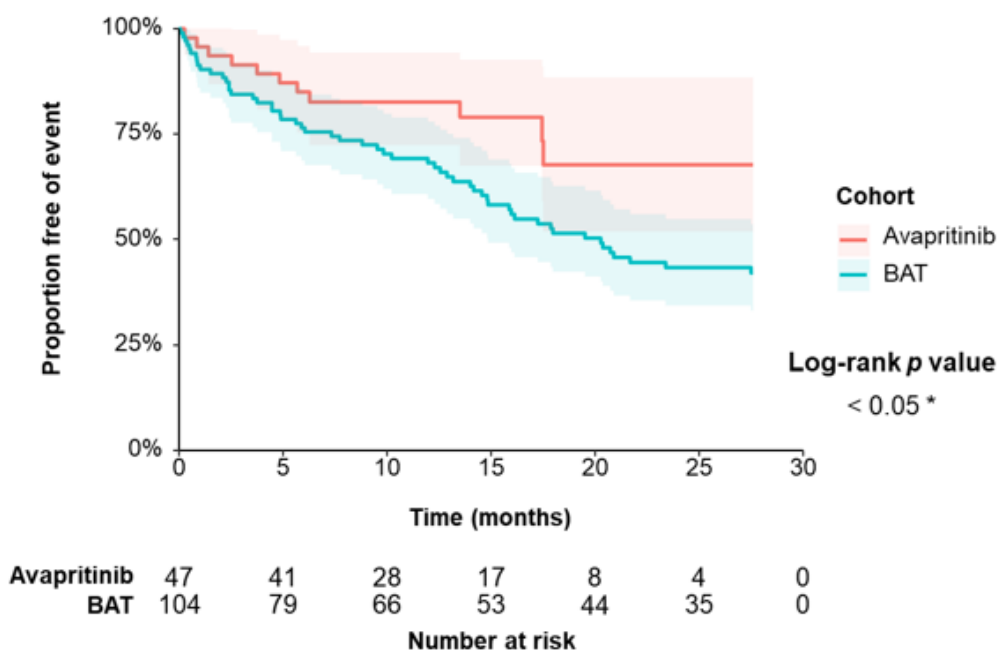


Rysunek 2. Przeżycie całkowite w ramach porównania pośredniego ITC (dane bez dostosowania populacji) dla pacjentów $\geq 2L$ otrzymujących AVA w dawce 200 mg (populacja SP) lub ST*

BAT – najlepsza dostępna terapia (ang. *best available therapy*)

* Wyniki przedstawiono dla liczby przebytych linii leczenia: w przypadku grupy AVA 79 linii leczenia odpowiadało 79 pacjentom natomiast dla grupy ST 104 linie leczenia odpowiadały 73 pacjentom.

Średni okres obserwacji: 12,6 mies. dla grupy AVA oraz 25,2 mies. dla grupy ST



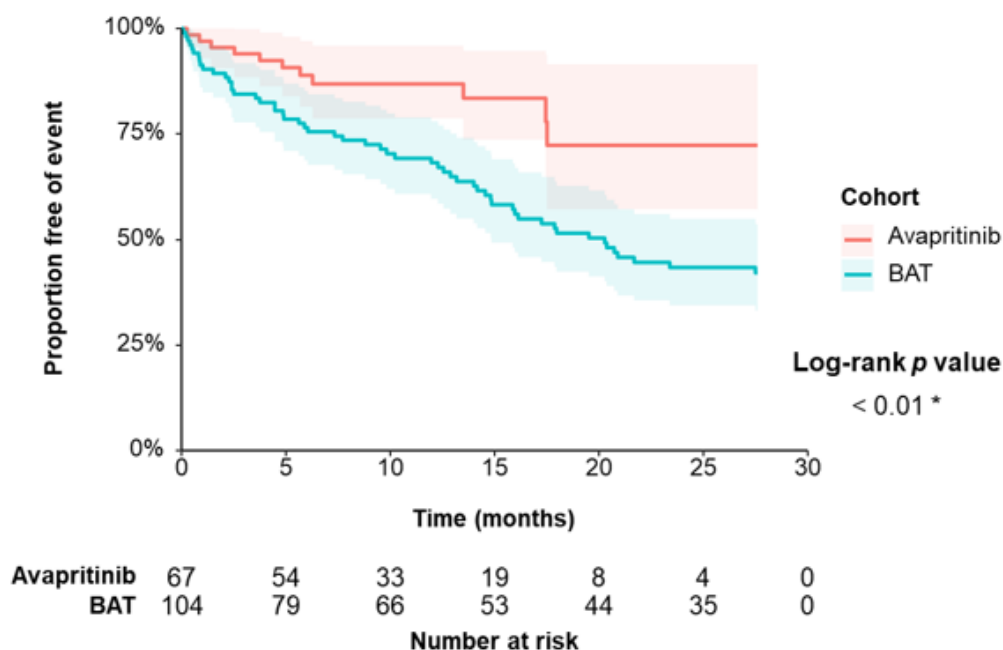
Rysunek 3. Przeżycie całkowite w ramach porównania pośredniego ITC (dane bez dostosowania populacji) dla pacjentów $\geq 2L$ otrzymujących AVA w dawce 200 mg w badaniu PATHFINDER (populacja RE) lub ST*

BAT – najlepsza dostępna terapia (ang. *best available therapy*)

Populacja RE – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA, byli zdolni do oceny odpowiedzi zgodnie z kryteriami mIWG-MRT-ECNM oraz spełniali jedno z dwóch założeń: przebyli ≥ 2 oceny szpiku kostnego i pozostawali w badaniu przez okres ≥ 6 cykli (6 x 28 dni) lub odbyli wizytę związaną z zakończeniem badania (ang. *response-evaluable population*)

* Wyniki przedstawiono dla liczby przebytych linii leczenia: w przypadku grupy AVA 47 linii leczenia odpowiadało 47 pacjentom natomiast dla grupy ST 104 linie leczenia odpowiadały 73 pacjentom.

Średni okres obserwacji: brak danych



Rysunek 4. Przeżycie całkowite w ramach porównania pośredniego ITC (dane bez dostosowania populacji) dla pacjentów $\geq 2L$ otrzymujących AVA w dawce 200 mg w badaniu PATHFINDER (populacja SP) lub ST*

BAT – najlepsza dostępna terapia (ang. *best available therapy*)

Populacja SP – populacja włączona do analizy bezpieczeństwa, wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA (ang. *safety population*)

* Wyniki przedstawiono dla liczby przebytych linii leczenia: w przypadku grupy AVA 67 linii leczenia odpowiadało 67 pacjentom natomiast dla grupy ST 104 linii leczenia odpowiadały 73 pacjentom.

Średni okres obserwacji: brak danych

Estymowane odsetki przeżycia całkowitego pacjentów $\geq 2L$ z porównania pośredniego ITC po dostosowaniu populacji wynoszą dla grupy leczonej AVA w dawce 200 mg (populacja SP, N = 77, średni okres obserwacji: 12,6 mies.) w porównaniu z grupą ST (N = 66, średni okres obserwacji: 25,2 mies.):

- 6 mies. po rozpoczęciu terapii: AVA – 93%, ST – 82%,
- 12 mies. po rozpoczęciu terapii: AVA – 91%, ST – 73%,
- 24 mies. po rozpoczęciu terapii: AVA – 72%, ST – 42%,
- 36 mies. po rozpoczęciu terapii: AVA – 72%, ST – 37%.

W porównaniu pośrednim ITC w grupie ST wyróżniono także subpopulacje pacjentów leczonych w $\geq 1L$ midostauryną (MIDO; N = 94, średni okres obserwacji: 27,9 mies.) oraz kładrybiną (KLAD; N = 44, średni okres obserwacji: 24,2 mies.) i porównano je pod względem przeżycia całkowitego z wynikami pacjentów leczonych w $\geq 1L$ AVA w różnych dawkach (AVA; N = 176, średni okres obserwacji: 17,9 mies.). Mediany przeżycia całkowitego w grupie MIDO i KLAD wynosiły odpowiednio 28,6 mies. i 23,4 mies.; w grupie AVA mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta (dane bez dostosowania populacji). Po dostosowaniu populacji redukcja hazardu w obydwóch przypadkach była IS na korzyść wnioskowanej terapii i wynosiła dla porównania grup AVA i MIDO – 41% (HR 0,59 [95% CI: 0,36; 0,97]), a dla porównania grup AVA i KLAD – 68% (HR 0,32 [95% CI: 0,15; 0,67]).

Czas trwania terapii

W ramach porównania pośredniego ITC przedstawiono dane dotyczące czasu trwania terapii w populacji pacjentów $\geq 2L$ w grupie leczonej AVA w dawce 200 mg oraz w grupie ST. Wyniki porównania po dostosowaniu populacji wykazały IS przewagę leczenia AVA pod względem czasu trwania terapii. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Czas trwania terapii w grupie pacjentów $\geq 2L$ leczonych AVA w dawce 200 mg oraz leczonych ST w ramach porównania ITC^a

Punkt końcowy	Bez dostosowania populacji		Po dostosowaniu populacji
	Grupa AVA 200 mg (N = 79) – mediana (95% CI)	Grupa ST (N = 67) – mediana (95% CI)	HR, grupy AVA 200 mg i ST (95% CI)
Czas trwania terapii	43,3 mies. (17,7; NE)	5,2 mies. (3,1; 8,1)	0,36 (0,22; 0,57)

NE – niemożliwe do oceny (ang. *not evaluable*)

a) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Reiter 2022e

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Punkt końcowy	Bez dostosowania populacji		Po dostosowaniu populacji		HR, grupy AVA 200 mg i ST (95% CI)
	Grupa AVA 200 mg (N = 79) – mediana (95% CI)	Grupa ST (N = 67) – mediana (95% CI)	Grupa AVA 200 mg (N = 79) – mediana (95% CI)	Grupa ST (N = 67) – mediana (95% CI)	
Czas trwania terapii	43,3 mies. (17,7; NE)	5,2 mies. (3,1; 8,1)	43,3 mies. (17,7; NE)	5,2 mies. (3,1; 8,1)	0,36 (0,22; 0,57)
...
...
...
...
...
...

Stężenie tryptazy w surowicy

W ramach porównania pośredniego ITC przedstawiono także dane dotyczące wpływu stosowanej terapii na stężenie tryptazy w surowicy, jako markera aktywności mastocytów. W populacji pacjentów $\geq 2L$ średnia maksymalna redukcja stężenia tryptazy wynosiła -83,2% dla grupy leczonej AVA w dawce 200 mg i -16,1% dla grupy ST (wartości bez dostosowania populacji). Średnia różnica w maksymalnej procentowej redukcji stężenia tryptazy w surowicy po dostosowaniu populacji wynosiła -70,5% na korzyść grupy AVA (wynik IS) (szczegóły w tabeli poniżej).

Tabela 31. Maksymalna redukcja stężenia tryptazy w surowicy w grupie pacjentów $\geq 2L$ leczonych AVA w dawce 200 mg oraz leczonych ST w ramach porównania ITC^a

Punkt końcowy	Bez dostosowania populacji		Po dostosowaniu populacji
	Grupa AVA 200 mg (N = 78) – średnia (SD)	Grupa ST (N = 53) – średnia (SD)	Średnia różnica pomiędzy grupami AVA i ST (95% CI)
Maksymalna redukcja stężenia tryptazy w surowicy	-83,2% (22,3)	-16,1% (80,5)	-70,5% (-85,6; -55,3)

a) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Reiter 2022e

Zaprzestanie terapii

Informacje dotyczące zaprzestania terapii dostępne są tylko dla populacji pacjentów $\geq 1L$ (populacja szersza od wnioskowanej). W porównaniu pośrednim ITC dla tej populacji pacjentów, zaprzestanie terapii niezależnie od przyczyny raportowano w przypadku 42% linii leczenia w grupie AVA oraz 89% linii leczenia w grupie ST (dane po dostosowaniu populacji; bez dostosowania populacji: odpowiednio 38% i 89% linii leczenia).

Odsetek zgonów z dowolnej przyczyny pacjentów $\geq 1L$ w porównaniu pośrednim ITC po dostosowaniu populacji wyniósł 21% dla grupy AVA (bez dostosowania populacji: 19%) i 56% dla grupy ST (bez dostosowania populacji: 60%).

Jakość życia pacjentów

Porównanie grupy leczonej AVA z grupą leczoną ST pod względem jakości życia pacjentów nie było możliwe ze względu na brak danych dotyczących oceny jakości życia w grupie ST.

Porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą MAIC

W ramach porównania pośredniego z dostosowaniem metodą MAIC dostępne były wyniki porównania przeżycia całkowitego w grupie AVA i w grupie MIDO. Ze względu na to, że dla grupy MIDO nie były dostępne dane dla subpopulacji leczonej midostauryną w $\geq 2L$, do porównania z grupą leczoną AVA w $\geq 2L$ wykorzystano dane dotyczące pacjentów leczonych MIDO w $\geq 1L$. W związku z powyższym wyniki tego porównania należy interpretować z ostrożnością. Zarówno bez dostosowania, jak i po dostosowaniu populacji porównanie przeżycia całkowitego pacjentów z grupy leczonej AVA w różnych dawkach w $\geq 2L$ z grupą leczoną midostauryną w $\geq 1L$ wykazało IS przewagę terapii AVA. Szczegóły podano w tabeli poniżej.

Tabela 32. Porównanie przeżycia całkowitego pacjentów z grupy AVA i MIDO w ramach porównania pośredniego z dostosowaniem metodą MAIC

AVA					MIDO ^a			AVA vs MIDO	
Badanie	Linia leczenia	Populacja	Dawka	N	Linia leczenia	Populacja	N	HR [95% CI]	
								Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji
EXPLORER + PATHFINDER	$\geq 1L$	RE	Różne dawki	85	$\geq 1L$	PEP	115	0,54 [0,32; 0,92]	0,44 [0,25; 0,76]
			200 mg	44				0,67 [0,31; 1,42]	0,59 [0,27; 1,32]
		SP	Różne dawki	131				FAS	142
	$\geq 2L$	RE, brak przebycia terapii MIDO	Różne dawki	51		PEP	115	0,43 [0,22; 0,84]	0,37 [0,19; 0,73]
		RE	Różne dawki	55				0,50 [0,26; 0,96]	0,39 [0,19; 0,80]

AVA					MIDO ^a			AVA vs MIDO	
Badanie	Linia leczenia	Populacja	Dawka	N	Linia leczenia	Populacja	N	HR [95% CI]	
								Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji
PATHFINDER	≥1L	RE	200 mg	32				0,51 [0,18; 1,45]	0,51 [0,17; 1,57]

Populacja FAS – wszyscy pacjenci zakwalifikowani do badania, u których możliwe było dokonanie oceny; populacja włączona do analizy bezpieczeństwa (ang. *full analysis set*)

Populacja PEP – pacjenci z ≥1 mierzalnym objawem C lub anemią zależną od przetoczeń, u których możliwe było oznaczenie odpowiedzi zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami odpowiedzi Valenta i Chesona (ang. *primary efficacy population*)

a) Populacja dla MIDO obejmowała osoby włączone do badania D2201 i A2213

Porównanie pomiędzy grupami AVA i MIDO obejmowało także ocenę uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie. Szansa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie była IS większa w grupie leczonej AVA w różnych dawkach w ≥1L vs MIDO zarówno w populacji bez dostosowania, jak i w populacji po dostosowaniu. W przypadku całkowitej odpowiedzi na leczenie dla populacji bez dostosowania szansa na uzyskanie odpowiedzi była IS większa dla grupy leczonej AVA w różnych dawkach w ≥1L, natomiast dla populacji po dostosowaniu wynik IS otrzymano jedynie w przypadku podgrupy pacjentów leczonych AVA w różnych dawkach w ≥1L, którzy nie przebyli wcześniej terapii midostauryną. Szczegółowe dane podano w tabeli poniżej.

Tabela 33. Porównanie odpowiedzi na leczenie pacjentów z grupy AVA (populacja RE) i MIDO (populacja PEP, ≥1L) w ramach porównania pośredniego z dostosowaniem metodą MAIC

AVA				MIDO ^a	AVA vs MIDO	
Badanie	Linia leczenia	Dawka	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	
					Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR = CR + CRh + PR + Clm)						
EXPLORER + PATHFINDER	≥1L	Różne dawki	55/79 (69,50%)	32/89 (35,96%)	4,08 [2,14; 7,79]	4,06 [3,09; 5,33]
		200 mg	26/42 (61,52%)		2,37 [1,12; 5,02]	2,85 [1,96; 4,15]
	≥2L dla AVA, ≥1L dla MIDO	Różne dawki, brak przebycia terapii MIDO	31/46 (68,25%)		5,67 [2,54; 12,66]	3,83 [2,25; 6,53]
		Różne dawki	37/53 (69,40%)		3,46 [1,70; 7,08]	4,04 [2,96; 5,52]
PATHFINDER	≥1L	200 mg	21/31 (67,99%)		3,24 [1,38; 7,61]	3,78 [2,31; 6,19]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)						
EXPLORER + PATHFINDER	≥1L	Różne dawki	8/79 (9,80%)	1/89 (1,12%)	12,75 [1,59; 102,05]	9,56 [0,97; 93,81]
	≥2L dla AVA, ≥1L dla MIDO	Różne dawki, brak przebycia terapii MIDO	7/46 (12,34%)		18,53 [2,24; 153,33]	12,39 [1,14; 134,58]
		Różne dawki	7/53 (10,60%)		13,39 [1,60; 112,17]	10,44 [0,96; 113,57]

Populacja PEP – pacjenci z ≥ 1 mierzalnym objawem C lub anemią zależną od przetoczeń, u których możliwe było oznaczenie odpowiedzi zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami odpowiedzi Valenta i Chesona (ang. *primary efficacy population*)

CI_m – poprawa kliniczna (ang. *clinical improvement*), 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 remission*)

a) Populacja dla MIDO obejmowała osoby włączone do badania D2201

Badanie dotyczące skuteczności praktycznej AVA (Saunders 2022)

W badaniu dotyczącym skuteczności praktycznej AVA (N=13) ogólną odpowiedź na leczenie (ORR) odnotowano u 77% pacjentów, a najlepszą odpowiedź (CR+CRh) – u 54% pacjentów. U 8 pacjentów stwierdzono całkowitą remisję patologiczną. U 9 pacjentów (69%) odnotowano poziom tryptazy < 20 ng/ml (wyjściowo: mediana 168 ng/ml, zakres: 91-811) i również u 9 pacjentów stwierdzono prawidłową wielkość śledziony w USG jamy brzusznej (wyjściowo: mediana 16,4 cm, zakres: 12-26, mierzone radiologicznie).

Ocena korzyści klinicznej

Korzyść kliniczna ze stosowania awaprytynibu (oceniona za pomocą formularza ESMO-MCBS (Magnitude of Clinical Benefit Scale) w wersji 1.1, z użyciem danych z badania PATHFINDER) została oceniona na 4 pkt., co zgodnie z instrukcją wypełniania formularza oznacza „znaczną skalę korzyści klinicznych”.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badania EXPLORER i PATHFINDER oraz ich analiza łączna

W analizie łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER u pacjentów leczonych AVA w $\geq 2L$ nie odnotowano zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych. W populacji pacjentów leczonych AVA w dawce 200 mg w $\geq 1L$ w badaniach EXPLORER i PATHFINDER odnotowano 8 zgonów z powodu zdarzenia niepożądanego. Nie stwierdzono zgonów z powodu TRAE. Dla obu badań brak danych dotyczących liczby zgonów ogółem. Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 34. Informacje dotyczące zgonów u pacjentów leczonych AVA w $\geq 2L$ i w $\geq 1L$ w analizie łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER

Przyczyna zgonu	EXPLORER + PATHFINDER $\geq 2L$, mOB: 17,7 mies.	EXPLORER + PATHFINDER $\geq 1L$ (200 mg), mOB: bd ^a
Zgon ogółem	Bd	Bd
Zgon w wyniku zdarzenia niepożądanego	0/53 (0%)	8/126 (6%)
Zgon w wyniku TRAE	Bd	0/126 (0%)

bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji

a) Cut-off: 20.04.2021

W ramach analizy łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER u pacjentów leczonych AVA w $\geq 2L$ zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE, ang. *treatment related adverse events*) odnotowano u 94% pacjentów, z czego u 57% pacjentów były to zdarzenia o co najmniej 3. stopniu nasilenia. Szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa terapii w grupie pacjentów leczonych AVA w $\geq 2L$ i w szerszej populacji $\geq 1L$ w ramach analizy łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 35. Bezpieczeństwo terapii w grupie pacjentów leczonych AVA w $\geq 2L$ i w $\geq 1L$ w analizie łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER

Punkt końcowy	EXPLORER + PATHFINDER	
	$\geq 2L$, mOB: 17,7 mies.	$\geq 1L$, mOB: bd ^a
Zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem	Bd	126/126 (100%)
AEs ≥ 3 . Stopnia	Bd	95/126 (75%)
AEs prowadzące do zaprzestania leczenia	Bd	23/126 (18%)

Punkt końcowy	EXPLORER + PATHFINDER	
	≥2L, mOB: 17,7 mies.	≥1L, mOB: bd ^a
TRAE ogółem	50/53 (94%)	120/126 (95%)
TRAE ≥3. Stopnia	30/53 (57%)	75/126 (60%)
TRAE prowadzące do zaprzestania leczenia	2/53 (4%)	9/126 (7%)
Poważne zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem	Bd	48/126 (38%)
SAE uznane za związane z leczeniem	Bd	15/126 (12%)

bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji

a) Cut-off: 21.04.2021

Najczęstszymi TRAE w populacji pacjentów leczonych AVA w ≥2L były: obrzęk obwodowy, trombocytopenia i obrzęk okołoczołowy (odpowiednio 45%, 32% i 30% pacjentów), zaś najczęstszymi TRAE o ≥3. stopniu nasilenia były zaburzenia hematologiczne: neutropenia, trombocytopenia i niedokrwistość (odpowiednio 15%, 13% i 11% pacjentów).

Tabela 36. Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) występujące u pacjentów z AdvSM leczonych AVA w ≥2L w ramach analizy łącznej dla badań EXPLORER i PATHFINDER^a

Punkt końcowy	EXPLORER + PATHFINDER, ≥2L, n/N (%)	
	Ogółem	Stopień ≥3.
Obrzęk obwodowy	24/53 (45%)	0/53 (0%)
Trombocytopenia	17/53 (32%)	7/53 (13%)
Obrzęk okołoczołowy	16/53 (30%)	1/53 (2%)
Biegunka	11/53 (21%)	1/53 (2%)
Niedokrwistość	10/53 (19%)	6/53 (11%)
Obrzęk powiek	9/53 (17%)	0/53 (0%)
Obrzęk twarzy	9/53 (17%)	0/53 (0%)
Zaburzenia czynności poznawczych	8/53 (15%)	2/53 (4%)
Zmiana koloru włosów	8/53 (15%)	0/53 (0%)
Neutropenia	8/53 (15%)	8/53 (15%)
Wymioty	7/53 (13%)	1/53 (2%)
Zmęczenie	7/53 (13%)	1/53 (2%)
Zaburzenia smaku	7/53 (13%)	0/53 (0%)
Ból stawów	6/53 (11%)	1/53 (2%)
Ból głowy	6/53 (11%)	0/53 (0%)

Punkt końcowy	EXPLORER + PATHFINDER, $\geq 2L$, n/N (%)	
	Ogółem	Stopień ≥ 3 .
Astenia	6/53 (11%)	1/53 (2%)
Zmniejszona liczba płytek krwi	6/53 (11%)	4/53 (8%)

bd – brak danych. Cut-off: 20.04.2021. mOB: 17,7 mies.

a) Wyniki raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów.

