



IGNORANTIA NOCET

Ayvakt® (awaprytynib) w leczeniu chorych na indolentną mastocytozę układową z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niedostatecznie kontrolowanymi leczeniem objawowym

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Swixx Biopharma Sp. z o. o.

Warszawa, 04.03.2026 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana 04.03.2026 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie DOWM.4131.1.2026.2.KGr z dnia 16 lutego 2026 r. Pierwotnie analiza została zakończona 18 lipca 2025 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	- Koncepcja analizy - Kontrola jakości - Kontrola merytoryczna
[Redacted]	- Kontrola merytoryczna - Opis problemu zdrowotnego - Wyszukiwanie i opis wytycznych - Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych - Opis obciążenia chorobą i niezaspokojonej potrzeby - Opis sposobu finansowania opcji terapeutycznych - Opis aktualnej praktyki klinicznej - Opis wyboru komparatorów - Opis kierunków analiz
[Redacted]	- Opis problemu zdrowotnego i epidemiologii - Wyszukiwanie i opis wytycznych - Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych - Opis interwencji - Opis spodziewanych efektów zdrowotnych i monitorowania postępów choroby

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Swixx Biopharma Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	10
2. Metodyka.....	11
3. Problem zdrowotny	12
3.1. Populacja docelowa	12
3.2. Definicja i klasyfikacja	12
3.3. Etiologia i patogeneza	13
3.4. Rozpoznawanie.....	15
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	17
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	17
3.5.2. Rokowanie i powikłania	18
3.6. Epidemiologia	20
4. Aktualne postępowanie medyczne.....	21
4.1. Wytyczne kliniczne.....	22
4.2. Finansowanie terapii w Polsce	31
4.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	33
4.4. Obciążenie chorobą i niezaspokojona potrzeba medyczna	33
5. Interwencja – awaprytynib	38
5.1. Rekomendacje dotyczące finansowania awaprytynibu	40

6. Komparator	44
6.1. Leczenie objawowe	46
7. Efekty zdrowotne i monitorowanie postępów choroby	54
7.1. Monitorowanie postępów choroby	54
8. Rodzaj i jakość dowodów	59
8.1. Kierunki analiz – PICOS	60
8.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	63
9. Załączniki	64
9.1. Charakterystyka kwestionariuszy	64
10. Spis rysunków	65
11. Spis tabel	65
12. Bibliografia	67

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ALP	ang. alkaline phosphatase – fosfataza alkaliczna
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASM	ang. aggressive systemic mastocytosis – agresywna mastocytoza układowa
ASO-PCR	ang. polymerase chain reaction/allele-specific oligonucleotide – łańcuchowa reakcja polimerazy/oligonukleotyd specyficzny względem allelu
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. All Wales Medicines Strategy Group – walijska agencja oceny technologii medycznych
AWTTC	ang. All Wales Therapeutics and Toxicology Centre – walijskie centrum ds. leków i toksykologii
CADTH	ang. Canada's Drug and Health Technology Agency – dawniej kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CDA-AMC	ang. Canada's Drug Agency-fr. L'Agence des médicaments du Canada – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
CM	ang. cutaneous mastocytosis – mastocytoza skórna
CR	ang. complete response – całkowita odpowiedź
DEXA	ang. dual-energy X-ray absorptiometry – absorpcjometria rentgenowska o podwójnej energii
ECNM	ang. The European Competence Network on Mastocytosis – europejska sieć zajmująca się badaniami and mastocytozą
EMA	ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków
FDA	ang. Food and Drug Administration – Agencja Żywności i Leków
G-BA	niem. Gemeinsamer Bundesausschuss – niemiecka komisja federalna
HAS	fr. Haute Autorité de Santé – francuska agencja oceny technologii medycznych
HTA	ang. Health Technology Assessment – ocena technologii medycznych
IAB	ang. Improvement in Actual Benefit (fr. Amélioration du Service Médical Rendu) – poprawa rzeczywistej korzyści
ICD	ang. International Classification of Diseases – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
IgE	immunoglobuliny E
ISM	ang. indolent systemic mastocytosis – indolentna mastocytoza układowa
ISM-SAF	ang. indolent systemic mastocytosis symptom assessment form – formularz oceny objawów indolentnej mastocytozy układowej
MAS	ang. Mastocytosis activity score – wynik aktywności dla chorych z mastocytozą
MCAS	ang. mast cell activation syndrome – zespół aktywacji komórek tucznych
MC	ang. mast cells – komórki tuczne
MCL	ang. mast cell leukemia – białaczka mastocytarna