W badaniach EXPLORER i PATHFINDER w ramach analizy bezpieczeństwa zdefiniowano dwa rodzaje zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (AESI, ang. *adverse events of special interest*):

- krwawienia wewnątrzczaszkowe – zdarzenia z tej grupy ocenione jako związane z leczeniem zaraportowano u 4% pacjentów leczonych AVA w $\geq 2L$ (o ≥ 3 . stopniu nasilenia: u 2% pacjentów),
- wpływ na czynności poznawcze pacjenta – zdarzenia z tej grupy ocenione jako związane z leczeniem zaraportowano u 25% pacjentów leczonych AVA w $\geq 2L$ (o ≥ 3 . stopniu nasilenia: u 4% pacjentów).

Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 37. Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI) uznane za związane z leczeniem występujące u pacjentów z AdvSM leczonych AVA w $\geq 2L$ w ramach analizy łącznej dla badań EXPLORER i PATHFINDER^a

Punkt końcowy	EXPLORER + PATHFINDER, $\geq 2L$, n/N (%)	
	Ogółem	Stopień ≥ 3 .
AESI dotyczące przypadków krwawienia wewnątrzczaszkowego uznane za związane z leczeniem		
Krwawienia wewnątrzczaszkowe ogółem	2/53 (4%)	1/53 (2%)
Krwiak podtwardówkowy	2/53 (4%)	1/53 (2%)
AESI dotyczące przypadków wpływu na czynności poznawcze uznane za związane z leczeniem		
Wpływ na czynności poznawcze ogółem	13/53 (25%)^b	2/53 (4%)
Zaburzenia czynności poznawczych	8/53 (15%)	2/53 (4%)
Upośledzenie pamięci	3/53 (6%)	0/53 (0%)
Stan splątania	1/53 (2%)	0/53 (0%)

Cut-off: 20.04.2021. mOB: 17,7 mies.

a) Zdarzenia, które wystąpiły u przynajmniej 1 pacjenta

b) Podane zdarzenia cząstkowe nie sumują się do liczby zdarzeń ogółem; brak informacji w publikacji źródłowej

Dane dotyczące poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE, ang. *serious adverse events*) w ramach analizy łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER dostępne są dla grupy pacjentów leczonej AVA w $\geq 1L$ (N = 126, szersza populacja). Najczęściej występującymi SAE były krwiak podtwardówkowy, niedokrwistość oraz wodobrzusze (występujące odpowiednio u 3%, 3% i 2% pacjentów). Według dostępnych danych SAE uznane za związane ze stosowanym leczeniem AVA wystąpiły u 6% pacjentów i były to: krwiak podtwardówkowy (u 3 pacjentów), niedokrwistość (u 2 pacjentów) i krwotok (u 2 pacjentów). Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 38. Poważne zdarzenia niepożądane (SAE) oraz SAE uznane za związane z leczeniem występujące u pacjentów leczonych AVA w $\geq 1L$ w ramach analizy łącznej dla badań EXPLORER i PATHFINDER^{a,b}

Punkt końcowy	EXPLORER + PATHFINDER, $\geq 1L$, n/N (%)	
	SAE ogółem	SAE uznane za związane z leczeniem
Krwiak podtwardówkowy	4/126 (3%)	3/126 (2%)
Niedokrwistość	4/126 (3%)	2/126 (2%)
Wodobrzusze	3/126 (2%)	Bd
Krwotok	2/126 (2%)	2/126 (2%)
Wysięk opłucnowy	2/126 (2%)	Bd
Ostre uszkodzenie nerek	2/126 (2%)	Bd
Krwotok z przewodu pokarmowego	2/126 (2%)	Bd
Zapalenie uchyłków	2/126 (2%)	Bd
Krwotok śródbrzuszy	2/126 (2%)	Bd
Zapalenie kości i szpiku	2/126 (2%)	Bd
Odma opłucnowa	2/126 (2%)	Bd

bd – brak danych

a) Cut-off: 21.04.2021 r.

b) Wyniki raportowane u $>1\%$ pacjentów

Zakażenia i zarażenia w populacji pacjentów leczonych AVA w $\geq 1L$ (szersza populacja) w ramach analizy łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER występowały u 44% pacjentów, w tym u 13% pacjentów były to zdarzenia o ≥ 3 . stopniu nasilenia. Najczęstsze odnotowane zakażenia i zarażenia to zakażenie dróg moczowych i zakażenie górnych dróg oddechowych (każde z tych zdarzeń wystąpiło u 6% pacjentów). Zakażeniami i zarażeniami o ≥ 3 . stopniu nasilenia zgodnie z dostępnymi danymi były: zapalenie szpiku i kości (u 2% pacjentów), zapalenie tkanki łącznej, zapalenie płuc, zakażenie *Clostridium difficile* i wirusowe zapalenie płuc (każde z tych zdarzeń wystąpiło u $<1\%$ pacjentów). Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 39. Zakażenia i zarażenia występujące u pacjentów leczonych AVA w $\geq 1L$ w ramach analizy łącznej dla badań EXPLORER i PATHFINDER^{a,b}

Punkt końcowy	EXPLORER + PATHFINDER, $\geq 1L$, n/N (%)	
	Ogółem	Stopień ≥ 3 .
Zakażenia i zarażenia ogółem	55/126 (44%)	16/126 (13%)
Zakażenie dróg moczowych	8/126 (6%)	Bd
Zakażenie górnych dróg oddechowych	7/126 (6%)	0/126 (0%)
Zapalenie spojówek	4/126 (3%)	Bd
Półpasiec	4/126 (3%)	Bd
Zapalenie zatok przynosowych	4/126 (3%)	Bd

Punkt końcowy	EXPLORER + PATHFINDER, ≥1L, n/N (%)	
	Ogółem	Stopień ≥3.
Zapalenie tkanki łącznej	3/126 (2%)	1/126 (<1%)
Kandydoza jamy ustnej	3/126 (2%)	Bd
Zakażenia przewodu pokarmowego	3/126 (2%)	Bd
Opryszczkowe zapalenie jamy ustnej	3/126 (2%)	Bd
Zapalenie kości i szpiku	Bd	2/126 (2%)
Zapalenie płuc	2/126 (2%)	1/126 (<1%)
Zapalenie błony śluzowej nosogardła	2/126 (2%)	Bd
Infekcja dróg oddechowych	2/126 (2%)	Bd
Katar	2/126 (2%)	Bd
Zapalenie uchyłków	2/126 (2%)	0/126 (0%)
Zakażenie <i>Clostridium difficile</i>	Bd	1/126 (<1%)
Wirusowe zapalenie płuc	Bd	1/126 (<1%)
Zakażenie koronawirusem	1/126 (<1%)	Bd
Zapalenie ucha	1/126 (<1%)	Bd
Sepsa	1/126 (<1%)	Bd
Infekcja pochwy	1/126 (<1%)	Bd

bd – brak danych

a) Cut-off: 21.04.2021 r.

b) Wyniki raportowane u >1% pacjentów

Dostępne są również wyniki bezpieczeństwa terapii AVA dla szerszej populacji (pacjenci z AdvSM leczeni AVA w ≥1L z analizy łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER), są one zbieżne z podanymi w tym rozdziale wynikami dla pacjentów leczonych AVA w ≥2L. Szczegółowe informacje znajdują się w rozdziale 4.5 AKL wnioskodawcy.

Porównanie pośrednie ITC

Dla grupy ST niedostępne są dane dotyczące poszczególnych pacjentów oraz o stopniu nasilenia poszczególnych AEs. Dostępne są natomiast dane dotyczące zdarzeń skutkujących modyfikacją lub przerwaniem leczenia, hospitalizacją lub śmiercią pacjenta w podziale na linie terapii. Przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło w 40% linii terapii w grupie ST (ogółem). Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej.

Ze względu na odmienny sposób raportowania AEs w badaniach EXPLORER i PATHFINDER oraz w danych dotyczących grupy ST, w ramach porównania pośredniego ITC nie dokonano porównania bezpieczeństwa stosowania AVA i ST.

Tabela 40. Liczba AEs w grupie ST z porównania pośredniego ITC skutkujących modyfikacją lub przerwaniem leczenia, hospitalizacją lub śmiercią pacjenta w podziale na linie terapii (średni okres obserwacji: 25,7 mies.)

Punkt końcowy	Ogółem	1L	2L	≥3L
Liczba linii terapii, w których wystąpiło ≥1 zdarzenie niepożądane	100/250 (40%)	58/141 (41%)	26/74 (35%)	16/35 (46%)
Liczba linii terapii, w których wystąpiło 1 zdarzenie niepożądane	65/250 (26%)	41/141 (29%)	18/74 (24%)	6/35 (17%)
Liczba linii terapii, w których wystąpiły 2 AEs	20/250 (8%)	7/141 (5%)	5/74 (7%)	8/35 (23%)
Liczba linii terapii, w których wystąpiły ≥3 AEs	15/250 (6%)	10/141 (7%)	3/74 (4%)	2/35 (6%)

W porównaniu pośrednim ITC do najczęściej raportowanych AEs dla grupy ST ogółem należały niedokrwistość, nudności i neutropenia. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. AEs w grupie ST z porównania pośredniego ITC skutkujące modyfikacją lub przerwaniem leczenia, hospitalizacją lub śmiercią pacjenta w podziale na linie terapii (średni okres obserwacji: 25,7 mies.)

Zdarzenie niepożądane	Ogółem	1L	2L	≥3L
Niedokrwistość	18/250 (7%)	12/141 (9%)	3/74 (4%)	3/35 (9%)
Nudności	15/250 (6%)	8/141 (6%)	3/74 (4%)	4/35 (11%)
Neutropenia	15/250 (6%)	10/141 (7%)	4/74 (5%)	1/35 (3%)
Trombocytopenia	11/250 (4%)	6/141 (4%)	1/74 (1%)	4/35 (11%)
Wymioty	8/250 (3%)	3/141 (2%)	4/74 (5%)	1/35 (3%)
Biegunka	7/250 (3%)	4/141 (3%)	1/74 (1%)	2/35 (6%)
Infekcje	4/250 (2%)	2/141 (1%)	1/74 (1%)	1/35 (3%)
Wodobrzusze	4/250 (2%)	3/141 (2%)	1/74 (1%)	0/35 (0%)
Wysięk opłucnowy	4/250 (2%)	4/141 (3%)	0/74 (0%)	0/35 (0%)
Gorączka	3/250 (1%)	1/141 (1%)	2/74 (3%)	0/35 (0%)
Obrzęk obwodowy	2/250 (1%)	2/141 (1%)	0/74 (0%)	0/35 (0%)
Ból brzucha	1/250 (<1%)	1/141 (1%)	0/74 (0%)	0/35 (0%)
Kaszel	1/250 (<1%)	1/141 (1%)	0/74 (0%)	0/35 (0%)
Zmęczenie	1/250 (<1%)	1/141 (1%)	0/74 (0%)	0/35 (0%)
Zawroty głowy	1/250 (<1%)	0/141 (0%)	1/74 (1%)	0/35 (0%)
Krwawienie wewnątrzczaszkowe	1/250 (<1%)	0/141 (0%)	1/74 (1%)	0/35 (0%)
Wpływ na czynności poznawcze (dezorientacja lub upośledzenie pamięci)	1/250 (<1%)	0/141 (0%)	0/74 (0%)	1/35 (3%)
Zmniejszenie apetytu	1/250 (<1%)	0/141 (0%)	0/74 (0%)	1/35 (3%)

Zdarzenie niepożądane	Ogółem	1L	2L	≥3L
Inne (występujące w ≥1% przebytych linii terapii)	50/250 (20%)	27/141 (19%)	14/74 (19%)	9/35 (26%)

Badanie dotyczące skuteczności praktycznej AVA (Saunders 2022)

W badaniu dotyczącym skuteczności praktycznej AVA (N=13) u 77% pacjentów wystąpiły hematologiczne działania niepożądane. U 31% pacjentów (4 pacjentów) wystąpiły krwawienia: u 3 pacjentów były one o 1.-2. stopniu nasilenia, u 1 pacjenta nastąpił zgon w wyniku krwawienia z przewodu pokarmowego. W przypadku 23% pacjentów raportowano zatrzymanie płynów w organizmie, u 15% pacjentów – nudności/wymioty i u 8% pacjentów – zmianę koloru skóry/włosów. 85% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki AVA w związku z wystąpieniem hematologicznych działań niepożądanych, 36% pacjentów wymagało czasowego wstrzymania leczenia AVA z przyczyn hematologicznych, u 15% pacjentów (2 pacjentów) przerwano leczenie z powodu progresji choroby lub działań niepożądanych. Zgon stwierdzono w przypadku 3 pacjentów: 1 z powodu progresji AdvSM, 1 z powodu krwawych wymiotów i 1 z powodu progresji współistniejącego nowotworu układu mieloidalnego/chłonnego w podtypie klinicznym SM-AHN.

4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono.

4.2.3.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Krwotoki

Stosowanie awaprytynibu było związane z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych w postaci krwotoków, w tym poważnych i ciężkich zdarzeń niepożądanych, takich jak krwotoki z przewodu pokarmowego oraz krwawienia wewnętrzne u pacjentów z nieresekcyjnym albo przerzutowym GIST oraz u pacjentów z AdvSM. Najczęściej zgłaszanymi krwotokami u pacjentów z nieresekcyjnym albo przerzutowym GIST poddawanych leczeniu awaprytynibem były krwotoki z przewodu pokarmowego; u pacjentów z GIST występowały także krwotoki z wątroby i guza.

Rutynowe monitorowanie krwotoków u pacjentów z GIST lub AdvSM musi obejmować badanie przedmiotowe. U pacjentów z GIST lub AdvSM należy kontrolować morfologię krwi, w tym liczbę płytek, i parametry krzepliwości, w szczególności u pacjentów z chorobami predysponującymi do krwawienia i u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe (np. warfarynę i fenprokumon) albo inne, przyjmowane jednocześnie, produkty lecznicze powodujące zwiększenie ryzyka krwawienia.

Krwawienia wewnętrzne

U pacjentów z GIST i AdvSM, którzy przyjmowali awaprytynib, występowały działania niepożądane w postaci krwawień wewnętrznych.

Przed rozpoczęciem podawania awaprytynibu w jakiegokolwiek dawce należy starannie rozważyć ryzyko wystąpienia krwawienia wewnętrznego u pacjentów potencjalnie obciążonych podwyższonym ryzykiem, w tym u pacjentów ze stwierdzonym w wywiadzie tętniakiem, krwawieniem wewnętrznym, incydentem mózgowo-naczyniowym w ciągu poprzedniego roku lub małopłytkowością albo przyjmujących jednocześnie leki przeciwzakrzepowe.

Pacjenci, u których w trakcie stosowania awaprytynibu wystąpią klinicznie istotne neurologiczne objawy przedmiotowe i podmiotowe (np. silny ból głowy, problemy z widzeniem, senność i (lub) miejscowe osłabienie), muszą natychmiast przerwać dawkowanie awaprytynibu i poinformować o tym pracownika służby zdrowia. W zależności od stopnia nasilenia i od obrazu klinicznego, według uznania lekarza, można przeprowadzić badania obrazowe mózgu metodą rezonansu magnetycznego (RM) albo tomografii komputerowej (TK).

W przypadku pacjentów, u których obserwuje się krwawienie wewnętrzzaszkowe podczas leczenia awaprytynibem, niezależnie od wskazania i stopnia nasilenia, należy trwale zaprzestać podawania tego leku.

(...)

Zaawansowana mastocytoza układowa

U pacjentów z AdvSM przyjmujących awaprytynib zgłaszano ciężkie działania niepożądane w postaci krwawienia wewnętrzzaszkowego. Dokładny mechanizm nie jest znany. Częstość występowania krwawienia wewnętrzzaszkowego była większa u pacjentów z liczbą płytek krwi $<50 \times 10^9/l$ oraz u pacjentów, u których dawka początkowa wynosiła ≥ 300 mg.

W związku z powyższym, przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć liczbę płytek krwi. Stosowanie awaprytynibu nie jest zalecane u pacjentów z liczbą płytek krwi $<50 \times 10^9/l$. Po rozpoczęciu leczenia liczbę płytek krwi należy oznaczać co 2 tygodnie przez pierwsze 8 tygodni, niezależnie od liczby płytek krwi w punkcie początkowym. Po upływie 8 tygodni leczenia liczbę płytek krwi należy kontrolować co 2 tygodnie (lub częściej zgodnie ze wskazaniami klinicznymi), jeśli wartości są poniżej $75 \times 10^9/l$; co 4 tygodnie, jeśli wartości mieszczą się w przedziale od 75 do $100 \times 10^9/l$; oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, jeśli wartości są większe niż $100 \times 10^9/l$.

W przypadku liczby płytek krwi $<50 \times 10^9/l$ należy tymczasowo przerwać stosowanie awaprytynibu. Konieczne może być przetoczenie koncentratu płytek krwi; należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi modyfikacji dawki (...). W badaniach klinicznych małopłytkowość była na ogół odwracalna po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia awaprytynibem. Maksymalna dawka dla pacjentów z AdvSM nie może być większa niż 200 mg raz na dobę.

Wpływ na czynności poznawcze

Przyjmowany awaprytynib może wpływać na czynności poznawcze pacjentów, powodując np. upośledzenie pamięci, zaburzenie poznawcze, stan splątania i encefalopatię. Mechanizm odpowiadający za wpływ na czynności poznawcze nie jest znany.

Zaleca się monitorowanie kliniczne pacjentów z GIST lub AdvSM pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zdarzeń związanych z czynnościami poznawczymi, takimi jak nowo występująca lub nasilająca się utrata pamięci, splątanie i (lub) trudności z funkcjonowaniem poznawczym. W przypadku wystąpienia nowych albo pogorszenia istniejących objawów poznawczych pacjenci z GIST lub AdvSM muszą natychmiast powiadomić o tym pracownika służby zdrowia.

W przypadku pacjentów z GIST lub AdvSM, u których obserwuje się wpływ na czynności poznawcze związany ze stosowaniem awaprytynibu, należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi modyfikacji dawki (...). W badaniach klinicznych dotyczących pacjentów z GIST i AdvSM zmniejszenie dawki albo przerwanie leczenia powodowało złagodzenie wpływu na czynności poznawcze stopnia ≥ 2 w porównaniu z niepodjęciem żadnych działań. (...)

Zatrzymanie płynów

U pacjentów z nieresekcyjnym albo przerzutowym GIST przyjmujących awaprytynib zgłaszano zatrzymanie płynów, w tym ciężkie przypadki obrzęku miejscowego (obrzęk twarzy, okołoczołowy, obwodowy i (lub) wysięk opłucnowy) albo obrzęku uogólnionego, których częstość przypisano do kategorii co najmniej „często”. Inne obrzęki miejscowe (obrzęk krtani i (lub) wysięk do worka osierdziowego) zgłaszano niezbyt często.

U pacjentów z AdvSM obserwowano przypadki obrzęku miejscowego (obrzęk twarzy, okołoczołowy, obwodowy, płucny, wysięk do worka osierdziowego i (lub) wysięk opłucnowy) albo obrzęku uogólnionego oraz wodobrzusza, których częstość przypisano do kategorii co najmniej „często”. Inne obrzęki miejscowe (obrzęk krtani) zgłaszano niezbyt często.

W związku z tym zaleca się ocenę pacjentów z GIST lub AdvSM pod kątem występowania tych działań niepożądanych, w tym regularną ocenę masy ciała i wykrywanie objawów ze strony układu oddechowego. Należy uważnie ocenić niespodziewane szybkie zwiększenie masy ciała albo wystąpienie objawów ze strony układu oddechowego wskazujących na zatrzymanie płynów i zastosować odpowiednie leczenie wspomagające i środki terapeutyczne, takie jak diuretyki. W przypadku pacjentów z GIST lub AdvSM, u których wystąpi wodobrzusz, zaleca się ocenę etiologii wodobrzusza.

U pacjentów z ISM zgłaszano obrzęki miejscowe (obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy), których częstość przypisano do kategorii co najmniej „często”.

Wydłużenie odstępu QT

U pacjentów z nieresekcyjnym albo przerzutowym GIST oraz u pacjentów z AdvSM leczonych awaprytynibem w badaniach klinicznych stwierdzono występowanie wydłużenia odstępu QT. Wydłużenie odstępu QT może prowadzić do zwiększenia ryzyka komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym częstoskurczu typu torsade de pointes.

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania awaprytynibu u pacjentów z GIST lub AdvSM ze stwierdzonym wydłużeniem odstępu QT albo narażonych na wystąpienie wydłużenia odstępu QT (np. z powodu przyjmowanych jednocześnie produktów leczniczych, występującej wcześniej choroby serca i (lub) zaburzeń równowagi elektrolitowej). Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 ze względu na podwyższone ryzyko działań niepożądanych, w tym wydłużenia odstępu QT i powiązanych zaburzeń rytmu serca. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4, należy zapoznać się z instrukcjami dotyczącymi modyfikowania dawki (...).

U pacjentów z GIST lub AdvSM, w przypadku jednoczesnego przyjmowania awaprytynibu z produktami leczniczymi, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT, należy rozważyć okresowe oceny długości odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym (EKG). (...)

Zaburzenia żołądka i jelit

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi dotyczącymi przewodu pokarmowego u pacjentów z nieresekcyjnym albo przerzutowym GIST oraz u pacjentów z AdvSM były biegunka, nudności i wymioty. Pacjentów z GIST lub AdvSM, u których występuje biegunka, nudności i wymioty, należy poddać badaniom w celu wykluczenia etiologii związanej z chorobą. Leczenie wspomagające w przypadku działań niepożądanych dotyczących żołądka i jelit, które wymagają terapii, może obejmować stosowanie produktów leczniczych o działaniu przeciwwymiotnym, przeciwbiegunkowym albo zobojętniających kwas solny w żołądku.

Należy dokładnie monitorować stan nawodnienia pacjentów z GIST lub AdvSM, u których występują działania niepożądane związane z przewodem pokarmowym, i leczyć ich zgodnie ze standardową praktyką kliniczną.

Badania laboratoryjne

Leczenie za pomocą awaprytynibu pacjentów z nieresekcyjnym albo przerzutowym GIST oraz pacjentów z AdvSM wiąże się z występowaniem niedokrwistości, neutropenii i (lub) małopłytkowości. U pacjentów z GIST lub AdvSM w trakcie leczenia za pomocą awaprytynibu należy regularnie wykonywać morfologię krwi. Patrz również „Krwawienia wewnątrzczaszkowe” (...).

Leczenie za pomocą awaprytynibu pacjentów z nieresekcyjnym albo przerzutowym GIST oraz pacjentów z AdvSM wiąże się ze zwiększeniem stężenia bilirubiny oraz aktywności aminotransferaz wątrobowych. U pacjentów z GIST lub AdvSM przyjmujących awaprytynib należy regularnie monitorować czynność wątroby (aktywność aminotransferaz i stężenie bilirubiny).

Inhibitory i induktory CYP3A4

Należy unikać jednoczesnego podawania awaprytynibu i silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A, ponieważ może to zwiększać stężenie awaprytynibu w osoczu.

Należy unikać jednoczesnego podawania awaprytynibu i silnych lub umiarkowanych induktorów CYP3A, ponieważ może to zmniejszać stężenie awaprytynibu w osoczu.

Reakcja nadwrażliwości na światło

Ze względu na związane z leczeniem awaprytynibem ryzyko fototoksyczności należy unikać ekspozycji na światło słoneczne albo ją minimalizować. Należy poinstruować pacjentów, aby stosowali środki takie jak odzież ochronna i kremy/emulsje ochronne o wysokim wskaźniku ochrony przeciwśłonecznej (sun protection factor, SPF). (...)