Skrót	Rozwinięcie
MCMRS	ang. multicomponent macrocyclization reaction – reakcja makrocyklizacji wieloskładnikowej
MCS	ang. mast cell sarcoma – mięsak mastocytarny
MIS	ang. mastocytosis in the skin – mastocytoza odnotowana w obrębie skóry
MQLQ	ang. Mastocytosis Quality of Life Questionnaire – kwestionariusz jakości życia dla chorych na mastocytozę
MR	ang. major response – znacząca odpowiedź
MRI	ang. magnetic resonance imaging – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MSAF	ang. mastocytosis symptom assessment form – formularz oceny objawów mastocytozy
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NCCN	ang. National Comprehensive Cancer Network – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NGS	ang. next-generation sequencing – sekwencjonowanie nowej generacji
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NICE	ang. National Institute of Health and Care Excellence – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NR	ang. no response – brak odpowiedzi
ODP	odpłatność
PBAC	ang. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – australijska agencja oceny technologii medycznych
PCR	ang. polymerase chain reaction – reakcja łańcuchowa polimerazy
PD	ang. progressive disease – progresja choroby
PDGFRA	ang. platelet-derived growth factor receptor alpha – receptor alfa płytkopochodnego czynnika wzrostu
PICOS	ang. population, intervention, comparison, outcome, study design – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PR	ang. partial response – częściowa odpowiedź
PROM	ang. patient-reported outcome measures – punkty końcowe zgłaszane przez chorych
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUVA	psoralen i promieniowanie ultrafioletowe A
QD	łac. quaque die – raz dziennie
QoL	ang. quality of life – jakość życia
RANKL	ang. Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand – ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika κ B
SF-12	ang. 12-Item Short Form Survey – skrócona ankieta obejmująca 12 elementów
SM-AHN	ang. systemic mastocytosis with an associated hematologic neoplasm – mastocytoza układowa z towarzyszącą hematologiczną chorobą nowotworową
SMC	ang. Scottish Medicines Consortium – szkockie konsorcjum ds. leków

Skrót	Rozwinięcie
SSM	ang. smoldering systemic mastocytosis – tłąca się mastocytoza układowa
USG	badanie ultrasonograficzne
UVA	promieniowanie ultrafioletowe A
VAS EQ-5D	wizualna analogowa 5-wymiarowa skala dot. jakości życia
WHO	ang. World Health Organization – Światowa Organizacja Zdrowia
ZOMZ	Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA

Dorośli chorzy na indolentną mastocytozę układową (ISM) z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niedostatecznie kontrolowanymi leczeniem objawowym.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami Charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) Ayvakyt®.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowego Programu lekowego.

Oszacowanie wielkości populacji docelowej zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA MEDYCZNA

W omawianej populacji docelowej zidentyfikowano następujące czynniki definiujące niezaspokojoną potrzebę leczniczą:

- brak dostępu do finansowanego leczenia w populacji chorych na indolentną mastocytozę układową z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niekontrolowanymi leczeniem objawowym w Polsce;
- w ISM istnieje możliwość progresji do bardziej zaawansowanych, a nawet agresywnych postaci mastocytoz układowych, co wskazuje na konieczność stosowania leczenia nakierowanego na mechanizm choroby;
- choroba przewlekła, charakteryzująca się licznymi, nieprzewidywalnymi i często wyniszczającymi objawami, które mogą ograniczać możliwość pracy zawodowej oraz znacząco obniżać jakość życia;
- dostępne obecnie leczenie charakteryzuje się niewielką skutecznością oraz jest stosowane poza wskazaniem rejestracyjnym. Zapotrzebowanie na zapewnienie dostępu do skutecznego leczenia jest podkreślane także przez polskich ekspertów klinicznych, którzy wskazują konieczność zapewnienia chorym najlepszego dostępnego leczenia, hamującego postęp choroby.

W związku z innowacyjnym mechanizmem działania awaprytynibu produkt leczniczy Ayvakyt® umożliwia oddziaływanie na pierwotne przyczyny choroby oraz zapewnia znaczne korzyści terapeutyczne odpowiadające celom leczenia ISM. Co więcej, polscy eksperci kliniczni wskazują na awaprytynib jako najlepszą opcję leczenia ISM, która jest już finansowana w krajach zachodniej Europy.

W związku z powyższym produkt leczniczy Ayvakyt® stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną istniejącą wśród chorych na indolentną mastocytozę układową z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niedostatecznie kontrolowanymi leczeniem objawowym.