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Zaawansowana mastocytoza układowa

Najczęstsze działania niepożądane dowolnego stopnia występujące w trakcie leczenia awaprytynibem, przy dawce początkowej 200 mg, to: obrzęk okołoooczodołowy (38%), małopłytkowość (37%), obrzęki obwodowe (33%) i niedokrwistość (22%).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 12% pacjentów przyjmujących awaprytynib. Do najczęstszych ciężkich działań niepożądanych występujących w trakcie leczenia awaprytynibem należały krwiak podtwardówkowy (2%), niedokrwistość (2%) i krwawienia (2%).

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Krwawienie wewnątrzczaszkowe

Zaawansowana mastocytoza układowa

Krwawienie wewnątrzczaszkowe wystąpiło u łącznie (niezależnie od przyczyny) 4 (3,2%) spośród 126 pacjentów z AdvSM, którzy przyjmowali awaprytynib w dawce początkowej wynoszącej 200 mg raz na dobę, niezależnie od liczby płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia. U 3 z tych 4 pacjentów zdarzenie zostało uznane za związane ze stosowaniem awaprytynibu (2,4%). Ryzyko wystąpienia krwawienia wewnątrzczaszkowego jest większe u pacjentów z liczbą płytek krwi $<50 \times 10^9/l$. Krwawienie wewnątrzczaszkowe wystąpiło u łącznie (niezależnie od przyczyny) 3 (2,5%) spośród 121 pacjentów z AdvSM, którzy otrzymali dawkę początkową wynoszącą 200 mg raz na dobę i u których liczba płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia wynosiła $\geq 50 \times 10^9/l$ (patrz punkt 4.4). U 2 z tych 3 pacjentów zdarzenie zostało uznane za związane ze stosowaniem awaprytynibu (1,7%). Spośród 126 pacjentów leczonych zalecaną dawką początkową wynoszącą 200 mg raz na dobę, u 5 pacjentów liczba płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia wynosiła $<50 \times 10^9/l$, spośród których u jednego pacjenta wystąpiło krwawienie wewnątrzczaszkowe.

Krwawienia wewnątrzczaszkowe (wszystkich stopni) występowały w przedziale od 12,0 do 15,0 tygodni po rozpoczęciu stosowania awaprytynibu, a mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 12,1 tygodnia.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem awaprytynibu częstość występowania krwawienia wewnątrzczaszkowego była większa u pacjentów, którzy otrzymali dawkę początkową wynoszącą ≥ 300 mg raz na dobę, w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali zalecaną dawkę początkową wynoszącą 200 mg raz na dobę. Spośród 50 pacjentów, którzy otrzymali dawkę początkową wynoszącą ≥ 300 mg raz na dobę, u 8 (16,0%) pacjentów wystąpiło zdarzenie krwawienia wewnątrzczaszkowego (niezależnie od przyczyny), niezależnie od liczby płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia. U 6 z tych 8 pacjentów zdarzenie zostało uznane za związane ze stosowaniem awaprytynibu (12,0%). Spośród tych 50 pacjentów, u 7 pacjentów liczba płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia wynosiła $<50 \times 10^9/l$, z czego u 4 pacjentów wystąpiło krwawienie wewnątrzczaszkowe, które zostało uznane za związane ze stosowaniem awaprytynibu w 3 z 4 przypadków. U 4 z 43 pacjentów z liczbą płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia wynoszącą $\geq 50 \times 10^9/l$ wystąpiło krwawienie wewnątrzczaszkowe, które zostało uznane za związane ze stosowaniem awaprytynibu w 3 z 4 przypadków.

Przypadki krwawienia wewnątrzczaszkowego prowadzące do zgonu wystąpiły u mniej niż 1% pacjentów z AdvSM (dla wszystkich dawek).

Maksymalna dawka u pacjentów z AdvSM nie może być większa niż 200 mg raz na dobę.

Wpływ na czynności poznawcze

U pacjentów przyjmujących awaprytynib może wystąpić wpływ na szerokie spektrum czynności poznawczych, który jest na ogół odwracalny (po interwencji). Postępowanie w takiej sytuacji obejmowało przerwanie dawkowania i (lub) zmniejszenie dawki, a 2,7% zdarzeń prowadziło do trwałego zaprzestania leczenia awaprytynibem u pacjentów z GIST i AdvSM.

Zaawansowana mastocytoza układowa

Wpływ na czynności poznawcze zaobserwowano u 51 (26%) spośród 193 pacjentów z AdvSM (dla wszystkich dawek) i u 23 (18%) spośród 126 pacjentów z AdvSM, którzy przyjmowali awaprytynib w dawce początkowej wynoszącej 200 mg. U pacjentów z AdvSM leczonych dawką początkową wynoszącą 200 mg, u których wystąpiło zdarzenie (dowolnego stopnia), mediana czasu do jego wystąpienia wynosiła 12 tygodni (przedział czasowy: 0,1 do 108,1 tygodnia).

Większość zdarzeń dotyczących czynności poznawczych było stopnia 1, a działania stopnia ≥ 2 wystąpiły u 7% spośród 126 pacjentów leczonych dawką początkową wynoszącą 200 mg. Wśród pacjentów, u których

wystąpiły zdarzenia dotyczące czynności poznawczych stopnia ≥ 2 . (mające wpływ na czynności życia codziennego), mediana czasu do wystąpienia poprawy wynosiła 6 tygodni.

Spośród pacjentów z AdvSM leczonych dawką początkową wynoszącą 200 mg, zaburzenia czynności poznawczych wystąpiły u 12% pacjentów, zaburzenia pamięci wystąpiły u 6% pacjentów, a splątanie u 2% pacjentów. Żadne z tych zdarzeń nie było stopnia 4.

Ciężkie działania niepożądane związane z czynnościami poznawczymi zgłoszono w przypadku jednego ze 193 (<1%) pacjentów z AdvSM (dla wszystkich dawek); żadnych działań tego typu nie obserwowano w grupie z AdvSM przyjmującej dawkę początkową wynoszącą 200 mg raz na dobę.

Łącznie, z powodu wpływu na czynności poznawcze, trwale zaprzestanie stosowania awaprytynibu było konieczne w przypadku 1,6% pacjentów z AdvSM (dotyczy wszystkich dawek), przerwanie dawkowania awaprytynibu było konieczne u 8% pacjentów, a zmniejszenie dawki było konieczne u 9% pacjentów.

Wpływ na czynności poznawcze zaobserwowano u 20% pacjentów w wieku ≥ 65 lat przyjmujących dawkę początkową 200 mg raz na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zaawansowana mastocytoza układowa

Spośród pacjentów przyjmujących dawkę 200 mg w badaniach EXPLORER i PATHFINDER ($n = 126$) 63% pacjentów było w wieku przynajmniej 65 lat, a 21% w wieku przynajmniej 75 lat. Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki zgłaszano u większej liczby pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu z młodszymi pacjentami (<65 lat) (62% w porównaniu z 73%). Odsetek pacjentów, u których zgłaszano działania niepożądane prowadzące do zaprzestania dawkowania leku, był podobny (9% w porównaniu z 6%). Rodzaje zgłaszanych działań niepożądanych były podobne bez względu na wiek. U starszych pacjentów zgłaszano więcej działań niepożądanych stopnia 3 i wyższego (63,3%) w porównaniu z młodszymi pacjentami (53,2%).

URPL, EMA, FDA, WHO

Na stronach FDA, EMA oraz URPL nie odnaleziono żadnych dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Ayvakyt, które nie znajdują się w ChPL. Na stronie internetowej FDA została zamieszczona informacja o zidentyfikowaniu potencjalnego sygnału o poważnym ryzyku lub nowej informacji dotyczącej bezpieczeństwa w odniesieniu do awaprytynibu, dotycząca reakcji nadwrażliwości na światło – wg informacji na dzień 20.12.2021 r. FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych. W aktualnej wersji ChPL znajduje się ostrzeżenie o reakcji nadwrażliwości na światło wraz z zalecanymi środkami ostrożności.

W bazie EMA zawierającej dane o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym, zbieranych przy pomocy systemu EudraVigilance, w październiku 2023 r. znajdowało się 4245 zdarzeń niepożądanych zgłoszonych dla leku awaprytynib (źródło: AKL wnioskodawcy).

W zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre bazie VigiBase, w której gromadzone są doniesienia z obszaru 131 państw członkowskich, po zastosowaniu leku awaprytynib (data pierwszego zgłoszenia: 2017 r.) w następujących kategoriach zgłoszono ≥ 500 zdarzeń niepożądanych: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (1896 zdarzeń), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (1275 zdarzeń), zaburzenia układu nerwowego (1087 zdarzeń), nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (1008 zdarzeń), urazy, zatrucia i powikłania proceduralne (974 zdarzeń), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (739 zdarzeń), zaburzenia wzroku/oka (621 zdarzeń), zaburzenia psychiczne (539 zdarzeń), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (501 zdarzeń) (stan na październik 2023 r.; źródło: AKL wnioskodawcy).

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku Ayvakyt (awaprytynib, AVA) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowaną mastocytozą układową (AdvSM, ang. advanced systemic mastocytosis), będących po co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- wieloośrodkowe, wieloramienne, otwarte badanie kliniczne fazy I EXPLORER oceniające skuteczność, bezpieczeństwo, farmakokinetykę i farmakodynamikę AVA, składające się z etapu I (eskalacji dawki), w którym brali udział dorośli pacjenci z AdvSM lub innymi opornymi lub nawrotowymi nowotworami szpiku kostnego oraz z etapu II (ekspansji dawki), w którym brali udział dorośli pacjenci z AdvSM;

- wielośrodkowe, wieloramienne, otwarte badanie kliniczne fazy II PATHFINDER, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo AVA u pacjentów z AdvSM;
- analizę łączną pacjentów z AdvSM otrzymujących AVA w dawce 200 mg w ramach badań EXPLORER i PATHFINDER;
- porównanie pośrednie (ang. *indirect treatment comparison*, ITC) wyników badań EXPLORER i PATHFINDER z wynikami obserwacyjnego badania retrospektywnego dotyczącego stosowania terapii standardowej (ang. *standard therapy*, ST) u pacjentów z AdvSM (Reiter 2022) z zastosowaniem metody *inverse probability of treatment weighting* (IPTW).

Analiza danych obejmowała populację:

- RE – populacja możliwa do oceny pod względem odpowiedzi na leczenie (ang. *response-evaluable population*);
- SP – populacja oceniana pod względem bezpieczeństwa (ang. *safety population*).

Analiza skuteczności

Badania EXPLORER i PATHFINDER oraz ich analiza łączna

Według danych dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji mediana OS dla pacjentów leczonych AVA w ≥ 2 linii leczenia nie została osiągnięta zarówno z badania EXPLORER, PATHFINDER, jak i w analizie łącznej. Estymowane odsetki przeżycia całkowitego pacjentów leczonych AVA w zależności od poszczególnych podtypów klinicznych AdvSM (wartość niższa – dla populacji RE, wartość wyższa – dla populacji SP) wynosiły: w 12. miesiącu od rozpoczęcia terapii: 80-87% (ASM: 100%, SM-AHN: 67-79%, MCL: 80-100%), w 24. miesiącu od rozpoczęcia terapii: 65-74% (ASM: brak danych, SM-AHN: 50-66%, MCL: 67-100%); a w 36. miesiącu od rozpoczęcia leczenia: 74% (populacja RE badania EXPLORER leczonych AVA w $\geq 2L$, brak danych dla podtypów).

W badaniach EXPLORER i PATHFINDER w populacji pacjentów RE leczonych AVA w ≥ 2 linii leczenia mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) nie została osiągnięta zarówno w przypadku AdvSM ogółem, jak i dla poszczególnych podtypów klinicznych. Estymowane odsetki pacjentów bez progresji choroby w populacji RE leczonej AVA w ≥ 2 linii leczenia wynosiły: w 12. miesiącu od rozpoczęcia leczenia: 78-82% (ASM: 100%, SM-AHN: 67-75%, MCL: 69-100%), a w 24. miesiącu od rozpoczęcia leczenia: 66-72% (ASM: brak danych, SM-AHN: 50-62%, MCL: 69-100%).

W analizie łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER ogólną odpowiedź na leczenie (zdefiniowaną jako ORR = CR + CRh + PR + Clm), ocenianą przez komisję centralną wg kryteriów mIWG-MRT-ECNM uzyskało 71% pacjentów z populacji RE leczonych AVA w $\geq 2L$ (mOB = 17,7 mies.). W badaniu PATHFINDER w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (mOB = 24 mies.) w populacji RE leczonej AVA w $\geq 2L$ ORR uzyskało 64% pacjentów, a w danych z badania EXPLORER (mOB = 26 mies., populacja RE, leczenie AVA w $\geq 2L$) było to 73% pacjentów. Odpowiedź całkowitą (z pełną lub częściową regeneracją hematologiczną; CR + CRh) w badaniu EXPLORER, PATHFINDER i w ich analizie łącznej (dla podanych powyżej populacji i okresów obserwacji) uzyskało odpowiednio 27%, 18% i 19% pacjentów, a odpowiedź częściową (PR) lub poprawę kliniczną (Clm) – odpowiednio 45%, 46% i 52% pacjentów. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie u pacjentów RE leczonych AVA w $\geq 2L$ (analiza łączna) wynosiła 2,3 miesiąca (zakres: 0,5-26,7 mies.). Mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie w dostępnych okresach obserwacji nie zostały osiągnięte.

W ramach analizy łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER zaprzestanie terapii ogółem odnotowano u 38% pacjentów leczonych AVA w $\geq 2L$ z populacji SP oraz u 45% pacjentów z populacji RE. Najczęstszą przyczyną zaprzestania terapii było wystąpienie zdarzeń niepożądanych (17% i 19% przypadków odpowiednio w populacji SP i RE leczonych AVA w $\geq 2L$).

Dane dla oceny jakości życia pacjentów stosujących AVA w dawce 200 mg dostępne są tylko w przypadku badania PATHFINDER dla populacji pacjentów leczonych AVA w $\geq 2L$. Kwestionariusz AdvSM-SAF wypełniło 59 pacjentów (88%), a kwestionariusze PGIS i EORTC QLQ-C30 – 67 pacjentów (100%) z populacji SP. Nie odnotowano IS zmiany oceny objawów w skali AdvSM-SAF względem wartości początkowej po 18. cyklu leczenia, IS zmiany wystąpiły w 7. i 11. cyklu leczenia AVA. Zgodnie z publikacją Taylor 2021 przywołaną w APD wnioskodawcy nie jest pewne, czy różnice w wynikach kwestionariusza AdvSM-SAF odnotowane w cyklach 7., 11. i 18. osiągnęły istotność kliniczną. Nie odnotowano różnic IS w odniesieniu do pozostałych kwestionariuszy. Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej.

Porównanie pośrednie ITC

Po dostosowaniu populacji, wyniki porównania danych dla analizy łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER z danymi dla grupy ST wykazały IS 63-procentową redukcję ryzyka na korzyść AVA (HR 0,37, 95% CI: [0,18;

0,75]). W przypadku porównania wyników dla populacji RE i SP badania PATHFINDER z grupą ST nie wykazano IS różnic.

W populacji pacjentów $\geq 2L$ średnia maksymalna redukcja stężenia tryptazy wynosiła -83,2% dla grupy leczonej AVA w dawce 200 mg i -16,1% dla grupy ST (wartości bez dostosowania populacji). Średnia różnica w maksymalnej procentowej redukcji stężenia tryptazy w surowicy po dostosowaniu populacji wynosiła -70,5% na korzyść grupy AVA (wynik IS).

Porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą MAIC

W ramach porównania pośredniego z dostosowaniem metodą MAIC dostępne były wyniki porównania przeżycia całkowitego w grupie AVA i w grupie MIDO. Ze względu na to, że dla grupy MIDO nie były dostępne dane dla subpopulacji leczonej midostauryną w $\geq 2L$, do porównania z grupą leczoną AVA w $\geq 2L$ wykorzystano dane dotyczące pacjentów leczonych MIDO w $\geq 1L$. W związku z powyższym wyniki tego porównania należy interpretować z ostrożnością. Zarówno bez dostosowania, jak i po dostosowaniu populacji porównanie przeżycia całkowitego pacjentów z grupy leczonej AVA w różnych dawkach w $\geq 2L$ z grupą leczoną midostauryną w $\geq 1L$ wykazało IS przewagę terapii AVA.

Porównanie pomiędzy grupami AVA i MIDO obejmowało także ocenę uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie. Szansa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie była IS większa w grupie leczonej AVA w różnych dawkach w $\geq 2L$ vs MIDO zarówno w populacji bez dostosowania, jak i w populacji po dostosowaniu. W przypadku całkowitej odpowiedzi na leczenie dla populacji bez dostosowania szansa na uzyskanie odpowiedzi była IS większa dla grupy leczonej AVA w różnych dawkach w $\geq 2L$, natomiast dla populacji po dostosowaniu wynik IS otrzymano jedynie w przypadku podgrupy pacjentów leczonych AVA w różnych dawkach w $\geq 2L$, którzy nie przebyli wcześniej terapii midostauryną.

Badanie dotyczące skuteczności praktycznej AVA (Saunders 2022)

W badaniu dotyczącym skuteczności praktycznej AVA (N=13) ogólną odpowiedź na leczenie (ORR) odnotowano u 77% pacjentów, a najlepszą odpowiedź (CR+CRh) – u 54% pacjentów. U 8 pacjentów stwierdzono całkowitą remisję patologiczną. U 9 pacjentów (69%) odnotowano poziom tryptazy < 20 ng/ml (wyjściowo: mediana 168 ng/ml, zakres: 91-811) i również u 9 pacjentów stwierdzono prawidłową wielkość śledziony w USG jamy brzusznej (wyjściowo: mediana 16,4 cm, zakres: 12-26, mierzone radiologicznie).

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badania EXPLORER i PATHFINDER oraz ich analiza łączna

W analizie łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER u pacjentów leczonych AVA w $\geq 2L$ nie odnotowano zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych. W populacji pacjentów leczonych AVA w dawce 200 mg w $\geq 1L$ w badaniach EXPLORER i PATHFINDER odnotowano 8 zgonów z powodu zdarzenia niepożądanego. Nie stwierdzono zgonów z powodu TRAE. Brak danych dotyczących liczby zgonów ogółem.

W ramach analizy łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER u pacjentów leczonych AVA w $\geq 2L$ zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE, ang. treatment related adverse events) odnotowano u 94% pacjentów, z czego u 57% pacjentów były to zdarzenia o co najmniej 3. stopniu nasilenia.

Najczęstszymi TRAE w populacji pacjentów leczonych AVA w $\geq 2L$ były: obrzęk obwodowy, trombocytopenia i obrzęk okołoczołowy (odpowiednio 45%, 32% i 30% pacjentów), zaś najczęstszymi TRAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia były zaburzenia hematologiczne: neutropenia, trombocytopenia i niedokrwistość (odpowiednio 15%, 13% i 11% pacjentów).

W badaniach EXPLORER i PATHFINDER w ramach analizy bezpieczeństwa zdefiniowano dwa rodzaje zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (AESI, ang. adverse events of special interest): krwawienia wewnętrzzaszkowe – zdarzenia z tej grupy ocenione jako związane z leczeniem zaraportowano u 4% pacjentów leczonych AVA w $\geq 2L$ (o ≥ 3 . stopniu nasilenia: u 2% pacjentów) oraz wpływ na czynności poznawcze pacjenta – zdarzenia z tej grupy ocenione jako związane z leczeniem zaraportowano u 25% pacjentów leczonych AVA w $\geq 2L$ (o ≥ 3 . stopniu nasilenia: u 4% pacjentów).

Dane dotyczące poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE, ang. serious adverse events) w ramach analizy łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER dostępne są dla grupy pacjentów leczonej AVA w $\geq 1L$ (N = 126, szersza populacja). Najczęściej występującymi SAE były krwiak podtwardówkowy, niedokrwistość

oraz wodobrzusze (występujące odpowiednio u 3%, 3% i 2% pacjentów). Według dostępnych danych SAE uznane za związane ze stosowanym leczeniem AVA wystąpiły u 6% pacjentów i były to: krwiak podtwardówkowy (u 3 pacjentów), niedokrwistość (u 2 pacjentów) i krwotok (u 2 pacjentów).

Porównanie pośrednie ITC

Dla grupy ST niedostępne są dane dotyczące poszczególnych pacjentów oraz o stopniu nasilenia poszczególnych AEs. Dostępne są natomiast dane dotyczące zdarzeń skutkujących modyfikacją lub przerwaniem leczenia, hospitalizacją lub śmiercią pacjenta w podziale na linie terapii. Przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło w 40% linii terapii w grupie ST (ogółem). Ze względu na odmienny sposób raportowania AEs w badaniach EXPLORER i PATHFINDER oraz w danych dotyczących grupy ST, w ramach porównania pośredniego ITC nie dokonano porównania bezpieczeństwa stosowania AVA i ST.

Badanie dotyczące skuteczności praktycznej AVA (Saunders 2022)

W badaniu dotyczącym skuteczności praktycznej AVA (N=13) u 77% pacjentów wystąpiły hematologiczne działania niepożądane. U 31% pacjentów (4 pacjentów) wystąpiły krwawienia: u 3 pacjentów były one o 1.-2. stopniu nasilenia, u 1 pacjenta nastąpił zgon w wyniku krwawienia z przewodu pokarmowego. W przypadku 23% pacjentów raportowano zatrzymanie płynów w organizmie, u 15% pacjentów – nudności/wymioty i u 8% pacjentów – zmianę koloru skóry/włosów. 85% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki AVA w związku z wystąpieniem hematologicznych działań niepożądanych, 36% pacjentów wymagało czasowego wstrzymania leczenia AVA z przyczyn hematologicznych, u 15% pacjentów (2 pacjentów) przerwano leczenie z powodu progresji choroby lub działań niepożądanych. Zgon stwierdzono w przypadku 3 pacjentów: 1 z powodu progresji AdvSM, 1 z powodu krwawych wymiotów i 1 z powodu progresji współistniejącego nowotworu układu mieloidalnego/chłonnego w podtypie klinicznym SM-AHN.

Ograniczenia analizy klinicznej

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

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności awaprytynibu (AVA) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowaną mastocytozą układową (AdvSM) po co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego, w porównaniu ze standardową terapią w tym wskazaniu.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów oraz analizę efektywności kosztów.

Porównane interwencje

Wnioskowany lek porównano względem najlepszej terapii standardowej (ST), tj. zbioru terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej. Szczegółową listę uwzględnionych terapii przedstawiono w danych wejściowych (rozdz. 5.1.2).

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Obliczenia z uwzględnieniem perspektywy wspólnej (pacjent + NFZ) przedstawiono w ramach analizy wrażliwości.

Horyzont czasowy

Przyjęto horyzont czasowy.

Model analizy

Do symulacji przebiegu choroby u pacjentów otrzymujących porównywane terapie, zastosowano model globalny typu czasu podzielonego (PartSA) wykonany w programie MS Excel. W modelu tym przynależność do danego stanu obliczana jest jako obszar pod lub pomiędzy odpowiednimi (ekstrapolowanymi) krzywymi przeżycia. Natomiast modelowanie choroby u pacjentów otrzymujących terapię z zastosowaniem AVA lub ST, u których następnie zostanie wykonane allo-HSCT odbywa się z wykorzystaniem modelu Markowa. Modelowana długość cyklu wynosi 1 miesiąc, a ponadto w obliczeniach uwzględniono korektę połowy cyklu.

W przypadku modelowania z zastosowaniem metodyki PartSA podział na stany zdrowia wyznaczono poprzez bezpośrednią implementację krzywych przeżycia, bez określania prawdopodobieństw przejścia. Na podstawie krzywych OS, PFS oraz krzywej czasu trwania leczenia (ToT), które nie wykluczają się wzajemnie, wyróżniono następujące stany zdrowia:

- brak progresji choroby (PF),
- choroba postępująca / progresja choroby (PD),
- zgon.

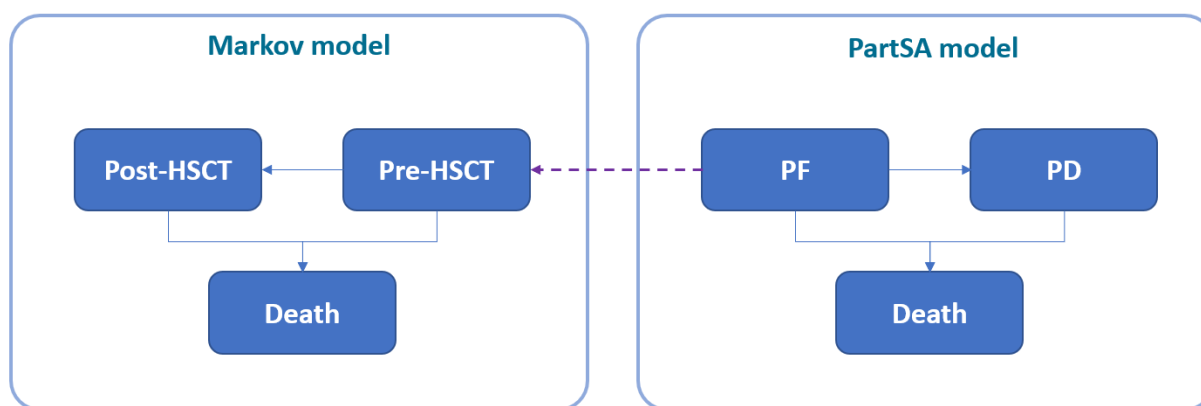
Stan PF definiowany jest jako choroba stabilna, podczas gdy stan PD oznacza pogorszenie stanu zdrowia pacjenta. Symulacja kohorty pacjentów rozpoczyna się w stanie PF. Następnie pacjenci ze stanu PF mogą przejść do stanu PD lub bezpośrednio do stanu zgon (każde przejście do stanu PD i zgon definiowane jest na podstawie krzywych PFS i OS). Do określenia odsetka pacjentów leczonych w czasie zarówno w ramieniu AVA, jak i ST wykorzystano krzywą ToT. Krzywa ta dzieli pacjentów w stanach PF i PD na pacjentów leczonych oraz pacjentów nieleczonych. Podział stanów zdrowia PF i PD odpowiednio na PF leczonych, PF nieleczonych oraz PD leczonych i PD nieleczonych ma wpływ na koszty, nie wpływa natomiast na długość życia pacjentów oraz długość życia pacjentów skorygowaną jego jakością.

W przypadku modelowania przeżycia pacjentów, u których po terapii AVA lub ST zostanie wykonane allo-HSCT wyodrębniono 3 stany zdrowia, w którym mogą znaleźć się pacjenci:

- pre-HSCT/pre-transplant – stan zdrowia, w którym znajdują się pacjenci przed wykonaniem allo-HSCT,
- post-HSCT/post-transplant – stan zdrowia po wykonaniu allo-HSCT,
- zgon.

Pacjenci, którzy znajdują się w stanie pre-HSCT zostają wyodrębnieni spośród grupy pacjentów w stanie PF na początku symulacji. Odsetek pacjentów uwzględnionych w ramach stanu pre-HSCT określono w oparciu o dane odnośnie do odsetka pacjentów: z odpowiedzią na leczenie, kwalifikujących się do allo-HSCT oraz dostępnością dawcy. Pacjenci w tym stanie początkowo otrzymują leczenie (AVA lub ST) do chwili przejścia do stanu post-HSCT, analogicznie jak w przypadku pacjentów pozostających w stanie PF. W obliczeniach wnioskodawcy przyjęto, iż pacjenci ze stanu pre-HSCT do stanu post-HSCT przechodzą po 12 cyklach (założenie autorów modelu w oparciu o konsultacje z ekspertami klinicznymi). W modelu przyjęto, że w przypadku niepowodzenia allo-HSCT pacjenci przechodzą do stanu zgon (brak stanu zdrowia związanego z progresją choroby po niepowodzeniu allo-HSCT).

Poniżej przedstawiono schemat struktury modeli wnioskodawcy.



Rysunek 5. Struktura modeli AE wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W modelu AE uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
- przeżycie całkowite (OS),
- występowanie zdarzeń niepożądanych (AE, ang. *adverse events*),
- odpowiedź na leczenie.

Dane kliniczne zaczerpnięto z uwzględnionego w analizie klinicznej badania PATHFINDER (wieloośrodkowe, jednoramienne badanie otwarte fazy II) oraz porównania pośredniego AVA z terapią standardową. Populacja chorych (dorośli pacjenci z zaawansowaną mastocytzą układową (AdvSM): agresywną mastocytzą układową (ASM), mastocytzą układową z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (SM-AHN) lub białaczką mastocytową (MCL), po przebytej co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej) odpowiada kohorcie z badania klinicznego PATHFINDER.

W celu uzyskania wyników w dożywotnim horyzoncie czasowym wszystkie krzywe (OS, PFS i ToT) ekstrapolowano poza czas obserwacji dostępny w badaniach. Porównanie AVA z ST w zakresie OS i ToT zostało przeprowadzone w formie porównania pośredniego przy zastosowaniu metody odwrotnego prawdopodobieństwa ważenia leczenia (IPTW), która służy dopasowaniu populacji z badania do populacji docelowej poprzez dobór wag dla kluczowych czynników prognostycznych (wieku, stanu sprawności, podtypu AdvSM, itp.). Kryteria oceny progresji choroby w badaniu obserwacyjnym nie były zgodne z kryteriami zastosowanymi w badaniu PATHFINDER, wobec czego nie przeprowadzono porównania pośredniego odnośnie PFS. Krzywą PFS dla AVA wyznaczono w oparciu o dane z badania PATHFINDER dla populacji RE (populacji spełniającej określone kryteria oceny odpowiedzi na leczenie), natomiast dla ST przyjęto, że krzywa PFS jest tożsama z krzywą ToT dla komparatora. W celu wybrania najlepiej dopasowanych krzywych przeprowadzono ocenę dopasowania modelu za pomocą kryterium informacyjnego Akaike.

W scenariuszu podstawowym analizy wnioskodawcy uwzględniono skuteczność terapii AVA oraz charakterystyki początkowe pacjentów w oparciu o dane w populacji pacjentów bezpieczeństwa (SP, pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę AVA), natomiast w ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym efektywność i charakterystyki początkowe pacjentów leczonych AVA określono w populacji pacjentów podlegającej ocenie odpowiedzi (RE, pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę AVA oraz spełniali określone kryteria oceny).

Szczegółowe dane kliniczne przyjęte w analizie przedstawiono w rozdziale 3 AE wnioskodawcy.

Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty kolejnej linii aktywnego leczenia,
- koszty allo-HSCT (koszty bezpośrednio związane z wykonaniem allo-HSCT i koszty opieki nad pacjentem po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych szpiku),
- koszty opieki terminalnej,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Koszt wnioskowanego leku

W analizie przyjęto, że lek Ayvakyt po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym w ramach nowej grupy limitowej i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. [REDACTED]

Tabela 42. Koszty produktu leczniczego Ayvakyt

Produkt	Opakowanie	CZN [zł]	CHB [zł]	Limit finansowania [zł]
Ayvakyt	200 mg, 30 szt.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	100 mg, 30 szt.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	50 mg, 30 szt.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	25 mg, 30 szt.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Skróty: CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto

Zalecana dawka początkowa leku to 200 mg na dzień, jednak w przypadku wystąpienia działań niepożądanych możliwe jest zmniejszenie dawki leku. W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono dawkowanie na podstawie protokołu do badania PATHFINDER, gdzie pewna liczba pacjentów stosowała dawki inne niż dawki uwzględnione w ChPL Ayvakyt.

Tabela 43. Rozkład dawek AVA uwzględniony w analizie podstawowej

Dawka AVA	Odsetek pacjentów
200 mg	[REDACTED]
100 mg	[REDACTED]
50 mg	[REDACTED]
25 mg	[REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym wszyscy pacjenci będą stosowali AVA w dawce 200 mg na dzień.

Koszt komparatorów

W ramieniu komparatora w ramach terapii standardowej (ST), wnioskodawca uwzględnił midostaurynę (MIDO), kladrybinę (KLAD) oraz INF peginterferon alfa-2a (INF) i hydroksymocznik (HU).

Tabela 44. Dawkowanie schematów ST przyjęte w analizie wnioskodawcy

Schemat leczenia	Dawka	Długość cyklu [dni]	Liczba podań w cyklu
MIDO	2 x 100 mg na dobę		
KLAD	0,12 mg/kg m.c. na dobę		
IFN	180 µg raz w tygodniu		
HU	2 x 500 mg na dobę		

Skróty: HU - hydroksymocznik, IFN - Peg-interferon alfa-2a, KLAD - kladrybina, MIDO - midostauryna

IFN nie jest refundowany w analizowanej populacji docelowej, natomiast HU jest refundowany wyłącznie w grupie pacjentów z rozpoznaniem MCL, w związku z czym w analizie podstawowej wnioskodawca przyjął, że koszt HU jest ponoszony przez płatnika publicznego w całej populacji docelowej, a koszt INF uwzględniono jedynie w perspektywie wspólnej, której wyniki przedstawiono w analizie wrażliwości.

Do określenia realnych cen poszczególnych leków wnioskodawca wykorzystał dane z 2024 roku z odnalezionych przetargów, komunikatów NFZ oraz prezentowanych w serwisie IkarPro. W przypadku midostauryny wykorzystano dane dotyczące realizacji świadczeń w ramach programu lekowego B.115 prezentowane w serwisie IkarPro.

Tabela 45. Koszt midostauryny uwzględniony w analizie wnioskodawcy

Parametr	Wartość [zł]	Źródło
Koszt 1 mg	11,04	Dane z realizacji programu lekowego B.115 za 2023 r.
Koszt opakowania 56 tabl. po 25 mg	15 458,29	

Koszty leków dostępnych w ramach katalogu chemioterapii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46. Uwzględnione w modelu koszty leków z katalogu chemioterapii

Substancja czynna	Komunikat NFZ	Cena realna	Przetargi	Limit finansowania	Koszt w analizie
KLAD [zł]	-	26,16	38,40	80,53	26,16
IFN [zł]	-	3 973,20	-	4 102,44	3 973,20
HU [zł]	0,0014	0,0014	-	0,0018	0,0014

Skróty: HU - hydroksymocznik, IFN - Peg-interferon alfa-2a, KLAD - kladrybina

Udziały terapii wchodzących w skład ST zostały wyznaczone w oparciu o skład ST uwzględniony w porównaniu pośrednim (uwzględniono wyłącznie ww. substancje wskazane przez ekspertów klinicznych). Przyjęte w analizie podstawowej przeskalowane udziały (tak aby sumowały się do 100%) leków w 2 i ≥3 linii leczenia zaprezentowano poniżej. W ramach analizy wrażliwości przetestowano alternatywne wartości udziałów określone w oparciu o zebrane opinie ekspertów.

Tabela 47. Udziały terapii wchodzących w skład ST przyjęte w analizie podstawowej wnioskodawcy

Substancja czynna	Udział
MIDO	50%
KLAD	36%
IFN	6%
HU	8%
Razem	100%

Skróty: HU - hydroksymocznik, IFN - Peg-interferon alfa-2a, KLAD - kladrybina, MIDO - midostauryna

W modelu w zależności od tego, czy dany schemat terapii stosowany jest do progresji choroby czy przez określoną liczbę cykli leczenia, koszty poszczególnych schematów naliczane są zgodnie z krzywą czasu trwania terapii (ToT) lub jednorazowo na początku symulacji. Średni koszt leków stosowanych w ramach ST z uwzględnieniem udziałów uwzględnionych substancji czynnych w podziale na leki stosowane jednorazowo (KLAD) oraz leki stosowane zgodnie z krzywą ToT (MIDO, IFN, HU) przedstawiono poniżej.

Tabela 48. Uwzględnione w ramach perspektywy NFZ koszty leków stosowanych w ramach ST

Substancja czynna	Całkowity koszt leków		Udział	Średni koszt leków z uwzględnieniem udziału w ST	
	Koszt na cykl [zł]	Koszt jednorazowy [zł]		Koszt na cykl [zł]	Koszt jednorazowy [zł]
Leki, dla których koszty naliczane są zgodnie z krzywą ToT					
MIDO	████████	█	████████	████████	-
IFN	██	█	████████	██	-
HU	██	█	████████	██	-
Razem	█	█	█	████████	-
Leki, dla których koszty naliczane są jednorazowo					
KLAD	-	████████	████████	█	████████

Skróty: HU - hydroksymocznik, IFN - Peg-interferon alfa-2a, KLAD - kladrybina, MIDO - midostauryna

Koszty podania leków

W analizie podstawowej przyjęto, iż wydawanie leków doustnych (AVA, MIDO, HU) nie generuje dodatkowych kosztów i odbywa się w czasie standardowych wizyt w ramach monitorowania terapii, natomiast koszt podania leków dostępnych w ramach katalogu chemioterapii (KLAD, IFN) ustalono na podstawie Zarządzenia Nr 10/2024/DGL Prezesa NFZ.

Tabela 49. Uwzględnione w modelu koszty podania leków dostępnych w ramach katalogu chemioterapii z uwzględnieniem udziałów

Substancja czynna	Całkowity koszt podania leków		Udział	Średni koszt podania leków z uwzględnieniem udziału w ST	
	Koszt na cykl [zł]	Koszt jednorazowy [zł]		Koszt na cykl [zł]	Koszt jednorazowy [zł]
Leki, dla których koszty naliczane są zgodnie z krzywą ToT					

Substancja czynna	Całkowity koszt podania leków		Udział	Średni koszt podania leków z uwzględnieniem udziału w ST	
	Koszt na cykl [zł]	Koszt jednorazowy [zł]		Koszt na cykl [zł]	Koszt jednorazowy [zł]
MIDO	0,00	-			
IFN	2 231,90	-			
HU	0,00	-			
Razem	-	-			
Leki, dla których koszty naliczane są jednorazowo					
KLAD	4 384,76	16 135,93			

Skróty: HU - hydroksymocznik, IFN - Peg-interferon alfa-2a, KLAD - kladrybina, MIDO - midostauryna

Koszty monitorowania

Koszt diagnostyki w ramach programu lekowego B.115 wyceniono zgodnie z Zarządzeniem Nr 175/2023/DGL Prezesa NFZ, a wycena punktu została określona na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.415.02 Program lekowy – leczenie agresywnej mastocytozy układowej, mastocytozy układowej ze współistniejącym nowotworem układu krwiotwórczego oraz białaczki mastocytarnej na 2024 r. W analizie przyjęto założenie, że koszt kwalifikacji do proponowanego programu lekowego i koszt monitorowania terapii AVA będzie tożsamy z kosztem kwalifikacji do leczenia i monitorowania terapii z zastosowaniem MIDO (455,31 zł w pierwszym roku i 192,70 zł w kolejnych latach). Wartości uwzględnione w analizie i przeliczone na 1 cykl leczenia zestawiono w poniższej tabeli.

Koszt monitorowania terapii lekami dostępnymi w ramach katalogu chemioterapii przyjęto w oparciu o wycenę świadczenia okresowa ocena skuteczności chemioterapii (kod 5.08.05.0000008) na podstawie informacji zawartych w Zarządzeniu Nr 10/2024/DGL Prezesa NFZ, a wycenę punktu określono na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.111.02 Chemioterapia w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzonym na 2024 r. Przyjęto, że wizyta monitorująca będzie odbywać się raz na 2 miesiące, a w przypadku leczenia z zastosowaniem KLAD monitorowanie stanu zdrowia odbywa się w ramach 5-dniowych hospitalizacji związanych z podaniem leku.

W poniższej tabeli zaprezentowano średni koszt monitorowania leczenia stosowanego w ramach ST z uwzględnieniem udziałów substancji czynnych w podziale na leki stosowane jednorazowo (KLAD) oraz leki stosowane zgodnie z krzywą ToT (MIDO, IFN, HU).

Tabela 50. Koszty monitorowania leczenia uwzględnione w AE wnioskodawcy

Substancja czynna	Całkowity koszt monitorowania leczenia [zł]		Udział	Średni koszt monitorowania leczenia z uwzględnieniem udziału w ST [zł]	
	Koszt na cykl	Koszt jednorazowy		Koszt na cykl	Koszt jednorazowy
Leki, dla których koszty naliczane są zgodnie z krzywą ToT					
MIDO	455,31/192,70*	-			
IFN	221,72	-			
HU	221,72	-			
Razem	-	-			

Substancja czynna	Całkowity koszt monitorowania leczenia [zł]		Udział	Średni koszt monitorowania leczenia z uwzględnieniem udziału w ST [zł]	
	Koszt na cykl	Koszt jednorazowy		Koszt na cykl	Koszt jednorazowy
Leki, dla których koszty naliczane są jednorazowo					
KLAD	0,00	0,00			

* pierwszy rok/kolejne lata

Skróty: HU - hydroksymocznik, IFN - Peg-interferon alfa-2a, KLAD - kladrybina, MIDO - midostauryna

W grupie pacjentów bez progresji choroby oraz bez aktywnego leczenia naliczono wyłącznie koszt monitorowania, który został przyjęty zgodnie z kosztem monitorowania leczenia z zastosowaniem leków dostępnych w ramach katalogu chemioterapii (221,72 zł).

Koszty leczenia działań niepożądanych

Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem AVA określono na podstawie danych z badania PATHFINDER. Uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia co najmniej 3. występujące u co najmniej 2% pacjentów.

Prawdopodobieństwo występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu ST wyznaczono jako średnią ważoną liczbą pacjentów w badaniach częstości występowania zdarzeń w przypadku stosowania midostauryny (wg ChPL Rydapt) oraz pozostałych terapii wchodzących w skład ST (na podstawie badania oceniającego skuteczność kladrybiny w populacji dorosłych pacjentów z mastocytozą (Barete 2015) oraz ChPL leku Litak (kladrybina). Wartości prawdopodobieństw występowania AEs przedstawiono w rozdz. 3.4 AE wnioskodawcy, natomiast koszty leczenia tych zdarzeń w tabeli poniżej.

Tabela 51. Uwzględnione w analizie wnioskodawcy koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane		Koszt leczenia [zł]
Trombocytopenia		10 695,93
Anemia		10 695,93
Inne zaburzenia hematologiczne	Gorączka neutropeniczna	8 108,25
	Neutropenia	8 108,25
	Hipokaliemia	3 213,88
	Zmniejszenie liczby neutrofilii	10 695,93
	Zmniejszenie liczby płytek krwi	10 695,93
	Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej	74,66
	Spadek liczby białych krwinek	10 695,93
	Zmniejszenie liczby limfocytów	74,66
	Zwiększona aktywność AspAT	6 772,97
	Hiperglikemia	127,26
	Średnia	5 856,77

Zdarzenie niepożądane		Koszt leczenia [zł]
Krwawienie z przewodu pokarmowego		7 433,93
Niezdolności choroby przewodu pokarmowego	Mdłości	4 018,09
	Wymioty	4 018,09
	Biegunka	4 018,09
	Średnia	4 018,09
Niezdolności zaburzenia wątroby, dróg żółciowych i trzustki	Zwiększona aktywność GGTP	6 772,97
	Zwiększona aktywność amylazy	8 705,06
	Zwiększona lipaza	8 705,06
	Zmniejszona aktywność ALT	6 772,97
	Zwiększona bilirubina całkowita	6 772,97
	Średnia	7 545,80
Zapalenie płuc		4 347,82
Wysięk opłucnowy		6 079,22
Nadciśnienie		7 986,31
Nieokreślony obrzęk	Obrzęk obwodowy	2 887,97
	Obrzęk oczodołowy	3 104,39
	Średnia	2 996,18
Gorączka		2 794,81
Zaburzenia mięśni	Zmęczenie	74,66
Inne zaburzenia układu oddechowego	Duszność	3 750,08
Sepsa		17 424,80
Zaburzenia naczyń obwodowych	Niedociśnienie	6 438,38
Krwawienie z nosa		74,66
Wzrost masy ciała		74,66
Zapalenie wyrostka robaczkowego		5 515,10
Przewlekła choroba nerek		6 733,54
Zaburzenia poznawcze		74,66

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia [zł]
Niewydolność nerek	9 113,63

Koszt kolejnej linii

W analizie wnioskodawcy średni odsetek pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia po progresji choroby określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Wg nich aktywne leczenie w ramach kolejnej linii terapii powinno otrzymać od [] (w przypadku MCL) do [] (w przypadku ASM) pacjentów po leczeniu AVA i około [] pacjentów niezależnie od podtypu AdvSM po terapii ST. W analizie podstawowej wnioskodawcy konserwatywnie zdecydowano się przyjąć taką samą wartość dla AVA i ST, [] W ramach aktywnego leczenia po progresji choroby uwzględniono te same schematy jakie wchodzą w skład terapii ST.

Tabela 52. Koszt kolejnej linii aktywnego leczenia po progresji choroby – analiza podstawowa

Schemat leczenia	Udział	Koszt na cykl leczenia [zł]			Długość leczenia	Koszt całkowity [zł]
		Leki	Podanie leków	Monitorowanie leczenia		
MIDO	[]	[]	[]	[]	[]	[]
KLAD	[]	[]	[]	[]	[]	[]
IFN	[]	[]	[]	[]	[]	[]
HU	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Średnia ważona	[]	[]	[]	[]	[]	[]

* wartość dla pierwszego roku

Skróty: HU - hydroksymocznik, IFN - Peg-interferon alfa-2a, KLAD - kladrybina, MIDO - midostauryna

W ramach analizy podstawowej koszty całkowite kolejnej linii naliczane są pacjentom wypadającym ze stanu bez progresji choroby, a w ramach analizy wrażliwości przetestowano alternatywne podejście, w którym koszty kolejnej linii naliczane są dla różnicy między pacjentami w stanie PD w cyklu n, a pacjentami w stanie PD w cyklu n-1.

Koszty allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT)

W poniższej tabeli przedstawiono, uwzględniony w modelu wnioskodawcy, koszt allo-HSCT ponoszony przez płatnika publicznego.

Tabela 53. Średni koszt allo-HSCT przyjęty w AE wnioskodawcy

Kategoria kosztowa	Koszt [zł]
Koszt diagnostyki potencjalnego dawcy	3 365,89
Procedura przeszczepienia	296 115,41
Razem	299 481,30

W ramach kosztów postępowania terapeutycznego po allo-HSCT wnioskodawca uwzględnił:

- koszty wizyt ambulatoryjnych,
- koszty leków immunosupresyjnych,
- koszty hospitalizacji związanej z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD).

Średni koszt wizyt ambulatoryjnych w pierwszych dwóch latach po allo-HSCT oszacowano na podstawie świadczenia „Monitorowanie skutków leczenia u chorego po przeszczepie szpiku lub wątroby lub serca i/lub płuca

lub trzustki”. Częstość wizyt w kolejnych latach po allo-HSCT określono na podstawie publikacji „Zasady opieki potransplantacyjnej”.