INTERWENCJA

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia jest produkt leczniczy Ayvakyt®.

Wskazanie

Terapia produktem leczniczym Ayvakyt® jest wskazana m.in. w leczeniu dorosłych chorych na indolentną mastocytozę układową z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niedostatecznie kontrolowanymi leczeniem objawowym.

Dawkowanie

Zgodnie z ChPL Ayvakyt® zalecana dawka awaprytynibu dla wnioskowanej populacji wynosi 25 mg w postaci doustnej, przyjmowana raz na dobę.

Mechanizm działania

Awaprytynib (AVA) jest inhibitorem kinazy typu 1, który w warunkach *in vitro* wykazywał aktywność biochemiczną wobec produktów mutacji *KIT* D816V związanych z opornością na imatynib, sunitynib i regorafenib. W testach komórkowych AVA hamował autofosforylację produktów mutacji D816V dla genu *KIT*, hamował proliferację w liniach komórkowych (w tym mastocytomy mysiej i ludzkiej białaczki mastocytowej) produktów mutacji genu *KIT*, a także działanie hamujące wzrost w modelu ksenograftowym mysiej mastocytomy z mutacją w eksonie 17 genu *KIT*.

KOMPARATOR

Jako komparator dla leku Ayvakyt® wskazano leczenie objawowe, stanowiące najlepsze leczenie wspomagające (BSC) i obejmuje m.in. blokery receptora H₁ i H₂, inhibitory pompy protonowej, kortykosteroidy oraz epinefrynę.

EFEKTY ZDROWOTNE

W ramach Analizy klinicznej dla leku Ayvakyt® (awaprytynib) stosowanego w leczeniu wnioskowanej populacji, raportowane punkty końcowe dotyczyły ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlały medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego.

Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji. W związku z tym raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- objawy i oznaki ISM;
- ocena obciążenia komórkami tucznymi;
- jakość życia chorych;
- profil bezpieczeństwa (m.in. zdarzenia i działania niepożądane).

KIERUNKI ANALIZ

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji. W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie te z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczbie.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD) (AOTMiT 2016).

Celem APD dla leku Ayvakyt® (awaprytynib) stosowanego w leczeniu chorych na indolentną mastocytozę układową (ISM) z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niedostatecznie kontrolowanymi leczeniem objawowym jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (Ministerstwo Zdrowia 2023);

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- proponowane komparatory (C);
- efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- rodzaj włączanych badań (S) (AOTMiT 2016).

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL) produkt leczniczy Ayvakyt® jest wskazany do stosowania w leczeniu chorych na indolentną mastocytozę układową z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niedostatecznie kontrolowanymi leczeniem objawowym (ChPL Ayvakyt® 2026).

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Ayvakyt® (awaprytynib) stosowanego w populacji w pełni zgodnej z zarejestrowaną, tj. w leczeniu chorych na indolentną mastocytozę układową z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niedostatecznie kontrolowanymi leczeniem objawowym (ChPL Ayvakyt® 2026).



3.2. Definicja i klasyfikacja

Mastocytozy to heterogenna grupa chorób charakteryzujących się klonalną proliferacją oraz patologicznym gromadzeniem się komórek tucznych (MC) w narządach, w tym w szpiku kostnym, skórze, wątrobie, śledzionie oraz węzłach chłonnych (Lange 2018). Zgodnie z klasyfikacją nowotworów według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) mastocytoza jest zaliczana do nowotworów mieloidalnych (Hus 2020).

Mastocytozy dzieli się na trzy główne podtypy, w tym:

1. mastocytozę skórą (CM);
2. mastocytozę układową;
3. mięsaka mastocytnego (MCS).

W mastocytozie skórnej kumulacja komórek tucznych występuje wyłącznie lub pierwotnie w skórze (Bojahr 2022), natomiast mastocytoza układowa charakteryzuje się klonalną proliferacją MC, które gromadzą się w szpiku kostnym oraz w jednym lub większej liczbie układów narządów (Metcalf 2008; Pardanani 2021; Lange 2018).

Mastocytozy układowe obejmują zaawansowane oraz niezaawansowane mastocytozy układowe (Pardanani 2021; Van Anrooij 2016). Indolentna mastocytoza układowa należy do niezaawansowanych mastocytoz i jest definiowana jako nieprawidłowe gromadzenie komórek tucznych w różnych tkankach, w tym w skórze, szpiku kostnym, wątrobie, śledzionie czy jelitach, co wiąże się z łagodnym przebiegiem choroby (Podypłomie 2024; Cleveland Clinic 2022).