Tabela 54. Koszt wizyt ambulatoryjnych po allo-HSCT

Parametr	1. rok po allo-HSCT	Kolejne lata
Koszt jednej wizyty diagnostycznej [zł]	486,41	486,41
Roczna liczba wizyt	17,00	
Koszt roczny wizyt ambulatoryjnych [zł]	8 268,97	

Koszty terapii immunosupresyjnej oszacowano w oparciu o informacje odnośnie substancji stosowanych w ramach immunoterapii oraz ich dawkowania zamieszczone w analizie ekonomicznej „Ponatinib (Iclusig) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych”, a także na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 17 czerwca 2024 r.

Tabela 55. Koszty leków immunosupresyjnych stosowanych po allo-HSCT

Substancja czynna	Dawka dzienna	Czas leczenia [dni]	Koszt za 1 mg [zł]	Całkowity koszt terapii [zł]
Cyklosporyna	2 x150-175 mg ^a	150 – 180 ^c	0,055	2 948,90
Mykofenolan mofetylu	3 x 360 mg lub 2 x 720 mg ^b	60	0,004	295,54
Suma	-	-	-	3 244,44

Oszacowane przez wnioskodawcę koszty hospitalizacji związane z leczeniem GvHD oraz innych infekcji (w tym CMV) w kolejnych latach po allo-HSCT przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 56. Koszty hospitalizacji związane z leczeniem GvHD oraz innych infekcji

Przyczyna	Odsetek pacjentów	Liczba hospitalizacji		Koszt pojedynczej hospitalizacji [zł]	Koszty hospitalizacji [zł]	
		1.rok	Kolejne lata		1. rok po HSCT	Kolejne lata
aGvHD	44,35%	3,00			53 621,79	
cGvHD	34,72%	2,00			4 407,24	
Inne	40,00%	1,00			13 052,53	
Suma					71 081,56	

Koszty opieki terminalnej

W modelu przyjęto, że u pacjentów, u których w analizowanym horyzoncie czasowym wystąpi zgon, naliczany będzie jednorazowo miesięczny koszt opieki terminalnej prowadzonej w ostatnim etapie życia.

Tabela 57. Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie wnioskodawcy

Świadczenie	Wycena osobodnia [zł]	Sumaryczna liczba kontraktu (2023 r.)	Odsetek pacjentów	Liczba dni	Koszt [zł]
Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	735,71	8 922 820	58,9%	30,44	22 393,22
Osobodzień w hospicjum domowym	108,44	6 214 926	41,1%	30,44	3 300,75

Świadczenie	Wycena osobodnia [zł]	Sumaryczna liczba kontraktu (2023 r.)	Odsetek pacjentów	Liczba dni	Koszt [zł]
Średni koszt opieki terminalnej					14 554,65

Użyteczności stanów zdrowia

Do wyznaczenia użyteczności w stanie przed progresją choroby (PF), uwzględnionych w modelu wnioskodawcy, wykorzystano dane z badania PATHFINDER zebrane za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i przeliczone na wartości użyteczności EQ-5D-3L z zastosowaniem algorytmu zaprezentowanego w publikacji Young 2015.

Dla wartości użyteczności w stanie po progresji choroby (PD), dla którego wyznaczenie wartości nie było możliwe wg badania PATHFINDER, przeprowadzono przeszukanie literatury w celu wyznaczenia zależności między jakością życia dla stanu zdrowia PF i PD. Średnią współczynnika PF/PD autorzy wyznaczyli w dwóch wariantach: jako średnią arytmetyczną współczynników wyznaczonych na podstawie odnalezionych badań (Stein 2018, Joshi 2019, Leunis 2014 i Mamolo 2019) oraz średnią ważoną liczbą pacjentów w danym badaniu. W analizie podstawowej wykorzystano średnią ważoną współczynnika PF/PD (0,72), a w analizie wrażliwości przetestowano współczynnik wyznaczony na podstawie średniej arytmetycznej (0,73).

Tabela 58. Przyjęte w analizie wnioskodawcy wartości użyteczności

Stan zdrowia	Użyteczność/współczynnik	Źródło
Przed progresją choroby	■	Badanie PATHFINDER
Średni ważony współczynnik PF/PD	■	Stein 2018, Joshi 2019, Leunis 2014 i Mamolo 2019
Po progresji choroby	■	

W celu wyznaczenia wartości użyteczności w stanie po allo-HSCT, autorzy modelu globalnego wykonali systematyczny przegląd doniesień naukowych. Użyteczności oparto na danych z publikacji Grulke 2012, która posłużyła do określenia użyteczności po allo-HSCT w raporcie NICE dla midostauryny w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.

Stan zdrowia, czas od allo-HSCT	Wartość użyteczności
Stan po allo-HSCT, pierwszy miesiąc	0,620
Stan po allo-HSCT, od 1 do 6 miesięcy	0,760
Stan po allo-HSCT, od 7 do 12 miesięcy	0,796
Stan po allo-HSCT, > 12 miesięcy	0,796

W modelu uwzględniono również korekty wartości użyteczności o wiek pacjenta na podstawie publikacji Golicki 2021 oraz spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi (przyjęte w modelu wartości tych korekt przedstawiono w rozdz. 3.5 AE wnioskodawcy).

Dyskontowanie

W ramach analizy uwzględniono stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 59. Wyniki analizy podstawowej CUA (AVA vs ST) - perspektywa NFZ

Parametr	AVA	ST
Koszt całkowity [zł], w tym:		
koszt leków [zł]		
koszt podania leków		
monitorowanie leczenia oraz kolejnej linii		
allo-HSCT		
leczenia zdarzeń niepożądanych		
opieki terminalnej		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [LY]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICER [zł/LY]		
ICUR [zł/QALY]		

Skróty: AVA - awaprytynib, ST - terapia standardowa,

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Szacunkowe wartości progowe cen zbytu netto leków, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog¹⁵, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, przedstawiono w tabeli poniżej. Oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe cen zbytu netto wnioskowanego leku są [redacted] od wnioskowanych cen.

Tabela 60. Oszacowane ceny progowe (perspektywa NFZ)

Opakowanie leku		Cena progowa zbytu netto [zł]
Ayvakyt, tabl. powł.	200 mg, 30 szt.	[redacted]
	100 mg, 30 szt.	[redacted]
	50 mg, 30 szt.	[redacted]
	25 mg, 30 szt.	[redacted]

W związku z brakiem w analizie randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii refundowanych w danym wskazaniu, w opinii analityków Agencji

¹⁵ 190 380 zł/QALY

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

Tabela 61. Ceny zbytu netto zgodne z art. 13 ust. 3

Technologia	Cena zbytu netto zgodna z art. 13 (zł) Ayvakyt, tabl. powł, 30 szt.			
	200 mg	100 mg	50 mg	25 mg
MIDO	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
KLAD	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
INF	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
HU	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Skróty: HU - hydroksymocznik, INF - peg-interferon alfa-2a, KLAD - kladrybina, MIDO - midostauryna, ST - terapia standardowa

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną oraz analizę probabilistyczną.

Analiza deterministyczna

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości:

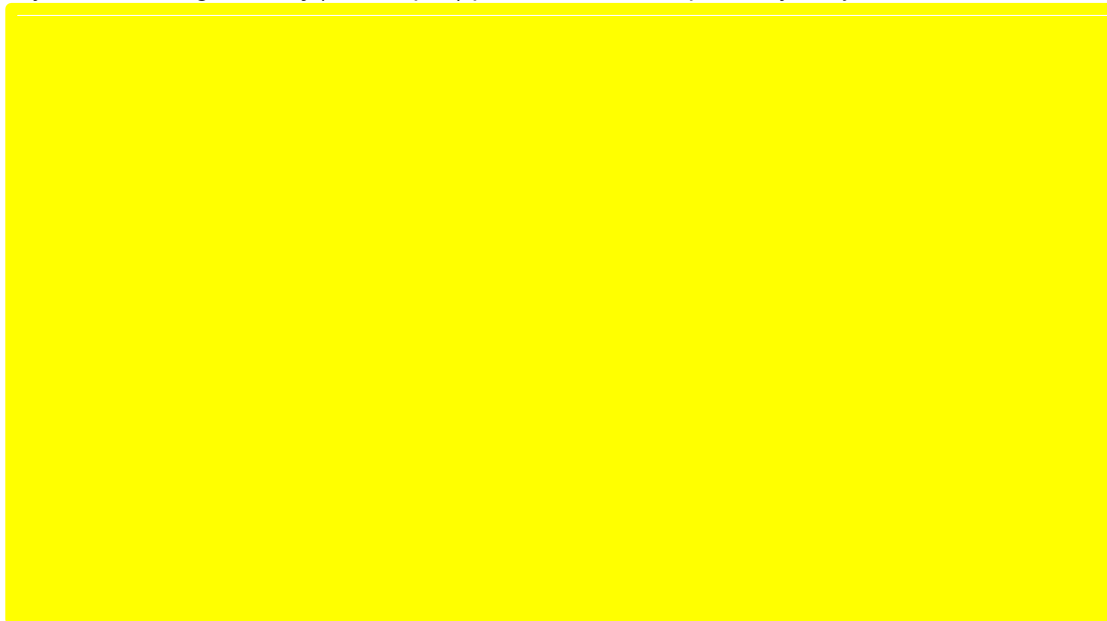
- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- perspektywy analizy,
- źródła efektów zdrowotnych,
- parametrów określających charakterystykę początkową pacjentów,
- skuteczności AVA i ST (ekstrapolacja krzywych OS i PFS),
- czasu trwania leczenia AVA i ST (ekstrapolacja krzywej ToT),
- przeżycia po allo-HSCT,
- odpowiedzi na leczenie AVA,
- odsetka pacjentów kwalifikujących się do allo-HSCT,
- użyteczności stanów zdrowia,
- dawkowania AVA,
- średniego czasu trwania leczenia KLAD,
- składu terapii ST,
- kosztów podania leków.

[REDACTED] Największy wpływ na wartość ICUR w stosunku do scenariusza podstawowego uzyskano dla wariantów, w których:

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzono 1 000 symulacji (w programie MS Excel). Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę wskazują, że prawdopodobieństwo

Wynik w formie graficznej (scatter plot) przedstawiono na poniższym wykresie.



Rysunek 6. Wyniki PSA dla porównania AVA vs ST z perspektywy NFZ

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 62. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Awaprytynib porównano z terapią standardową (ST), tj. zbiorem terapii, które są stosowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. Nie przedstawiono porównania z pojedynczymi terapiami, np. midostauryną, która obecnie jest finansowana w ramach PL B.115.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	Przyjęto [redacted] horyzont czasowy. Jako wiek wejścia do modelu przyjęto [redacted]. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz zakładający krótszy horyzont czasowy [redacted]
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	Użyteczności stanów zdrowia oraz spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych określono przy uwzględnieniu danych nieuwzględniających preferencji populacji polskiej.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną oraz analizę probabilistyczną.



5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 8)

1. Analizę przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
2. Do modelowania efektów zdrowotnych w zakresie krzywych przeżycia AVA w analizie wykorzystano dane z badania PATHFINDER. W tym celu wykorzystano krzywe przeżycia wyznaczone przez autorów modelu oryginalnego.
3. Do modelowania efektów zdrowotnych w zakresie krzywych przeżycia ST w analizie wykorzystano dane porównania pośredniego. W tym celu wykorzystano krzywe przeżycia wyznaczone przez autorów modelu oryginalnego.
4. W celu odzwierciedlenia naturalnego przebiegu leczenia pacjentów z populacji docelowej analizy przyjęto, że pacjenci po początkowym leczeniu z zastosowaniem porównywanych schematów mogą mieć wykonany allo-HSCT. W modelu parametry definiujące wielkość populacji, u której zostanie wykonane allo-HSCT określono w oparciu o dane z odpowiednich badań klinicznych (odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie), opublikowanej literatury (dostępność dawcy) oraz opinii ekspertów klinicznych (odsetek pacjentów kwalifikujących się do allo-HSCT). Przeprowadzono w tym zakresie odpowiednie analizy wrażliwości.
5. W analizie przyjęto, że u pacjentów zakwalifikowanych do allo-HSCT wykonywane jest pełne kondycjonowanie mieloablacyjne. W związku z tym efekty zdrowotne po allo-HSCT określono w oparciu o dane dla populacji pacjentów, u których zastosowano wyłącznie pełne kondycjonowanie mieloablacyjne. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.
6. Ze względu na zbyt duże różnice w zakresie kryteriów oceny PFS pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ramach porównania pośredniego nie dokonano porównania pośredniego w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby dla AVA vs ST. Za autorami modelu globalnego przyjęto, że krzywą PFS dla ST wyznacza krzywa ToT, a zatem wszyscy pacjenci stosujący ST znajdują się w stanie PFS. Przeprowadzono w tym zakresie analizę wrażliwości przyjmując dla PFS taki sam efekt względny jak dla OS.
7. Bezpieczeństwo stosowania porównywanych interwencji określono w oparciu o dane pochodzące z modelu dostarczonego przez Zamawiającego. Sposób wyznaczenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych przyjęto zgodnie z metodyką z modelu globalnego.

8. Koszty całkowite kolejnej linii leczenia są naliczane jednorazowo pacjentom wypadającym ze stanu PF. Pacjenci wypadający z tego stanu to nie tylko pacjenci przechodzący do stanu PD, ale również pacjenci umierający w stanie PF. W konsekwencji przyjęte podejście może zawyżać koszty leczenia w kolejnej linii. Przeprowadzono w tym zakresie analizę wrażliwości.
9. W analizie do wyznaczenia wartości części parametrów (np. odsetka pacjentów kwalifikujących się do allo-HSCT) wykorzystano liczebność populacji oszacowaną w analizie wpływu na budżet. W związku z tym ograniczenia analizy wpływu na budżet w zakresie liczebności populacji docelowej są również ograniczeniami niniejszej analizy.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- 
- 
- Przy wyznaczaniu użyteczności stanów zdrowia oraz spadków użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych nie uwzględniono danych z populacji polskiej. Jak wskazuje wnioskodawca: *nie odnaleziono polskich danych dotyczących użyteczności stanu zdrowia pacjentów z analizowanej populacji docelowej, w szczególności nie odnaleziono danych określających spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych określonych przy uwzględnieniu preferencji polskich. Jednocześnie odnalezione dane nie pozwalają na dostosowanie użyteczności do polskich norm – takie dostosowanie możliwe jest jedynie w przypadku dostępu do wyników pacjenckich kwestionariusza jakości życia EQ-5D. W związku z powyższym użyteczności stanów zdrowia oraz spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych określono przy uwzględnieniu danych nieuwzględniających preferencji populacji polskiej.*
- Założenia dotyczące skuteczności AVA w ocenianym wskazaniu oparto m.in. na porównaniu pośrednim przedstawionym w ramach analizy klinicznej, wobec czego ograniczenia AKL mają również zastosowanie w analizie ekonomicznej.
- Awaprytynib porównano z terapią standardową (ST), tj. zbiorem terapii, które są stosowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. Nie przedstawiono porównania z pojedynczymi terapiami, np. midostauryną, która obecnie jest finansowana w ramach PL B.115.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 8).

1. W analizie uwzględniono wyłącznie zdarzenia niepożądane co najmniej 3 stopnia, które wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów w co najmniej jednej z grup. Nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych, mogących mieć potencjalny wpływ na spadek jakości życia lub dodatkowe koszty związane z ich leczeniem.
2. Ze względu na brak możliwości wyznaczenia jakości życia dla stanu PD z badania PATHFINDER, użyteczność dla tego stanu zdrowia wyznaczono w oparciu o wartość dla stanu PFS oraz zależność między tymi stanami w oparciu o współczynnik określony na podstawie odnalezionej literatury.
3. Udział poszczególnych dawek AVA przyjęto w oparciu o dane z protokołu do badania PATHFINDER.

4. W analizie, zgodnie z metodyką oryginalnego modelu, przyjęto jednorazowe naliczanie kosztu leczenia KLAD. Koszt leczenia KLAD określono w oparciu o średnią liczbę cykli leczenia KLAD na podstawie badania Barete 2015.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wartość odsetka pacjentów kwalifikujących się do allo-HSCT [redacted]. Należy zwrócić uwagę, że parametr ten ma duży wpływ na wyniki analizy ekonomicznej [redacted]. Wg eksperta klinicznego ankietowanego przez analityków Agencji, decyzja dotycząca kwalifikacji chorego z agresywną mastocydozą układową (ASM) do terapii za pomocą allogenicznego przeszczepienia jest trudna i aktualnie dotyczy prawie wyłącznie chorych z ASM z towarzyszącym nowotworem hematologicznym.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Model AE został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu (wprowadzono zerowe skrajne wartości wejściowe oraz testowano powtarzalność wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu).

Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca odnalazł badanie obserwacyjne Saunders 2022 opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego, w którym oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo awaprytynibu dostępnego w ramach realizowanego w Wielkiej Brytanii programu poszerzonego dostępu do leczenia (ang. *compassionate use*). W ramach badania obserwacyjnego u 77% osób awaprytynib stosowano w pierwszej linii leczenia, natomiast pozostali pacjenci przebyli wcześniejszą terapię. W abstrakcie nie zaprezentowano wyników, które mogłyby zostać porównane z wynikami niniejszej analizy.

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca nie zidentyfikował analiz ekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami niniejszej analizy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wskazała nieprawidłowości wymagających przeprowadzenia obliczeń własnych.

Zdecydowano się jedynie przedstawić zestawienie kosztu awaprytynibu oraz kosztów leków wchodzących w skład terapii standardowej, a także kosztów ich podania w przeliczeniu na jeden cykl/rok. Poniższe koszty przyjęto wg modelu AE wnioskodawcy.

Tabela 63. Zestawienie kosztów porównywanych leków uwzględnionych w analizie wnioskodawcy

Terapia	Długość cyklu [dni]	Liczba podań w cyklu	Koszt podania/cykl [zł]	Koszt leków/cykl [zł]	Koszt leków/rok** [zł]
AVA	30,44	30,44	0	[redacted]	[redacted]
MIDO	30,44	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
KLAD	28	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
IFN	30,44	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
HU	30,44	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* liczba podań/cykl przyjęto na podstawie założeń wnioskodawcy [redacted]

** wg założeń przyjętych w modelu wnioskodawcy KLAD stosuje się przez 3,68 cykle, natomiast pozostałe terapie do progresji choroby

Skróty: AVA - awaprytynib, HU - hydroksymocznik, IFN - Peg-interferon alfa-2a, KLAD - kladrybina, MIDO - midostauryna

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów, w której porównano awaprytynib (AVA) ze standardową terapią (ST) stosowaną w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowaną mastocytozą układową (AdvSM) po co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej.

Wg oszacowań wnioskodawcy

Oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe cen zbytu netto leku Ayvakyt są od cen wnioskowanych.

W opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Wnioskodawca oszacował ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie jest wyższy niż koszt terapii opcjonalnych ().

Największy wpływ na wyniki analizy miało przyjęcie

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, że prawdopodobieństwo

Ograniczeniem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest oparcie modelowania efektów zdrowotnych w zakresie krzywych przeżycia całkowitego dla komparatora o dane z porównania pośredniego awaprytynibu względem terapii standardowej. Ze względu na fakt, iż badania kliniczne dla awaprytynibu nie mają grup kontrolnych, nie było możliwe przeprowadzenie porównań pośrednich z dostosowaniem metodą Büchera lub w postaci metaanalizy sieciowej. Ponadto ze względu na zbyt duże różnice w zakresie kryteriów oceny PFS pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ramach porównania pośredniego nie dokonano porównania pośredniego w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby dla AVA vs ST.

Wnioskodawca nie przeprowadził również porównania z poszczególnymi lekami wchodzącymi w skład terapii standardowej. Pozostałe ograniczenia analizy szczegółowo opisano w rozdz. 5.3.1 oraz 5.3.2 AWA.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Ayvakyt (awaprytynib) w leczeniu zaawansowanej mastocytozy układowej w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowane postaci mastocytozy układowej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)”.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Obliczenia z uwzględnieniem współpłacenia za leki przez pacjentów przedstawiono w ramach analizy wrażliwości.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (styczeń 2025 – grudzień 2026).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym lek Ayvakyt nie podlega refundacji we wnioskowanym wskazaniu, a pacjenci stosują: awaprytynib (finansowany w ramach RDTL¹⁶), midostaurynę (MIDO), kladrybinę (KLAD), peginterferon alfa-2a (IFN) oraz hydroksymocznik (HU).

Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym założono finansowanie leku Ayvakyt we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego.

Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z wariantu podstawowego, wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) oraz jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Instrument podziału ryzyka

Grupa limitowa

Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy z zaawansowaną mastocytozą układową (rozpoznana agresywna mastocytoza układowa (ang. aggressive systemic mastocytosis – ASM), mastocytoza układowa ze współistniejącym nowotworem układu mieloidalnego lub chłonnego (ang. systemic mastocytosis with associated hematological neoplasm – SM-AHN) lub białaczka mastocytowa (ang. mast cell leukemia – MCL)) leczonych w ramach 2 i kolejnych linii leczenia, spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

¹⁶ informacja własna wnioskodawcy

Do oszacowania prognozowanej liczby pacjentów we wnioskowanym wskazaniu wykorzystano opinie 3 ekspertów klinicznych.

Na podstawie [REDAKTOWANE]

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 64 Etapy oszacowania wnioskodawcy analiza podstawowa – prognozowana liczebność populacji docelowej (źródło: BIA wnioskodawcy)

Parametr	Podtyp AdvSM			
	ASM	SM-AHN	MCL	Razem
[REDAKTOWANE]	■	■	■	■
[REDAKTOWANE]	■	■	■	■
[REDAKTOWANE]	■	■	■	■
[REDAKTOWANE]	■	■	■	■
	■	■	■	■
[REDAKTOWANE]	■	■	■	■
	■	■	■	■

ASM – agresywna mastocytoza układowa (ang. Aggressive Systemic Mastocytosis); MCL – białaczka mastocytowa (ang. Mast Cell Leukemia); SM-AHN – mastocytoza układowa z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (ang. Systemic Mastocytosis with Associated Hematologic Neoplasm)

Udziały w rynku

Wnioskodawca założył rozpowszechnienie terapii awaprytynibem na poziomie [REDAKTOWANE]

Udziały schematów zastępowanych przez Ayvakyt w scenariuszu nowym zostały oparte o predykcje ekspertów klinicznych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 65 Udziały schematów leczenia w populacji docelowej

Interwencja	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok	II rok
AVA	■	■	■	■
MIDO	■	■	■	■
KLAD	■	■	■	■
IFN	■	■	■	■
HU	■	■	■	■
Razem	■	■	■	■

AVA – awaprytynib; HU – hydroksymocznik; INF – Peginterferon alfa-2a; KLAD – kladrybina; MIDO – midostauryna

Koszty

W modelu uwzględniono następujące koszty różniące:

- koszty leków;
- koszty podania leków;
- koszty monitorowania leczenia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych
- koszty związane z allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-SCT, ang. allogenic stem cell transplantation).

Szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 5.1.2 niniejszej AWA.

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla wybranych parametrów oraz wariant minimalny i maksymalny oszacowań populacji.

Inne założenia

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy uwzględniono systematyczne włączanie pacjentów do programu lekowego w ciągu roku.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących leczenie Ayvakyt (awaprytynib) w wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi [redacted]

Tabela 66. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana**	[redacted]	[redacted]
Liczba nowych pacjentów w kolejnych latach horyzontu czasowego	[redacted]	[redacted]
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Ayvakyt w ramach proponowanego programu lekowego nastąpi [redacted]

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 67 Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy w perspektywie płatnika publicznego (NFZ)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [redacted]	
	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]
Scenariusz istniejący		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

* W skład pozostałych kosztów wchodzi koszty: podania leków, monitorowania i diagnostyki, opieki terminalnej, allo-SCT i leczenia zdarzeń niepożądanych

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, [REDAKTOWANE]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 68. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Wnioskodawca w analizie podstawowej przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzone z wykorzystaniem opinii eksperckich. Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 6.3.1.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca przedstawił wyniki w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytocznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK/?	[REDAKTOWANE]
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały przyjęte na podstawie opinii 3 ekspertów klinicznych. Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 6.3.1.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	W ramach analiz wnioskodawca wskazuje, iż komparatorem dla terapii lekiem Ayvakyt jest terapia standardowa (ST): midostauryna (MIDO), kładrybina (KLAD), peginterferon alfa-2a (IFN) oraz hydroksymocznik (HU). Wnioskodawca zakłada, że produkt Ayvakyt przejmie docelowo [REDAKTOWANE] Zgodnie z opinią prof. Krzysztofa Lewandowskiego we wskazanym wskazaniu aktualnie stosuje się: midostaurynę (90%) oraz kładrybinę (10%). Ekspert nie wskazał, jak zmieni się rynek leków po wprowadzeniu Ayvakyt do refundacji w populacji docelowej.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Produkt leczniczy Ayvakyt nie podlega refundacji w ramach programu lekowego. [REDAKTOWANE]
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	[REDAKTOWANE]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – bezpłatnie w ramach programu lekowego, spełnia kryteria o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Zgodnie z wnioskiem, technologia lekowa Ayvakyt ma być refundowana w ramach nowej grupy limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu, zdaniem wnioskodawcy, wpływają na wyniki analizy oraz cechujących się największą niepewnością.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy (rozdz. 7 AWB wnioskodawcy):

- W ramach przeprowadzonych prac nie odnaleziono odpowiednich danych epidemiologicznych pozwalających w wiarygodny sposób oszacować liczebność populacji docelowej. W związku z tym liczbę

pacjentów z populacji docelowej oszacowano w oparciu o opinie ankietowanych ekspertów klinicznych zajmującymi się leczeniem pacjentów z mastocytozą. W odniesieniu do parametrów wykorzystywanych do oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono analizy wrażliwości.

W I roku horyzontu czasowego analizy do liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w 2025 r. dodano liczbę pacjentów z populacji docelowej z 2024 r. Należy podkreślić, że jest bardzo mało prawdopodobne, aby wszyscy pacjenci z 2024 r. otrzymali kolejną linię leczenia w roku następnym.

Komentarz analityków Agencji:

Wnioskodawca w analizie podstawowej przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzone z wykorzystaniem 3 opinii eksperckich. W ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy wnioskodawca wyjaśnił, że: „W ramach prac nad analizą przeprowadzono przeszukanie niesystematyczne zasobów sieci Internet, w wyniku którego nie odnaleziono danych pozwalających na wiarygodne określenie liczebności populacji docelowej.”

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy liczba pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku wyniesie

Analitycy Agencji w celu weryfikacji oszacowań wnioskodawcy poddali analizie dane NFZ oraz wystąpili o opinie eksperckie. Według pozyskanych danych NFZ w ramach programu lekowego B.115 w 2022 r. leczonych midostauryną było ogółem 29 pacjentów w 2022 r. i 38 do grudnia 2023 r. Należy jednak zauważyć, że pacjenci kwalifikujący się do terapii awaprytynibem (od drugiej linii leczenia) mogą stosować wcześniej także inne terapie.

W ramach prac otrzymano również opinię ekspercką od prof. Krzysztofa Lewandowskiego, Kierownika Katedry Hematologii i Transplantacji Szpiku UM w Poznaniu. Liczebność populacji spełniającej kryteria włączenia do projektu programu lekowego wskazana przez eksperta wynosi 10-20 pacjentów. Jest to zatem wartość niższa niż oszacowana przez wnioskodawcę. Ekspert podkreślił również brak danych rejestrowych w Polsce.

Ze względu na brak szczegółowych danych epidemiologicznych, brak jest możliwości jednoznacznego potwierdzenia prawidłowości oszacowań populacji przyjętych w analizie wnioskodawcy.

- *Udziały pozostałych leków w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym określono na podstawie opinii ekspertów.*
- *Z powodu braku innych danych rozpowszechnienie preparatu Ayvakyt w scenariuszu nowym oszacowano na podstawie opinii ekspertów. W analizie założono, że w obu latach rozpowszechnienie produktu leczniczego Ayvakyt będzie na tym samym poziomie. Przeprowadzono w tym zakresie odpowiednie analizy wrażliwości.*

Komentarz analityków Agencji: Rozpowszechnienie AVA w scenariuszu nowym przyjęto zgodnie z opinią 3 ekspertów biorących udział w konsultacjach z wnioskodawcą, należy jednak zaznaczyć, że wnioskodawca oparł założenia jedynie na opiniach ekspertów, co wiąże się z niepewnością. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości dotyczące rozpowszechnienia leku Ayvakyt w scenariuszu nowym analizy. Przyjęcie alternatywnych wartości tj.: mniejszego rozpowszechnienia AVA

Natomiast przyjęcie większego rozpowszechnienia leku Ayvakyt

W ramach analizy wrażliwości nie testowano alternatywnego źródła danych.

- *Udziały poszczególnych dawek preparatu Ayvakyt przyjęto zgodnie z analizą ekonomiczną. Przyjęte udziały mogą odbiegać od rzeczywistego dawkowania AVA w populacji docelowej. Przeprowadzono w tym zakresie analizę wrażliwości, w której założono, że wszyscy pacjenci będą stosować AVA w dawce 200 mg na dzień,*

- Prognozowane wydatki zostały oszacowane na podstawie kosztów zaczerpniętych z analizy ekonomicznej i modelowania przebiegu choroby przyjętego w analizie ekonomicznej, zatem część ograniczeń analizy ekonomicznej dotyczą również analizy wpływu na budżet.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia HU jest refundowany tylko w grupie pacjentów z rozpoznaniem MCL.

Komentarz analityków Agencji:

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- [redacted]
- Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy wykazała brak możliwości sprawdzenia danych wejściowych, wyników analizy wrażliwości (AW) oraz brak możliwości modyfikacji parametrów AW.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości przyjmując wartości skrajne liczebności populacji (wariant minimalny i maksymalny). Przeprowadzono również jednokierunkową analizę wrażliwości uwzględniającą zmienną parametrów które w największym stopniu, zdaniem wnioskodawcy, wpływają na wyniki analizy oraz cechujących się największą niepewnością.

Wariant minimalny i maksymalny liczebności populacji docelowej:

Przyjęcie minimalnej rocznej liczby nowych pacjentów z populacji docelowej [redacted]

Natomiast przyjęcie maksymalnej rocznej liczby nowych pacjentów z populacji docelowej [redacted]

wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted]

Analiza wrażliwości:

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości uwzględniającą zmienną 17 parametrów:

- roczna liczba nowych pacjentów z populacji docelowej w kolejnych latach horyzontu czasowego (min. / max. Tabela 66. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji);
- udziały leków w scenariuszu istniejącym [redacted]
- rozpowszechnienie AVA w scenariuszu nowym [redacted]
- średnia masa ciała [redacted]
- udział poszczególnych dawek AVA [redacted]
- czas trwania leczenia z zastosowaniem KLAD: [redacted]
- perspektywa wspólna (NFZ + pacjent);
- koszt hydroksymocznika równy 0 PLN;
- koszt podania leków doustnych (177,38 PLN / 296,82 PLN)¹⁷;
- monitorowanie leczenia z zastosowaniem KLAD – koszt na cykl równy 221,72 PLN;

¹⁷ podanie leku stosowanego w ramach programu lekowego / podanie leku stosowanego w ramach chemioterapii

- efektywność interwencji (wariant uwzględniający minimalną różnicę w kosztach między interwencją ocenianą, a komparatorem w analizie ekonomicznej / wariant uwzględniający maksymalną różnicę w kosztach między interwencją ocenianą, a komparatorem w analizie ekonomicznej);
- nieuwzględnienia kosztu allo-HSCT.

Największy wpływ na wyniki miał wariant zakładający [REDACTED]

Przyjęcie pozostałych wariantów AW wiąże się [REDACTED]

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zostały przedstawione w rozdz. 4.1.1 BIA wnioskodawcy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wskazała nieprawidłowości.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Ayvakyt (awaprytynib) w leczeniu zaawansowanej mastocytozy układowej ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowane postaci mastocytozy układowej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)”.

Należy podkreślić ograniczenia analizy, związane z oparciem, części oszacowań populacji oraz zmian w rynku na podstawie opinii ekspertów. Jednocześnie ze względu na brak szczegółowych danych epidemiologicznych brak jest możliwości jednoznacznego potwierdzenia prawidłowości oszacowań populacji przyjętych w analizie wnioskodawcy.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie umożliwiające wygenerowanie oszczędności dla płatnika publicznego.

W analizie zaproponowano obniżenie realnej ceny refundowanych leków w leczeniu zamkniętym o 10% w drodze wydawania kolejnej decyzji refundacyjnej [REDACTED]

[REDACTED]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych:

Ekspert ankietowany przez AOTMiT, prof. Krzysztof Lewandowski, Kierownik Katedry Hematologii i Transplantacji Szpiku UM w Poznaniu, zgłosił uwagi do treści proponowanego programu lekowego w części dotyczącej:

- szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii – *awaprytynib w monoterapii: użycie terminu „monoterapii” może być mylące i uniemożliwić stosowanie aktywnej chemioterapii niezbędnej do uzyskania remisji nowotworu towarzyszącego ASM (to samo zastrzeżenie dotyczy midostauryny). Może lepiej doprecyzować określenie: awaprytynib w monoterapii agresywnej mastocytozy.*
- Monitorowanie skuteczności leczenia w przypadku ASM i SM-AHN: *Równie ważna jest ocena odpowiedzi na zastosowaną terapię w zakresie aktywności towarzyszącego nowotworu hematologicznego. Dotyczy to także oceny toksyczności hematologicznej stosowanego leczenia (skojarzonego).*

Uwagi analityków Agencji:

Brak.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Ayvakyt (awaprytynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z mastocytozą przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia – <http://www.awmsg.org>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 23.07.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Ayvakyt, Ayvakit i avapritinib.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendację HAS z 2022 r. oraz opinię IQWiG i G-BA z 2022 r. dotyczącą oceny dodatkowej korzyści ze stosowania awaprytynibu. Odnaleziono także informacje o trwającej ocenie NICE¹⁸, CADTH¹⁹ i Zorginstituut Nederland²⁰

Zarówno ocena HAS 2022, jak i G-BA 2022 dotyczyły leczenia dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową (ASM), mastocytozą układową z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (SM-AHN) lub białaczką mastocytową (MCL) po co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej.

W pozytywnej rekomendacji HAS 2022 uznano, że Ayvakyt (avapritinib) zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną w ocenianej populacji pacjentów, jednocześnie zwrócono uwagę na niezaspokojoną potrzebę medyczną, ciężkość choroby oraz niski poziom przedstawionych dowodów naukowych.

W opinii G-BA z 2022 r. wskazano na niewymierną dodatkową korzyść wynikającą z zastosowania awaprytynibu, ponieważ dane naukowe nie pozwalają na ujęcie ilościowe.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 69. Rekomendacje refundacyjne dla leku Ayvakyt (awaprytynib)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA 2022 IQWiG 2022	Dorośli pacjenci z agresywną mastocytozą układową (ASM), mastocytozą układową z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (SM-AHN) lub białaczką z komórek tucznych (MCL), po co najmniej jednym leczeniu systemowym	G-BA ocenę korzyści oparło na danych z jednoramiennego badania PATHFINDER (badanie kluczowe) oraz wspomagająco z jednoramiennego badania EXPLORER. Przedstawione porównania pośrednie zdaniem G-BA nie nadają się do formułowania stwierdzeń co do zakresu dodatkowej korzyści. Ponieważ ocena porównawcza nie jest możliwa z uwagi na badania jednoramienne, dowody stanowią zdaniem G-BA tylko podpowiedź. W ogólnej ocenie stwierdzono niewymierną dodatkową korzyść, ponieważ dane naukowe nie pozwalają na ujęcie ilościowe. Roczny koszt terapii jednego pacjenta awaprytynibem oszacowano na € 257 970,81 (po odliczeniu ustawowych rabatów). Agencja IQWiG przeprowadziła ocenę informacji odnośnie do potencjalnej docelowej liczby pacjentów i kosztów w ramach ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego.
HAS 2022		Wnioski z oceny: zaawansowana mastocytoza układowa jest poważną chorobą zagrażającą życiu. Stosunek skuteczności do skutków ubocznych leczenia awaprytynibem jest umiarkowany; niski poziom dowodów związany z ograniczoną liczbą alternatywnych leków; korzyści dla zdrowia publicznego.

¹⁸ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11382/documents>

¹⁹ <https://www.cadth.ca/avapritinib>

²⁰ <https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/bloed-en-immuunsysteem/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-avapritinib-ayvakyt>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>Biorąc pod uwagę ciężkość choroby i niską częstość występowania, potrzebę medyczną, którą uznaje się za niezaspokojoną w świetle dostępnych opcji alternatywnych, częściową odpowiedź na zidentyfikowaną potrzebę medyczną w oparciu o obiektywny odsetek odpowiedzi, brak wykazanego wpływu na przeżycie lub jakość życia z uwagi na brak danych porównawczych opartych na dowodach o optymalnym poziomie, brak danych potwierdzających potencjalny dodatkowy wpływ na opiekę i/lub ścieżkę życiową, stwierdzono, że jest mało prawdopodobne, aby Ayvakyt (avapritinib) przyniósł korzyści dla zdrowia publicznego.</p> <p>Biorąc pod uwagę wszystkie te elementy, Komitet uważa, że rzeczywista korzyść kliniczna awaprytynibu ma niską wartość w rozszerzeniu wskazania „w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z agresywną mastocytzą układową (ASM), mastocytzą układową z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (SM-AHN) lub białaczką z komórek tucznych (MCL), po przynajmniej jednym leczeniu systemowym.”</p> <p>Komitet wyraża zgodę na wpisanie leku na listę zastrzeżonych produktów leczniczych kwalifikujących się do refundacji w ramach ubezpieczenia społecznego oraz w wykazie produktów leczniczych własnych dopuszczonych do stosowania wspólnotowego w tym rozszerzeniu wskazania do dopuszczenia do obrotu.</p> <p>Zalecana refundacja: 100%</p> <p><u>Kliniczna wartość dodana</u></p> <p>Rozważając:</p> <ul style="list-style-type: none"> – dane z głównego, nieporównawczego badania fazy II, które wykazało ogólny odsetek odpowiedzi wynoszący 59,6% w kohorcie pacjentów, u których midostauryna w większości okazała się nieskuteczna, – zapotrzebowanie medyczne na tę linię leczenia (niski poziom dowodów na dostępne alternatywy), – pośrednie dane porównawcze sugerujące wyższość leczenia nad dostępnymi alternatywami, pomimo stwierdzonych ograniczeń metodologicznych, <p>Komitet uważa, że Ayvakyt (avapritinib) zapewnia <u>niewielką kliniczną wartość dodaną</u> w leczeniu dorosłych pacjentów z agresywną mastocytzą układową (ASM), układową mastocytzą związaną z nowotworem hematologicznym (SM-AHN) lub białaczką z komórek tucznych (MCL) po co najmniej jednym leczeniu systemowym.</p>

Skróty: HAS – Haute Autorité de Santé; IQWiG – Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NICE – National Institute for Health and Care Excellence

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 70. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy lek jest refundowany?	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak		
Belgia	Nie*		
Bulgaria	Nie*		
Chorwacja	Nie*		
Cypr	Nie*		
Czechy	Tak		
Dania	Nie*		
Estonia	Nie*		
Finlandia	Nie*		
Francja	Tak		
Grecja	Tak**		
Hiszpania	Tak		
Holandia	Tak		
Irlandia	Nie*		
Islandia	Nie*		
Liechtenstein	Tak		
Litwa	Nie*		
Luksemburg	Nie*		
Łotwa	Nie*		
Malta	Nie*		
Niemcy	Tak***		
Norwegia	Nie*		
Portugalia	Nie*		
Rumunia	Nie*		
Słowacja	Nie*		
Słowenia	Tak		
Szwajcaria	Tak		
Szwecja	Nie*		
Węgry	Nie*		
Włochy	Tak		

* lek nie jest dostępny w obrocie

** tylko w dawce 100 mg i 200 mg

*** bez dawki 200 mg

Pogrubioną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita wg danych za 2024 rok; (<https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/tec00114/default/table?lang=en>; dostęp: 04.06.2024 r.)

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Ayvakyt jest finansowany w 10 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 27.03.2024 r. o znakach PLR.4500.2345.2023.21.PRU, PLR.4500.2346.2023.21.PRU, PLR.4500.2347.2023.21.PRU, PLR.4500.2348.2023.21.PRU (data wpływu do AOTMiT 27.03.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

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

Problem zdrowotny

Mastocytoza jest rzadkim nowotworem mieloproliferacyjnym, w przebiegu którego dochodzi do klonalnego rozrostu nieprawidłowych komórek tucznych (mastocytów) oraz ich gromadzenia się w obrębie jednego lub kilku narządów. Istotną rolę w patogenezie mastocytozy odgrywają mutacje protoonkogenu KIT, prowadzące do niezależnej od czynnika wzrostu pnia (ang. stem cell factor – SCF) aktywacji receptora KIT, co skutkuje niekontrolowanym rozrostem mastocytów o nieprawidłowym immunofenotypie, wykazujących ekspresję CD2 i/lub CD25. Najczęściej występującą mutacją jest mutacja punktowa D816V genu KIT.

ASM jest ciężką i rzadką postacią mastocytozy układowej charakteryzującą się znacznymi naciekami komórek tucznych w różnych tkankach.

SM-AHN charakteryzuje się współistnieniem mastocytozy i innego nowotworu hematologicznego. Obraz choroby, sposób leczenia czy rokowanie zależą w głównej mierze od choroby towarzyszącej.

MCL jest rzadką i agresywną postacią mastocytozy charakteryzującą się obecnością >20% komórek tucznych w szpiku kostnym oraz nieprawidłową ich liczbą również we krwi. Pacjenci najczęściej mają ogólnoustrojowe objawy uszkodzenia narządu związane z chorobą, a u większości pacjentów zmiany skórne są nieobecne.

Rodzaj objawów zależy w dużej mierze od wieku chorego. W przeciwieństwie do postaci pediatrycznych mastocytoza u osób dorosłych ma przeważnie postać układową, progresywną i przebiega bardziej agresywnie. Oprócz zajęcia narządów wewnętrznych, u większości chorych zajęta jest również skóra.

U chorych na AdvSM zidentyfikowano zarówno laboratoryjne, kliniczne, jak i molekularne czynniki wpływające niekorzystnie na rokowanie. Zalicza się do nich wiek powyżej 60 lat (1 pkt), stężenie Hb poniżej 10 g/dl (1 pkt), liczbę PLT poniżej $100 \times 10^9 / l$ (1 pkt), obecność jednej mutacji spośród SRSF2, ASXL1 i/lub RUNX1 (S/A/R) (1 pkt) lub obecność dwóch lub większej liczby spośród tych mutacji (2 pkt.). Na podstawie pięciu powyższych parametrów wyróżniono trzy grupy ryzyka u pacjentów: niskie (0–1 pkt.) z medianą OS nieosiągniętą; pośrednie (2 pkt.) z medianą 3,9 roku; wysokie (3–5 pkt.) z medianą 1,9 roku.

Najdłuższy OS obserwuje się u chorych na SM i obecnością nowotworu mieloproliferacyjnego (SM-MPN, systemic mastocytosis with myeloproliferative neoplasm), najkrótszy zaś w przypadku SM-AL. Białaczkę z komórek tucznych cechuje najgorsze rokowanie, z medianą przeżycia około 2 miesięcy.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla awaprytynibu (AVA) wskazał przekrój terapii refundowanych w Polsce obejmujących obecną praktykę terapeutyczną w zaawansowanej mastocytozie: midostaurynę, kładrybinę, peginterferon alfa-2a i hydroksymocznik. Wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę częściowo pokrywa się z opinią eksperta ankietowanego przez Agencję: prof. Krzysztofa Lewandowskiego. Zgodnie z opinią eksperta, we wnioskowanym wskazaniu aktualnie stosuje się: midostaurynę (90%) i kładrybinę (10%). Według wytycznych klinicznych leki stosowane w mastocytozie (przyp. analityka: refundowane w Polsce) obejmują midostaurynę, kładrybinę, hydroksymocznik, polichemioterapię i allogeniczny przeszczep szpiku (tutaj należy zaznaczyć, że według prof. Krzysztofa Lewandowskiego, *decyzja dotycząca kwalifikacji chorego z agresywną mastocytozą układową (ASM) do terapii za pomocą allogenicznego przeszczepienia jest trudna.*

Większość danych w tym zakresie dotyczy okresu przed wprowadzeniem inhibitorów kinazy tyrozynowej c-KIT. Aktualnie, dotyczy ona prawie wyłącznie chorych z ASM z towarzyszącym nowotworem hematologicznym. W jednym z ostatnich doniesień opisano przypadki chorych poddanych skutecznie terapii allo-HSCT po uzyskaniu remisji w wyniku zastosowania awaprytynibu. W związku z powyższym, wybór wnioskodawcy można uznać za zgodny z aktualną praktyką kliniczną.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku Ayvakyt (awaprytynib, AVA) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowaną mastocytozą układową (AdvSM, ang. advanced systemic mastocytosis), będących po co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- wieloośrodkowe, wieloramienne, otwarte badanie kliniczne fazy I EXPLORER oceniające skuteczność, bezpieczeństwo, farmakokinetykę i farmakodynamikę AVA, składające się z etapu I (eskalacji dawki), w którym brali udział dorośli pacjenci z AdvSM lub innymi opornymi lub nawrotowymi nowotworami szpiku kostnego oraz z etapu II (ekspansji dawki), w którym brali udział dorośli pacjenci z AdvSM;
- wieloośrodkowe, wieloramienne, otwarte badanie kliniczne fazy II PATHFINDER, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo AVA u pacjentów z AdvSM;
- analizę łączną pacjentów z AdvSM otrzymujących AVA w dawce 200 mg w ramach badań EXPLORER i PATHFINDER;
- porównanie pośrednie (ang. *indirect treatment comparison*, ITC) wyników badań EXPLORER i PATHFINDER z wynikami obserwacyjnego badania retrospektywnego dotyczącego stosowania terapii standardowej (ang. *standard therapy*, ST) u pacjentów z AdvSM (Reiter 2022) z zastosowaniem metody *inverse probability of treatment weighting* (IPTW).

Analiza danych obejmowała populację:

- RE – populacja możliwa do oceny pod względem odpowiedzi na leczenie (ang. response-evaluable population);
- SP – populacja oceniana pod względem bezpieczeństwa (ang. safety population).

Analiza skuteczności

Badania EXPLORER i PATHFINDER oraz ich analiza łączna

Według danych dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji mediana OS dla pacjentów leczonych AVA w ≥ 2 linii leczenia nie została osiągnięta zarówno z badania EXPLORER, PATHFINDER, jak i w analizie łącznej. Estymowane odsetki przeżycia całkowitego pacjentów leczonych AVA w zależności od poszczególnych podtypów klinicznych AdvSM (wartość niższa – dla populacji RE, wartość wyższa – dla populacji SP) wynosiły: w 12. miesiącu od rozpoczęcia terapii: 80-87% (ASM: 100%, SM-AHN: 67-79%, MCL: 80-100%), w 24. miesiącu od rozpoczęcia leczenia: 65-74% (ASM: brak danych, SM-AHN: 50-66%, MCL: 67-100%); a w 36. miesiącu od rozpoczęcia leczenia: 74% (populacja RE badania EXPLORER leczonych AVA w $\geq 2L$, brak danych dla podtypów).