Poniższa tabela przedstawia zaproponowaną przez WHO szczegółową klasyfikację mastocytoz.

Tabela 1.
Klasyfikacja mastocytoz wg WHO

Klasyfikacja	Podtyp	
Mastocytoza skórna	Plamisto-grudkowa mastocytoza/pokrzywka barwnikowa	
	Uogólniona skórna mastocytoza	
	Mastocytoma skóry	
Mastocytoza układowa	Niezaawansowane mastocytozy układowe	Indolentna mastocytoza układowa (ISM, ang. <i>indolent systemic mastocytosis</i>)
		Tłąca się mastocytoza układowa (SSM, ang. <i>smoldering systemic mastocytosis</i>)
	Zaawansowane mastocytozy układowe	Mastocytoza układowa z towarzyszącą hematologiczną chorobą nowotworową (SM-AHN, ang. <i>systemic mastocytosis with an associated hematologic neoplasm</i>)
		Agresywna mastocytoza układowa (ASM, ang. <i>aggressive systemic mastocytosis</i>)
		Białaczka mastocytarna (MCL, ang. <i>mast cell leukemia</i>)
	n/d	
Mięsak mastocytarny	n/d	

Źródło: Opracowanie własne (Lange 2018)

W klasyfikacji ICD-10¹ indolentna mastocytoza układowa określana jest kodem ICD D47.0 Guzy z histiocytów i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze (RSK 2025).

3.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia ISM nie jest do końca poznana (Orphanet 2019). Chociaż zgłaszano przypadki mastocytozy układowej występującej u kilku członków rodziny, to w większości przypadków

¹ ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

choroba ta nie jest dziedziczona, ale nabywana poprzez narażenie na czynniki środowiskowe (Rare Disease Advisor 2022).

Mastocytoza układowa charakteryzuje się naciekiem MC zlokalizowanym w jednym lub większej liczbie narządów poza skórą, z zajęciem lub bez zajęcia skóry (NCCN 2026). Nadmierna akumulacja komórek tucznych występuje wskutek aktywacji reakcji immunologicznej w odpowiedzi na czynnik wyzwalający. Do czynników wyzwalających należą m.in. zmiany temperatury, aktywność fizyczna, ukąszenia owadów, szczepienia, stres czy alkohol (Rare Disease Advisor 2022; Medscape 2024; Kataoka 2010).

Komórki tuczne biorą udział w reakcjach zapalnych oraz są kluczowymi elementami układu odpornościowego. Biorą udział m.in. w odporności wrodzonej i nabytej, w procesach zapalnych oraz w powstawaniu naczyń krwionośnych (Kopeć-Szlęzak 2015). Odgrywają istotną rolę w generowaniu fizjologicznej odpowiedzi immunologicznej na toksyczne bodźce środowiskowe i infekcje (Metcalf 2008; Kataoka 2010). Komórki tuczne wywodzą się z wielopotencjalnych komórek hematopoetycznych *CD34+/KIT+* w szpiku kostnym (Medscape 2024; Lewandowski 2020).

Zmiany w genie *KIT* występują u większości chorych na ISM. Protoonkogen *KIT*, zlokalizowany na długim ramieniu chromosomu 4, koduje białko KIT, które odgrywa kluczową rolę w rozwoju komórek tucznych i służy jako transbłonowy receptor dla cytokin czynnika komórek macierzystych. Cytokiny te to ligandy wiążące wewnętrzne kinazy tyrozynowe, które aktywują w ten sposób szlak sygnałowy odpowiedzialny za proliferację, dojrzewanie oraz różnicowanie komórek tucznych, a także hamowanie apoptozy oraz degranulację, adhezję i ruchliwość aktywowanych komórek. (Rare Disease Advisor 2022; González-López 2022).

Mutacje obserwowane w przebiegu ISM występują w domenie kinazy tyrozynowej i są zlokalizowane głównie w kodonach od 814 do 822 w obrębie eksonu 17. Aktywacja mutacji genu *KIT*, najczęściej występująca we fragmencie *D816V*, jest wykrywana w komórkach tucznych praktycznie u każdego chorego na ISM (Orphanet 2019). U ok. 95% chorych z ISM mutacja *KIT D816V* jest obecna w czasie rozpoznania (George 2020). Mutacje inne niż znajdujące się na eksonie 17 występują u 4-5% chorych z mastocytozą (González-López 2022).