W badaniach EXPLORER i PATHFINDER w populacji pacjentów RE leczonych AVA w ≥ 2 linii leczenia mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) nie została osiągnięta zarówno w przypadku AdvSM ogółem, jak i dla poszczególnych podtypów klinicznych. Estymowane odsetki pacjentów bez progresji choroby w populacji RE leczonej AVA w ≥ 2 linii leczenia wynosiły: w 12. miesiącu od rozpoczęcia leczenia: 78-82% (ASM: 100%, SM-AHN: 67-75%, MCL: 69-100%), a w 24. miesiącu od rozpoczęcia leczenia: 66-72% (ASM: brak danych, SM-AHN: 50-62%, MCL: 69-100%).

W analizie łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER ogólną odpowiedź na leczenie (zdefiniowaną jako ORR = CR + CRh + PR + Clm), ocenianą przez komisję centralną wg kryteriów mIWG-MRT-ECNM uzyskało 71% pacjentów z populacji RE leczonych AVA w $\geq 2L$ (mOB = 17,7 mies.). W badaniu PATHFINDER w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (mOB = 24 mies.) w populacji RE leczonej AVA w $\geq 2L$ ORR uzyskało 64% pacjentów, a w danych z badania EXPLORER (mOB = 26 mies., populacja RE, leczenie AVA w $\geq 2L$) było to 73% pacjentów. Odpowiedź całkowitą (z pełną lub częściową regeneracją hematologiczną; CR + CRh) w badaniu EXPLORER, PATHFINDER i w ich analizie łącznej (dla podanych powyżej populacji i okresów obserwacji) uzyskało odpowiednio 27%, 18% i 19% pacjentów, a odpowiedź częściową (PR) lub poprawę kliniczną (Clm) – odpowiednio 45%, 46% i 52% pacjentów. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie u pacjentów RE leczonych AVA w $\geq 2L$ (analiza łączna) wynosiła 2,3 miesiąca (zakres: 0,5-26,7 mies.). Mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie w dostępnych okresach obserwacji nie zostały osiągnięte.

W ramach analizy łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER zaprzestanie terapii ogółem odnotowano u 38% pacjentów leczonych AVA w $\geq 2L$ z populacji SP oraz u 45% pacjentów z populacji RE. Najczęstszą przyczyną zaprzestania terapii było wystąpienie zdarzeń niepożądanych (17% i 19% przypadków odpowiednio w populacji SP i RE leczonych AVA w $\geq 2L$).

Dane dla oceny jakości życia pacjentów stosujących AVA w dawce 200 mg dostępne są tylko w przypadku badania PATHFINDER dla populacji pacjentów leczonych AVA w $\geq 2L$. Kwestionariusz AdvSM-SAF wypełniło 59 pacjentów (88%), a kwestionariusze PGIS i EORTC QLQ-C30 – 67 pacjentów (100%) z populacji SP. Nie odnotowano IS zmiany oceny objawów w skali AdvSM-SAF względem wartości początkowej po 18. cyklu leczenia, IS zmiany wystąpiły w 7. i 11. cyklu leczenia AVA. Zgodnie z publikacją Taylor 2021 przywołaną w APD wnioskodawcy nie jest pewne, czy różnice w wynikach kwestionariusza AdvSM-SAF odnotowane w cyklach 7., 11. i 18. osiągnęły istotność kliniczną. Nie odnotowano różnic IS w odniesieniu do pozostałych kwestionariuszy. Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej.

Porównanie pośrednie ITC

Po dostosowaniu populacji, wyniki porównania danych dla analizy łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER z danymi dla grupy ST wykazały IS 63-procentową redukcję ryzyka na korzyść AVA (HR 0,37, 95% CI: [0,18; 0,75]). W przypadku porównania wyników dla populacji RE i SP badania PATHFINDER z grupą ST nie wykazano IS różnic.

W populacji pacjentów $\geq 2L$ średnia maksymalna redukcja stężenia tryptazy wynosiła -83,2% dla grupy leczonej AVA w dawce 200 mg i -16,1% dla grupy ST (wartości bez dostosowania populacji). Średnia różnica w maksymalnej procentowej redukcji stężenia tryptazy w surowicy po dostosowaniu populacji wynosiła -70,5% na korzyść grupy AVA (wynik IS).

Porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą MAIC

W ramach porównania pośredniego z dostosowaniem metodą MAIC dostępne były wyniki porównania przeżycia całkowitego w grupie AVA i w grupie MIDO. Ze względu na to, że dla grupy MIDO nie były dostępne dane dla subpopulacji leczonej midostauryną w $\geq 2L$, do porównania z grupą leczoną AVA w $\geq 2L$ wykorzystano dane dotyczące pacjentów leczonych MIDO w $\geq 1L$. W związku z powyższym wyniki tego porównania należy interpretować z ostrożnością. Zarówno bez dostosowania, jak i po dostosowaniu populacji porównanie przeżycia całkowitego pacjentów z grupy leczonej AVA w różnych dawkach w $\geq 2L$ z grupą leczoną midostauryną w $\geq 1L$ wykazało IS przewagę terapii AVA.

Porównanie pomiędzy grupami AVA i MIDO obejmowało także ocenę uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie. Szansa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie była IS większa w grupie leczonej AVA w różnych dawkach w $\geq 2L$ vs MIDO zarówno w populacji bez dostosowania, jak i w populacji po dostosowaniu. W przypadku całkowitej odpowiedzi na leczenie dla populacji bez dostosowania szansa na uzyskanie odpowiedzi była IS większa dla grupy leczonej AVA w różnych dawkach w $\geq 2L$, natomiast dla populacji po dostosowaniu wynik IS otrzymano jedynie w przypadku podgrupy pacjentów leczonych AVA w różnych dawkach w $\geq 2L$, którzy nie przebyli wcześniej terapii midostauryną.

Badanie dotyczące skuteczności praktycznej AVA (Saunders 2022)

W badaniu dotyczącym skuteczności praktycznej AVA (N=13) ogólną odpowiedź na leczenie (ORR) odnotowano u 77% pacjentów, a najlepszą odpowiedź (CR+CRh) – u 54% pacjentów. U 8 pacjentów stwierdzono całkowitą remisję patologiczną. U 9 pacjentów (69%) odnotowano poziom tryptazy < 20 ng/ml (wyjściowo: mediana 168 ng/ml, zakres: 91-811) i również u 9 pacjentów stwierdzono prawidłową wielkość śledziony w USG jamy brzusznej (wyjściowo: mediana 16,4 cm, zakres: 12-26, mierzone radiologicznie).

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badania EXPLORER i PATHFINDER oraz ich analiza łączna

W analizie łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER u pacjentów leczonych AVA w $\geq 2L$ nie odnotowano zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych. W populacji pacjentów leczonych AVA w dawce 200 mg w $\geq 1L$ w badaniach EXPLORER i PATHFINDER odnotowano 8 zgonów z powodu zdarzenia niepożądanego. Nie stwierdzono zgonów z powodu TRAE. Brak danych dotyczących liczby zgonów ogółem.

W ramach analizy łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER u pacjentów leczonych AVA w $\geq 2L$ zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE, ang. treatment related adverse events) odnotowano u 94% pacjentów, z czego u 57% pacjentów były to zdarzenia o co najmniej 3. stopniu nasilenia.

Najczęstszymi TRAE w populacji pacjentów leczonych AVA w $\geq 2L$ były: obrzęk obwodowy, trombocytopenia i obrzęk okołoooczdolowy (odpowiednio 45%, 32% i 30% pacjentów), zaś najczęstszymi TRAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia były zaburzenia hematologiczne: neutropenia, trombocytopenia i niedokrwistość (odpowiednio 15%, 13% i 11% pacjentów).

W badaniach EXPLORER i PATHFINDER w ramach analizy bezpieczeństwa zdefiniowano dwa rodzaje zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (AESI, ang. adverse events of special interest): krwawienia wewnątrzczaszkowe – zdarzenia z tej grupy ocenione jako związane z leczeniem zaraportowano u 4% pacjentów leczonych AVA w $\geq 2L$ (o ≥ 3 . stopniu nasilenia: u 2% pacjentów) oraz wpływ na czynności poznawcze pacjenta – zdarzenia z tej grupy ocenione jako związane z leczeniem zaraportowano u 25% pacjentów leczonych AVA w $\geq 2L$ (o ≥ 3 . stopniu nasilenia: u 4% pacjentów).

Dane dotyczące poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE, ang. serious adverse events) w ramach analizy łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER dostępne są dla grupy pacjentów leczonej AVA w $\geq 1L$ (N = 126, szersza populacja). Najczęściej występującymi SAE były krwiak podtwardówkowy, niedokrwistość oraz wodobrzusze (występujące odpowiednio u 3%, 3% i 2% pacjentów). Według dostępnych danych SAE uznane za związane ze stosowanym leczeniem AVA wystąpiły u 6% pacjentów i były to: krwiak podtwardówkowy (u 3 pacjentów), niedokrwistość (u 2 pacjentów) i krwotok (u 2 pacjentów).

Porównanie pośrednie ITC

Dla grupy ST niedostępne są dane dotyczące poszczególnych pacjentów oraz o stopniu nasilenia poszczególnych AEs. Dostępne są natomiast dane dotyczące zdarzeń skutkujących modyfikacją lub przerwaniem leczenia, hospitalizacją lub śmiercią pacjenta w podziale na linie terapii. Przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło w 40% linii terapii w grupie ST (ogółem). Ze względu na odmienny sposób raportowania AEs w badaniach EXPLORER i PATHFINDER oraz w danych dotyczących grupy ST, w ramach porównania pośredniego ITC nie dokonano porównania bezpieczeństwa stosowania AVA i ST.

Badanie dotyczące skuteczności praktycznej AVA (Saunders 2022)

W badaniu dotyczącym skuteczności praktycznej AVA (N=13) u 77% pacjentów wystąpiły hematologiczne działania niepożądane. U 31% pacjentów (4 pacjentów) wystąpiły krwawienia: u 3 pacjentów były one o 1.-2. stopniu nasilenia, u 1 pacjenta nastąpił zgon w wyniku krwawienia z przewodu pokarmowego. W przypadku 23% pacjentów raportowano zatrzymanie płynów w organizmie, u 15% pacjentów – nudności/wymioty i u 8% pacjentów – zmianę koloru skóry/włosów. 85% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki AVA w związku z wystąpieniem hematologicznych działań niepożądanych, 36% pacjentów wymagało czasowego wstrzymania leczenia AVA z przyczyn hematologicznych, u 15% pacjentów (2 pacjentów) przerwano leczenie z powodu progresji choroby lub działań niepożądanych. Zgon stwierdzono w przypadku 3 pacjentów: 1 z powodu progresji AdvSM, 1 z powodu krwawych wymiotów i 1 z powodu progresji współistniejącego nowotworu układu mieloidalnego/chłonnego w podtypie klinicznym SM-AHN.

Ograniczenia analizy klinicznej

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

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wg oszacowań wnioskodawcy

Oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe cen zbytu netto wnioskowanego leku są od cen wnioskowanych.

W opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Wnioskodawca oszacował ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie jest wyższy niż koszt terapii opcjonalnych (

Największy wpływ na wyniki analizy miało przyjęcie

wskazują, że prawdopodobieństwo

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest oparcie modelowania efektów zdrowotnych w zakresie krzywych przeżycia całkowitego dla komparatora o dane z porównania pośredniego awaprytynibu względem terapii standardowej. Ze względu na fakt, iż badania kliniczne dla awaprytynibu nie mają grup kontrolnych, nie było możliwe przeprowadzenie porównań pośrednich z dostosowaniem metodą Büchera lub w postaci metaanalizy sieciowej. Ponadto ze względu na zbyt duże różnice w zakresie kryteriów oceny PFS pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ramach porównania pośredniego nie dokonano porównania pośredniego w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby dla AVA vs ST. Wnioskodawca nie przeprowadził również porównania z poszczególnymi lekami wchodzącymi w skład terapii standardowej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Ayvakyt (awaprytynib) w leczeniu zaawansowanej mastocytozy układowej ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowane postaci mastocytozy układowej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)”.

Należy podkreślić ograniczenia analizy, związane z oparciem części oszacowań populacji oraz zmian w rynku na podstawie opinii ekspertów. Jednocześnie ze względu na brak szczegółowych danych epidemiologicznych nie ma możliwości jednoznacznego potwierdzenia prawidłowości oszacowań populacji przyjętych w analizie wnioskodawcy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych:

Ekspert ankietowany przez AOTMiT, prof. Krzysztof Lewandowski, Kierownik Katedry Hematologii i Transplantacji Szpiku UM w Poznaniu, zgłosił uwagi do treści proponowanego programu lekowego w części dotyczącej:

- szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii – *awaprytynib w monoterapii: użycie terminu „monoterapii” może być mylące i uniemożliwić stosowanie aktywnej chemioterapii niezbędnej do uzyskania remisji nowotworu towarzyszącego ASM (to samo zastrzeżenie dotyczy midostauryny). Może lepiej doprecyzować określenie: awaprytynib w monoterapii agresywnej mastocytozy.*
- Monitorowanie skuteczności leczenia w przypadku ASM i SM-AHN: *Równie ważna jest ocena odpowiedzi na zastosowaną terapię w zakresie aktywności towarzyszącego nowotworu hematologicznego. Dotyczy to także oceny toksyczności hematologicznej stosowanego leczenia (skojarzonego).*

Brak uwag analityków Agencji.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendację HAS z 2022 r. oraz opinię IQWiG i G-BA z 2022 r. dotyczącą oceny dodatkowej korzyści ze stosowania awaprytynibu. Odnaleziono także informacje o trwającej ocenie NICE²¹, CADTH²² i Zorginstituut Nederland²³

Zarówno ocena HAS 2022, jak i G-BA 2022 dotyczyły leczenia dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową (ASM), mastocytozą układową z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (SM-AHN) lub białaczką mastocytową (MCL) po co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej.

²¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11382/documents>

²² <https://www.cadth.ca/avapritinib>

²³ <https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/bloed-en-immuunsysteem/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-avapritinib-ayvakyt>

W pozytywnej rekomendacji HAS 2022 uznano, że Ayvakyt (awaprytynib) zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną w ocenianej populacji pacjentów, jednocześnie zwrócono uwagę na niezaspokojoną potrzebę medyczną, ciężkość choroby oraz niski poziom przedstawionych dowodów naukowych.

W opinii G-BA z 2022 r. wskazano na niewymierną dodatkową korzyść wynikającą z zastosowania awaprytynibu, ponieważ dane naukowe nie pozwalają na ujęcie ilościowe.

Uwagi dodatkowe

W piśmie zlecającym MZ przekazał również dodatkowe pytania związane z zapisami projektu programu lekowego. Należy podkreślić, że dodatkowe pytania MZ odnoszą się do treści całego programu lekowego, w ramach którego obecnie jest finansowana ze środków publicznych midostauryna, która nie jest tematem niniejszego opracowania.

Ekspert ankietowany przez Agencję, prof. Krzysztof Lewandowski odniósł się do tych pytań, szczegóły przedstawiono poniżej:

- 1) Czy wymienione wskaźniki skuteczności terapii w punkcie „Monitorowanie programu” uzgodnionego programu lekowego, tj. projektu programu lekowego B.115. „Leczenie chorych na zaawansowane postacie mastocytozy układowej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)” z dołączoną wnioskowaną terapią, są odpowiednie i wystarczające w celu oceny skuteczności terapii refundowanych w ramach ww. programu, a jeśli nie, to proszę o wskazanie dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku ww. terapii.

Odp. eksperta: Na dzień dzisiejszy tak. W przyszłości (niedalekiej) nie. Wprowadzono pojęcie „pure pathologic response (PPR) criteria” odnoszące się nie tyle do objawów uszkodzenia narządowego, ale do masy nowotworu (tumor burden). Kryteria te obejmują: całkowitą remisję molekularną lub całkowitą remisję molekularną z częściową rekonstrukcją hematologiczną (molecular CR/molecular CRh). Kryterium rozpoznania remisji molekularnej jest nieobecność patologicznego allelu KIT D816V (poniżej limitu metody referencyjnej)²⁴.

- 2) Czy zasadna jest zamiana jednego z kodów ICD-10 wskazanych w tytule programu lekowego, tj. zamiana z kodu ICD-10: **D47.9** na kod ICD-10: **D47.0** (przy czym kody ICD-10: C96.2 i C94.3 pozostałyby niezmienione). Opinia Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii (prof. Ewy Lech-Marańdy) wyrażona na etapie uzgadniania programu lekowego dla Ayvakyt wskazuje na zasadność takiej zmiany, cyt.: „*Ten kod (dot. D47.9) nie jest chyba najbardziej trafny, bo wskazuje na nowotwór nieokreślony, co nie jest w tym przypadku właściwe, bo nowotwory w programie są dość precyzyjnie zdefiniowane. Czy możemy wykreślić D47.9?*”

Proszę o analizę, jak ww. zamiana wpłynęłaby na wielkość populacji docelowej leczonej w tym programie zarówno midostauryną, jak i awaprytynibem i w konsekwencji jak wpłynęłaby na wydatki płatnika publicznego?

Odp. eksperta: Zmiana ICD-10 D47.9 na D47.0 jest zasadna. Precyzuje, że mastocytoza agresywna jest proliferacją wywodzącą się z komórek tucznych. Bez wpływu (przyp. analityka: na wielkość populacji). Ponadto, według opinii eksperta można wykreślić kod D47.9 z tytułu programu.

- 3) Czy zasadna jest zmiana zapisów w kryteriach kwalifikacji, w pkt 1.1.3) d) i 1.1.3) e) uzgodnionego programu lekowego, opisujących objawy wynikające z nacieku komórkami tucznyymi, na propozycję zapisu jak wskazano w tabeli niżej?

Aktualny zapis w programie (aktualny program jak i uzgodniony program dla Ayvakyt)	Propozycja zapisu
zaburzenia wchłaniania z hypoalbuminemią i utratą wagi ciała	zaburzenia wchłaniania z hypoalbuminemią i ewentualną utratą wagi ciała
nasiloną osteolizą lub osteoporozą lub patologiczne złamania kości	rozległe zmiany osteolityczne (≥ 2 cm) lub złamania patologiczne kości

Zmiana ww. zapisów została zaproponowana przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii na etapie uzgadniania programu lekowego dla Ayvakyt, aby zapisy były zgodne z kryteriami C dla mastocytozy.

²⁴ Shomali W., Gotlib J., Response Criteria in Advanced Systemic Mastocytosis Evolution in the Era of KIT Inhibitors., Int. J. Mol. Sci., 2021, 22, 2983

Proszę o analizę, jak ww. zmiana wpłynęłaby na wielkość populacji docelowej leczonej w tym programie zarówno midostauryną jak i awaprytynibem i w konsekwencji jak wpłynęłaby na wydatki płatnika publicznego?

Odp. eksperta: *Proponowane zmiany mają charakter porządkujący i nie wydają się wpływać na wielkość populacji docelowej objętej programem. W pierwszym przypadku – hipoalbuminemia wiąże się z nasileniem przesięków/wysięków, a więc z możliwością zatrzymania wody (tym samym wzrostem wagi chorych). Z reguły agresywne postaci mastocytozy prowadzą do spadku masy ciała, co przy jednoczesnym „zatrzymaniu” wody może nie być widoczne. Zmiana jest więc uzasadniona. W drugim przypadku, sformułowanie „nasilonej osteolizy” nie jest jednoznacznie zdefiniowane. Nasilenie osteoporozy może być trudne do oceny u osób starszych (kobiet). Propozycja nowego zapisu „rozległe zmiany osteolityczne (≥ 2 cm) lub złamania patologiczne kości” jest konkretna. Zmiana uzasadniona.*

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 71. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Uwagi do całości analiz		
<p>1. Przedłożone analizy nie odpowiadają w pełni aktualnym zapisom zaakceptowanego programu lekowego (data ukończenia analiz: październik 2023 r., przeszukanie baz danych w analizie klinicznej: data odcięcia 25.10.2023 r., akceptacja projektu programu lekowego (marzec 2024 r.), w związku z czym analizy nie spełniają wymagań określonych w:</p> <p>§ 4 ust. 1-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</p> <p>W aktualnym PL m.in. doprecyzowano kryteria kwalifikacji, monitorowania programu, dodano kryteria wyłączenia.</p> <p>Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych tak, aby odpowiadały aktualnym zapisom projektu programu lekowego i zachowywały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa, populacji i komparatorów.</p>	NIE	Przedstawiono wyjaśnienie
W ramach analizy ekonomicznej		
<p>AE nie zawiera prawidłowo przeprowadzonej analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W analizie ekonomicznej nie przeprowadzono osobnego porównania z midostauryną, która obecnie jest finansowana w ramach PL B.115.</p> <p>W analizie uwzględniono wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia pacjentów na podst. założeń modelu oryginalnego wykorzystującego parametry stosowane w modelach ocenianych w warunkach brytyjskich oraz innych założeń, które nie zostały sprecyzowane – konieczne jest przedstawienie obliczeń na podstawie danych polskich. (...)</p>	NIE	Przedstawiono wyjaśnienie
W ramach analizy wpływu na budżet		
<p>BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: (...)W związku z powyższym proszę o oszacowanie liczebności populacji docelowej również na podstawie danych epidemiologicznych.</p> <p>Proszę również o wyszukanie danych epidemiologicznych dla odsetka pacjentów z AdvSM leczonych w 2 i kolejnych liniach.</p>	NIE	Przedstawiono wyjaśnienie

Źródła

Badania pierwotne i wtórne

EXPLORER

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.

DeAngelo DJ, Quiery AT, Radia D, Drummond MW, Gotlib J, Robinson WA, Hexner E, Verstovsek S, Shi H, Alvarez-Diez T, Schmidt-Kittler O, Evans E, Healy ME, Wolf BB, Deininger MW. (2017) Clinical Activity in a Phase 1 Study of Blu-285, a Potent, Highly-Selective Inhibitor of KIT D816V in Advanced Systemic Mastocytosis (AdvSM). *Blood* 130(Supplement 1):2.

DeAngelo DJ, Radia DH, George TI, Robinson WA, Quiery AT, Drummond MW, Bose P, Hexner EO, Winton E, Horny H-P, Tugnait M, Lin H-M, Dimitrijević S, Munoz-Gonzalez JI, Bidollari I, i in. (2022) An Updated Analysis on Safety and Efficacy of Avapritinib in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis from the Explorer Clinical Study: Long-Term Efficacy and Safety. *Blood* 140(Supplement 1):3932–3934.

DeAngelo DJ, Radia DH, George TI, Robinson WA, Quiery AT, Drummond MW, Bose P, Hexner EO, Winton E, Horny H-P, Tugnait M, Lin H-M, Dimitrijević S, Munoz-Gonzalez JI, Bidollari I, i in. (2022) An Updated Analysis on Safety and Efficacy of Avapritinib in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis from the Explorer Clinical Study: Long-Term Efficacy and Safety. Poster nr 1710 presented at 64th American Society of Hematology Annual Meeting; December 10-13, 2022. Dostęp: <https://www.blueprintmedicines.com/wp-content/uploads/2022/12/Blueprint-Medicines-ASH-2022-Avapritinib-AdvSM-EXPLORER-Update-Poster.pdf> (27.1.2023).