Obecność mutacji powoduje aktywację receptora kinazy tyrozynowej KIT, która najczęściej stymuluje wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe, co prowadzi do większej aktywności choroby oraz komórek tucznych (Muñoz-González 2019; George 2020; Valent 2017), które

gromadzą się w skórze, szpiku kostnym, wątrobie, węzłach chłonnych i przewodzie pokarmowym (Czarny 2017). Warto zwrócić uwagę na to, że mutacje *KIT D816V* promują różnicowanie i dojrzewanie komórek tucznych, a nie ich proliferację (Valent 2017), aktywacja MC prowadzi także do degranulacji i wydzielania licznych mediatorów wazoaktywnych i prozapalnych (Czarny 2017). Charakterystyczne jest także zwiększone całkowite stężenie tryptazy w surowicy, będącej kluczowym mediatorem aktywności MC (Matito 2013). W konsekwencji mutacji powodujących u chorych na ISM obserwowane są liczne wyniszczające objawy (Theoharides 2015; Van Der Weide 2015; Magliacane 2014).

3.4. Rozpoznawanie

Wśród chorych na ISM obserwowane są typowe także dla CM zmiany skórne, w tym zaczerwienienie i pokrzywka oraz wyraźnie podwyższone stężenie tryptazy (>25 ng/ml) w surowicy. Dodatkowo najczęściej występuje mutacja genu *KIT* oraz objawy kliniczne takie jak nudności, wymioty, biegunka, zawroty głowy, zaburzenia neurologiczne. Znacznie trudniej rozpoznać mastocytozę układową w przypadku braku zajęcia skóry, w szczególności u chorych na ISM z niskim obciążeniem komórkami tuczными, u których stężenie tryptazy w osoczu często zawiera się w normie (Pardanani 2021).

U chorych na mastocytozę układową prawie zawsze zaangażowany jest szpik kostny. Dlatego też biopsja szpiku kostnego powinna być wykonywana u wszystkich chorych z mastocytozą (Bojahr 2022). Biopsja narządów innych niż szpik kostny, tj. wątroby lub śledziony, jest rzadko wykonywana, zarówno w celach postawienia rozpoznania, jak i w celu wykazania nacieku komórek tucznych jako przyczyny upośledzonych narządów (Pardanani 2021).

Rozpoznanie oraz klasyfikacja mastocytozy ustalana jest na podstawie kryteriów WHO z 2016 r. Do postawienia rozpoznania mastocytozy układowej konieczne jest spełnienie kryterium większego oraz co najmniej 1 mniejszego lub spełnienie co najmniej 3 kryteriów mniejszych (NCCN 2026; Valent 2021).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kryteria rozpoznania mastocytozy układowej wg WHO.

Tabela 2.
Kryterium rozpoznania mastocytozy układowej wg WHO

Kryterium większe	Kryterium mniejsze
Obecność wielogniskowych nacieków z komórek tucznych (≥15 w agregacie) w materiale biopsyjnym szpiku kostnego lub innych narządów poza skórą.	W wycinkach biopsji/rozmazie aspiracyjnym szpiku kostnego lub innych narządów poza skórą >25% naciekających komórek tucznych ma kształt wrzecionowaty lub nietypową lub niedojrzałą morfologię
	Ekspresja CD2 i/lub CD25 i/lub CD30 oprócz normalnych markerów na komórkach tucznych.
	Wykrycie mutacji <i>KIT</i> D816V lub innej mutacji aktywującej <i>KIT</i> w szpiku kostnym, krwi obwodowej lub innych narządach pozaskórnych.
	Całkowite stężenie tryptazy w surowicy przekraczające 20 ng/ml*.

*kryterium dotyczy tylko chorych bez nowotworu mieloidalnego. Przy rozpoznaniu dziedzicznej alfa-tryptazemii należy odpowiednio dostosować kryterium w oparciu o obserwowane stężenie tryptazy i liczbę dodatkowych genów kodujących α-tryptazę.

Źródło: Opracowanie własne (NCCN 2026; Valent 2021)

W rozpoznaniu należy również uwzględnić badanie przedmiotowe, morfologię krwi z rozmazem, badania biochemiczne z oceną stężenia tryptazy, trepanobiopsję z immunohistochemią (CD25/CD2) szpiku kostnego (Hus 2020) oraz badania molekularne – analizę mutacji *KIT* D816V i wielogenowe sekwencjonowanie nowej generacji (NGS) (NCCN 2026). Ocena laboratoryjna chorego powinna obejmować także panel metaboliczny z kwasem moczowym, dehydrogenazą mleczanową i testy czynności wątroby. Ponadto w wytycznych NCCN zaleca się także wykonanie pomiaru markerów CD30 oraz CD117 w biopsji szpiku kostnego, które umożliwiają optymalizację ilościowego określenia nacieku MC w szpiku kostnym (NCCN 2026).