Deininger MW, Gotlib J, Robinson WA, Radia DH, Drummond MW, Quiery AT, Hexner E, Verstovsek S, Shi H, Schmidt-Kittler O, Tugnait M, Conlan MG, DeAngelo DJ. (2018) Avapritinib (BLU-285), a selective KIT inhibitor, is associated with high response rate and tolerable safety profile in advanced systemic mastocytosis (AdvSM): results of a phase 1 study. *HemaSphere* 2:257.

Deininger MW, DeAngelo DJ, Radia DH, George TI, Yang G, Sen J, Lin H-M, Mar B, Gotlib J. (2021) Effective Control of Advance Systemic Mastocytosis with Avapritinib: Mutational Analysis from the Explorer Clinical Study. *Blood* 138(Supplement 1):318.

Drummond MW, DeAngelo DJ, Deininger MW, Radia D, Quiery AT, Hexner EO, Shi H, Alvarez-Diez T, Evans EK, Healy ME, Wolf BB, Verstovsek S. (2016) Preliminary Safety and Clinical Activity in a Phase 1 Study of Blu-285, a Potent, Highly-Selective Inhibitor of KIT D816V in Advanced Systemic Mastocytosis (SM). *Blood* 128(22):477.

Gotlib JR, Radia D, DeAngelo DJ, Bose P, Drummond MW, Hexner EO, Robinson WA, Conlan MG, Oren RG, Shi H, Deininger MW. (2018) Avapritinib, a Potent and Selective Inhibitor of KIT D816V, Improves Symptoms of Advanced Systemic Mastocytosis (AdvSM): Analyses of Patient Reported Outcomes (PROs) from the Phase 1 (EXPLORER) Study Using the (AdvSM) Symptom Assessment Form (AdvSM-SAF), a New PRO Questionnaire for (AdvSM). *Blood* 132(Supplement 1):351.

Gotlib JR, Radia D, DeAngelo DJ, Bose P, Drummond MW, Hexner EO, Robinson WA, Conlan MG, Oren RG, Shi H, Deininger MW. (2018) Avapritinib, a Potent and Selective Inhibitor of KIT D816V, Improves Symptoms of Advanced Systemic Mastocytosis (AdvSM): Analyses of Patient Reported Outcomes (PROs) from the Phase 1 (EXPLORER) Study Using the (AdvSM) Symptom Assessment Form (AdvSM-SAF), a New PRO Questionnaire for (AdvSM). Presentation presented at American Society of Hematology Annual Meeting; December 2, 2018. Dostęp: <https://www.blueprintmedicines.com/wp-content/uploads/2019/01/ASH-2018-oral-presentation.pdf> (27.1.2023).

Gotlib J, 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. (2020) Pure Pathologic Response Is Associated with Improved Overall Survival in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis Receiving Avapritinib in the Phase I EXPLORER Study. *Blood* 136:37–38. Radia D, Deininger MW, Gotlib J, Bose P, Drummond MW, Hexner EO, Robinson WA, Quiery AT, Winton E, George TI, Horny H-P, Oren RG, Shi H, Schmidt-Kittler O, Mar B, i in. (2019) Avapritinib, a potent and selective inhibitor of KIT D816V, induces complete and durable responses in patients (pts) with advanced systemic mastocytosis (AdvSM). *EHA Library*.

Radia D, Drummond MW, Gotlib J, George TI, Quiery AT, Winton EF, Lin H-M, Mar BG, Deininger MW, DeAngelo DJ. (2021) Avapritinib induces responses in patients with advanced systemic mastocytosis, regardless of prior midostaurin therapy. *British Journal of Haematology* 193(S1):58–59.

Taylor F, Shields A, Li S, Yip C, Padilla B, Green T, Radia D, Deininger M, Gotlib JR, Bose P, Drummond MW, Hexner E, Robinson W, Quiery A, Winton EF, i in. (2019) Psychometric evaluation of the advanced systemic mastocytosis symptom assessment form (AdvSM-SAF) in patients with advanced systemic mastocytosis. *Value in Health* 22:S868.

Taylor F, Li X, Yip Ch, Padilla B, Mar B, Green T, Oren R, Boral AL, Lin H-M, Shields AL, Gotlib J. (2021) Psychometric evaluation of the Advanced Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form (AdvSM-SAF). *Leukemia Research* 108:106606.

Vannucchi AM, Radia DH, Drummond MW, George TI, Horny H-P, Gotlib J, Deininger MW, Robinson WA, Quiery AT, Bose P, Hexner EO, Winton E, Tugnait M, Schmidt-Kittler O, Evans EK, i in. (2020) Response to avapritinib in patients

(pts) with advanced systemic mastocytosis (AdvSMm) with and without prior midostaurin therapy. *Haematologica* 105(s2):69–70.

PATHFINDER

Gotlib J, Reiter A, Radia DH, Deininger MW, George TI, Panse J, Vannucchi AM, Platzbecker U, Alvarez-Twose I, Mital A, Hermine O, Dybedal I, Hexner EO, Hicks LK, Span L, 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.

DeAngelo DJ, Reiter A, Radia D, Deininger MW, George TI, Panse J, Vannucchi AM, Jentzsch M, Alvarez-Twose I, Mital A, Hermine O, Dybedal I, Hexner EO, Hicks LK, Span L, i in. (2021) PATHFINDER: Interim analysis of avapritinib (ava) in patients (pts) with advanced systemic mastocytosis (AdvSM). *Cancer Research* 81(13_Supplement):CT023.

DeAngelo DJ, Reiter A, Radia D, Deininger MW, George TI, Panse J, Vannucchi AM, Jentzsch M, Alvarez-Twose I, Mital A, Hermine O, Dybedal I, Hexner EO, Hicks LK, Span L, i in. (2021) PATHFINDER: Interim analysis of avapritinib (ava) in patients (pts) with advanced systemic mastocytosis (AdvSM). Presentation presented at American Association for Cancer Research; Virtual Meeting; April 10-15 and May 17-21, 2021. Dostęp: <https://www.blueprintmedicines.com/wp-content/uploads/2021/04/Blueprint-Medicines-AACR-2021-Avapritinib-Advanced-SM-PATHFINDER-Presentation.pdf> (27.1.2023).

George TI, Karner KH, Moser KA, Rets A, Fredericks M, Reiter A, Radia DH, Deininger MW, Lin H-M, Sen J, Gotlib J, Dimitrijević S, DeAngelo DJ. (2021) Efficacy of Avapritinib in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis: Hematologic and Bone Marrow Responses from the Phase 2 Open-Label, Single-Arm, Pathfinder Study. *Blood* 138:2565.

Hartmann K, Maurer M, Siebenhaar F, Reiter A, DeAngelo DJ, Radia DH, Gotlib J, George TI, Tashi T, Ustun, Alvarez-Twose I, Pettit KM, D'Alessandro B, Patel M, Lin H-M, i in. (2022) Effect of avapritinib on skin disease burden in patients with advanced systemic mastocytosis (AdvSM): A novel, artificial intelligence (AI)-based technology. Poster nr 000623 presented at EAACI Hybrid Congress; July 1-3, 2022. Dostęp: <https://www.blueprintmedicines.com/wp-content/uploads/2022/07/Blueprint-Medicines-EAACI-2022-Avapritinib-Advanced-Systemic-Mastocytosis-Skin-Disease-Burden-Poster.pdf> (27.1.2023).

Maurer M, Siebenhaar F, Hartmann K, Reiter A, Radia D, Deininger MW, Sen J, Lin H-M, Mar B, Gotlib J, DeAngelo DJ, Broesby-Olsen S. (2021) Avapritinib improves overall symptoms, skin lesions and quality of life in patients with advanced systemic mastocytosis in the PATHFINDER study. *Oncology Research and Treatment* 44(2):162.

Maurer M, Siebenhaar F, Hartmann K, Reiter A, Radia D, Deininger MW, Sen J, Lin H-M, Mar B, Gotlib J, DeAngelo DJ, Broesby-Olsen S. (2021) Avapritinib improves overall symptoms, skin lesions and quality of life in patients with advanced systemic mastocytosis in the PATHFINDER study. Presentation presented at European Academy of Allergy and Clinical Immunology Hybrid Congress; July 10-12, 2021. Dostęp: <https://www.blueprintmedicines.com/wp-content/uploads/2021/07/Blueprint-Medicines-EAACI-2021-Avapritinib-Advanced-SM-PATHFINDER-Presentation.pdf> (27.1.2023).

Radia DH, Gotlib J, Drummond MW, George TI, Lin H-M, Dimitrijević S, Munoz-Gonzalez JI, Bidollari I, Deininger MW, DeAngelo DJ, Reiter A. (2022) Avapritinib As First-Line Therapy in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis: Efficacy and Safety from the Pathfinder Clinical Study. *Blood* 140(Supplement 1):1509–1511.

Reiter A, DeAngelo DJ, Radia D, Deininger MW, George TI, Panse J, Jentzsch M, Alvarez-Twose I, Mital A, Hermine O, Dybedal I, Hexner EO, Hicks LK, Span L, Mesa R, i in. (2021) PATHFINDER: Interim analysis of Avapritinib in patients with advanced systemic mastocytosis (AdvSM). *Oncology Research and Treatment* 44(2):61.

Reiter A, DeAngelo DJ, Radia D, Deininger MW, George TI, Panse J, Vannucchi AM, Jentzsch M, Alvarez-Twose I, Mital A, Hermine O, Dybedal I, Hexner EO, Hicks LK, Span L, i in. (2021) Efficacy and safety of avapritinib in patients with advanced systemic mastocytosis: interim results from the open-label, single-arm, phase 2 PATHFINDER study. Presentation presented at European Hematology Association Virtual Congress, June 9-17, 2021. Dostęp: <https://www.blueprintmedicines.com/wp-content/uploads/2021/06/Blueprint-Medicines-EHA-2021-Avapritinib-Advanced-SM-PATHFINDER-Presentation.pdf> (27.1.2023).

Gotlib JR, Reiter A, Radia D, Deininger M, George T, Panse J, Vannucchi AM, Platzbecker U, Alvarez-Twose I, Mital A, Hermine O, Dybedal I, Hexner E, Span L, Mesa RA, i in. Avapritinib in patients with advanced systemic mastocytosis (AdvSm): efficacy and safety analyses from the phase 2 PATHFINDER study with 2-year follow-up. Abstract nr EP1023 presented at EHA 2023 Hybrid Congress; June 8-11, 2023.

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, Span L, Mesa R, i in. (2023) MPN-295 Avapritinib in Patients With Advanced Systemic Mastocytosis (AdvSM): Efficacy and Safety Analyses from the Phase 2 PATHFINDER Study With 2-Year Follow-Up. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 23:S388–S389.

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.

Pozostałe

George T, Karner KH, Moser KA, Rets A, Reiter A, Radia DH, Deininger M, Lin H-M, Dimitrijević S, DeAngelo DJ. (2022) Responses to avapritinib in patients with advanced systemic mastocytosis: histopathologic analyses from EXPLORER and PATHFINDER clinical studies. Abstract nr P1027 from European Hematology Association Hybrid Congress, June 9-12, 2022. HemaSphere Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9429117/pdf/hs9-6-0917.pdf> (27.1.2023).

George T, Karner KH, Moser KA, Rets A, Reiter A, Radia DH, Deininger M, Lin H-M, Dimitrijević S, DeAngelo DJ. (2022) Responses to avapritinib in patients with advanced systemic mastocytosis: histopathologic analyses from EXPLORER and PATHFINDER clinical studies. Poster presented at European Hematology Association Hybrid Conference; June 9-12, 2022. Dostęp: <https://www.blueprintmedicines.com/wp-content/uploads/2022/06/Blueprint-Medicines-EHA-2022-Avapritinib-Advanced-Systemic-Mastocytosis-EXPLORER-PATHFINDER-Trials-Histopathologic-Analyses-Poster.pdf> (27.1.2023).

- Radia DH, DeAngelo DJ, Deininger MW, Reiter A, Lin HM, Dimitrijević S, Gotlib J. (2022) Efficacité et sécurité d'emploi de ≤ 200 mg d'avapritinib chez des patients atteints de mastocytose systémique avancée : résultats poolés de l'étude de phase 1 EXPLORER et de l'analyse intermédiaire de l'étude de phase 2 PATHFINDER. *Hematologie* 28(Supplement 1):82–83.
- Radia D, DeAngelo D, Deininger MW, Reiter A, Sen J, Lin HM, Dimitrijevic S, Gotlib J. (2021) Efficacy and Safety of ≤ 200 mg Avapritinib in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis: Pooled Results from the Phase 1 EXPLORER and Interim Phase 2 PATHFINDER Studies. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 21:S367–S368.
- Radia D, DeAngelo DJ, Deininger MW, Reiter A, Sen J, Lin H-M, Dimitrijević S, Gotlib J. (2022) Corrigendum to 'Efficacy and Safety of ≤ 200 mg Avapritinib in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis: Pooled Results from the Phase 1 EXPLORER and Interim Phase 2 PATHFINDER Studies' [Clinical Lymphoma Myeloma & Leukemia 21S1 (2021) S367–S368]. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 22(4):276.
- Radia D, Drummond MW, Deininger MW, George TI, Dimitrijević S, Lin H-M, Gotlib J, DeAngelo DJ, Reiter A. (2022) Efficacy and safety of avapritinib as first-line treatment of patients with advanced systemic mastocytosis: Results of EXPLORER and PATHFINDER clinical study. *British Journal of Haematology* 197(S1):25–27.
- Vannucchi AM, Radia D, DeAngelo DJ, Deininger MW, Reiter A, Lin H-M, Dimitrijević S, Gotlib J. (2022) Efficacy and safety of avapritinib in patients with advanced systemic mastocytosis: pooled results from the phase 1 EXPLORER and interim phase 2 PATHFINDER studies. *Haematologica* 107(s1):25–26.
- Pilkington H, Smith S, Roskell N, Iannazzo S. (2022) Indirect treatment comparisons of avapritinib versus midostaurin for patients with advanced systemic mastocytosis. *Future Oncology* 18(13):1583–1594.
- Pilkington H, Smith S, Roskell N, Iannazzo S. (2021) Matching-Adjusted Indirect Comparisons of Avapritinib Versus Midostaurin Among Patients with Advanced Systemic Mastocytosis. Abstract and poster nr POSA33 presented at Virtual ISPOR Europe; 30 November - 3 December, 2021. ISPOR Dostęp: <https://www.ispor.org/theor-resources/presentations-database/presentation/euro2021-3407/113659> (27.1.2023).
- Reiter A, Gotlib J, Álvarez-Twose I, Radia DH, Lübke J, Bobbili PJ, Wang A, Norregaard Ch, Dimitrijevic S, Sullivan E, Louie-Gao M, Schwaab J, Galinsky IA, Perkins C, Sperr WR, i in. (2022) Efficacy of avapritinib versus best available therapy in the treatment of advanced systemic mastocytosis. *Leukemia* 36(8):2108–2120.
- Radia D. (2022) Overall Survival, Duration of Treatment, and Reduction in Serum Tryptase Levels in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis Treated with Avapritinib versus Best Available Therapy. Presentation. Dostęp: <https://www.blueprintmedicines.com/wp-content/uploads/2022/06/Blueprint-Medicines-AIM-2022-Avapritinib-Advanced-Systemic-Mastocytosis-Versus-Best-Available-Therapy-Presentation.pdf> (27.1.2023).
- Reiter A, Gotlib J, Álvarez-Twose I, Radia DH, Luebke J, Bobbili PJ, Wang A, Norregaard C, Dimitrijević S, Sullivan E, Louie-Gao M, Schwaab J, Galinsky IA, Perkins C, Sperr WR, i in. (2022) Overall survival in patients with advanced systemic mastocytosis receiving avapritinib versus midostaurin or cladribine. *Hemasphere* 6(Suppl):904–905.
- Reiter A, Gotlib J, Álvarez-Twose I, Radia DH, Luebke J, Bobbili PJ, Wang A, Norregaard C, Dimitrijević S, Sullivan E, Louie-Gao M, Schwaab J, Galinsky IA, Perkins C, Sperr WR, i in. (2022) Overall survival in patients with advanced systemic mastocytosis receiving avapritinib versus midostaurin or cladribine. Poster presented at European Hematology Association Hybrid Conference; June 9-12, 2022. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9429350/> (27.1.2023).
- Reiter A, Gotlib J, Alvarez-Twose I, Radia DH, Luebke J, Bobbili PJ, Wang A, Norregaard C, Dimitrijević S, Sullivan E, Louie-Gao M, Schwaab J, Galinsky IA, Perkins C, Sperr WR, i in. (2022) Overall survival in patients with systemic mastocytosis with associated hematologic neoplasm treated with avapritinib versus best available therapy. *HemaSphere* 6:903–904.
- Reiter A, Gotlib J, Alvarez-Twose I, Radia DH, Luebke J, Bobbili PJ, Wang A, Norregaard C, Dimitrijević S, Sullivan E, Louie-Gao M, Schwaab J, Galinsky IA, Perkins C, Sperr WR, i in. (2022) Overall survival in patients with systemic mastocytosis with associated hematologic neoplasm treated with avapritinib versus best available therapy. Poster nr P1013 presented at European Hematology Association Hybrid Congress, June 9-12, 2022. Dostęp: <https://www.blueprintmedicines.com/wp-content/uploads/2022/06/Blueprint-Medicines-EHA-2022-Avapritinib-Systemic-Mastocytosis-Associated-Hematologic-Neoplasm-Overall-Survival-Versus-Best-Available-Therapy-Poster.pdf> (27.1.2023).
- Reiter A, Gotlib J, Álvarez-Twose I, Radia DH, Luebke J, Bobbili PJ, Wang A, Norregaard C, Dimitrijević S, Sullivan E, Louie-Gao M, Schwaab J, Galinsky IA, Perkins C, Sperr WR, i in. (2022) Duration of treatment and reduction in serum tryptase levels in patients with advanced systemic mastocytosis treated with avapritinib versus best available therapy. *HemaSphere* 6:905.
- Reiter A, Gotlib J, Álvarez-Twose I, Radia DH, Luebke J, Bobbili PJ, Wang A, Norregaard C, Dimitrijević S, Sullivan E, Louie-Gao M, Schwaab J, Galinsky IA, Perkins C, Sperr WR, i in. (2022) Duration of treatment and reduction in serum tryptase levels in patients with advanced systemic mastocytosis treated with avapritinib versus best available therapy. Poster nr P1015 presented at European Hematology Association Hybrid Congress, June 9-12, 2022. Dostęp: <https://www.blueprintmedicines.com/wp-content/uploads/2022/06/Blueprint-Medicines-EHA-2022-Avapritinib-Advanced-Systemic-Mastocytosis-Treatment-Duration-Serum-Tryptase-Versus-Best-Available-Therapy-Poster.pdf> (27.1.2023).
- Reiter A, Gotlib J, Álvarez-Twose I, Radia D, Lübke J, ScD PB, Wang A, Norregaard Ch, Dimitrijević S, Sullivan E, Louie-Gao M, Schwaab J, Galinsky I, Perkins C, Sperr W, i in. (2022) Overall Survival in Patients With Systemic Mastocytosis With Associated Hematologic Neoplasm Treated With Avapritinib Versus Best Available Therapy. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 22:S337.
- Saunders ChJ, Saha Ch, Sriskandarajah P, Cashman H, Wilson AJ, Lambert J, Lawes M, Tucker D, Green S, Jain M, Stables V, Addada J, Yin T, Roddie H, Psaila B, i in. (2022) The Use of Avapritinib in Advanced Systemic Mastocytosis: Report of an Open-Label Compassionate Use Program in the United Kingdom. *Blood* 140(Supplement 1):3976–3977.

Rekomendacje kliniczne

Brazylia 2022	Elvira D. Rodrigues Pereira Velloso et al., Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis in Brazil: Recommendations of a multidisciplinary expert panel, <i>Hematol Transfus Cell Ther.</i> 2022;44(4):582–594, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35688791/
Helbig 2020	G. Helbig i in., Zaawansowana mastocytoza układowa - stanowisko ekspertów dotyczące postępowania diagnostycznego i leczniczego, <i>Varia Medica</i> 2020. tom 4, nr 1, strony 8–17 Copyright © 2020 Via Medica, ISSN 2544-4212, https://journals.viamedica.pl/varia_medica/article/view/72348
Hus 2020	M. Hus i in., Diagnostyka i leczenie mastocytozy układowej - stanowisko ekspertów, <i>Hematologia</i> 2020, tom 11, nr 2, 61–72, Copyright © 2020 Via Medica, ISSN 2081–0768, DOI: 10.5603/Hem.2020.0008
NCCN 2024	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Systemic Mastocytosis, Version 3.2024 — April 24, 2024
PTOK 2020	Krzysztof Lewandowski, Mastocytoza, 2020. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, PTOK, http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_1.7.Mastocytoza_200520.pdf
Rekomendacje finansowe	
G-BA 2022	G-BA, Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Avapritinib (new therapeutic indication, systemic mastocytosis, after at least 1 prior therapy) of 15 September 2022 Avapritinib (new therapeutic indication: systemic mastocytosis, after at least 1 prior therapy) Resolution of: 15 September 2022 Valid until: unlimited Entry into force on: 15 September 2022
HAS 2022	HAS. (2022) Opinion on medicinal products, avapritinib AYVAKYT 25, 50, 100, 200 mg, film-coated tablet, New indication, Adopted by the Transparency Committee on 21 September 2022
IQWiG 2022	IQWiG. (2022) IQWiG-Berichte – Nr. 1372, Avapritinib (fortgeschrittene systemische Mastozytose) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, Dossierbewertung,
Pozostałe publikacje	
ChPL Ayvakyt	Charakterystyka produktu leczniczego Ayvakyt (Awaprytynib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information_pl.pdf .
Barete 2015	Barete S, Lortholary O, Damaj G, Hirsch I, Chandesris MO, Elie C, Hamidou M, Durieu I, Suarez F, Grosbois B, Limal N, Gyan E, Larroche C, Guillet G, Kahn JE, i in. (2015) Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. <i>Blood</i> 126(8):1009–1016.
Grukke 2012	Grukke N, Albani C, Bailer H. (2012) Quality of life in patients before and after haematopoietic stem cell transplantation measured with the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Core Questionnaire QLQ-C30. <i>Bone Marrow Transplant</i> 47(4):473–482.
AE Ponatynib	Ponatynib (Iclusig) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatynib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych. Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny. Dostęp:

13. Załączniki

1. [REDACTED], Awaprytynib (Ayvakyt®) w zaawansowanej mastocytozie układowej, Analiza problemu decyzyjnego, HTA Consulting; wersja 2.0; Kraków, 04.07.2024 r.;
2. [REDACTED], Awaprytynib (Ayvakyt®) w zaawansowanej mastocytozie układowej, Analiza kliniczna, HTA Consulting, wersja 2.0, Kraków, 04.07.2024 r.;
3. [REDACTED], Awaprytynib (Ayvakyt®) w zaawansowanej mastocytozie układowej, Analiza ekonomiczna, HTA Consulting, wersja 2.0, Kraków 04.07.2024 r.;
4. [REDACTED], Awaprytynib (Ayvakyt®) w zaawansowanej mastocytozie układowej, Analiza wpływu na budżet, HTA Consulting, wersja 2.0, Kraków, 04.07.2024 r.
5. [REDACTED], Awaprytynib (Ayvakyt®) w zaawansowanej mastocytozie układowej, Analiza racjonalizacyjna, HTA Consulting, wersja 2.0, Kraków, 04.07.2024 r.;
6. Uzupełnienie analiz dla wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Ayvakyt, avapritinibum. Odpowiedź na pismo znak: OT.423.1.24.2024.5.PZ, 04.07.2024 r..