Zgodnie z kryteriami klasyfikacji WHO objawy mastocytozy dzielą się na dwie kategorie: objawy typu B, tj. łagodne z pogranicza oraz objawy typu C, sugerujące obecność zmian narządowych wskutek nacieczenia nowotworowego (Bojahr 2022). Indolentna mastocytoza układowa charakteryzuje się wystąpieniem najwyżej 1 objawu typu B oraz brakiem objawów typu C (NCCN 2026; Valent 2021).

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę powyższych objawów.

Tabela 3.
Charakterystyka objawów typu B oraz objawów typu C

Typ objawów	Charakterystyka
Objawy typu B	Obecność komórek tucznych w obrębie szpiku (>30%) i/lub stężenie tryptazy w surowicy >200 ng/ml i/lub częstość alleliczna wariantu <i>KIT</i> D816V w szpiku kostnym lub w leukocytach we krwi obwodowej $\geq 10\%$
	Objawy mieloproliferacji lub mielodysplazji, niespełniające kryteriów rozpoznania innego nowotworu układu krwiotwórczego, przy prawidłowych lub nieznacznie nieprawidłowych wynikach morfologii i rozmazu krwi
	Hepatomegalia w badaniu palpacyjnym lub obrazowym bez wodobrzusza lub innych objawów uszkodzenia narządów i/lub splenomegalia w badaniu palpacyjnym lub obrazowym bez hipersplenizmu i/lub limfadenopatia w badaniu palpacyjnym lub obrazowym (>20 mm)
Objawy typu C	Jedna lub większa liczba cytopenii (bezwzględna liczba neutrofilii $< 1 \times 10^9/L$, hemoglobina < 10 g/dL lub płytki krwi $< 100 \times 10^9/L^*$)
	Wodobrzusze i podwyższone enzymy wątrobowe $\pm$ hepatomegalia lub marskość wątroby $\pm$ nadciśnienie wrotne
	Wyczuwalna splenomegalia z hipersplenizmem $\pm$ utrata masy ciała $\pm$ hipoalbuminemia
	Złe wchłanianie z hipoalbuminemią $\pm$ utrata masy ciała
	Duża osteoliza (≥ 20 mm) $\pm$ złamanie patologiczne $\pm$ ból kości

*w wytycznych NCCN 2026 wskazano różne wartości liczby płytek krwi: $< 1 \times 10^9/L$ oraz $< 100 \times 10^9/L$ w dwóch miejscach. Najprawdopodobniej jest to związane z błędem zapisu. Biorąc pod uwagę informacje przedstawione w publikacji Valent 2021 za prawidłową uznano wartość $< 100 \times 10^9/L$.
Źródło: opracowanie własne (NCCN 2026; Valent 2021)

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Indolentna mastocytoza układowa to najczęstsza postać mastocytozy układowej, która charakteryzuje się łagodnym przebiegiem i brakiem objawów świadczących o uszkodzeniu narządów (tzw. objawów typu C) oraz brakiem współistniejących nowotworów hematologicznych (NCCN 2026). Indolentna mastocytoza układowa objawia się nieprawidłowym gromadzeniem się komórek tucznych w różnych tkankach, tj. skóra, szpik kostny, wątroba, śledziona i jelita (Cleveland Clinic 2022), które prowadzi do upośledzenia funkcji zajętych narządów o różnym stopniu nasilenia (Lange 2018).

Chorzy nie wykazują klinicznych lub biologicznych objawów agresywnej mastocytozy układowej, białaczki z komórek tucznych lub innych chorób hematologicznych niezależnych od komórek tucznych (Arock 2008).

Wśród chorych z ISM często występują objawy skórne (swędzenie, zaczerwienienie, plamisto-grudkowe zmiany skórne), objawy żołądkowo-jelitowe (biegunka, skurcze brzucha, nudności, wymioty), bóle mięśniowo-szkieletowe oraz objawy neurologiczne (zmęczenie/wyczerpanie, ból głowy, dysfunkcja poznawcza) (Pyatilova 2022). Wskazuje się także objawy zależne od mediatorów, takie jak: napadowy rumień, świąd skóry, bóle brzucha, biegunkę, nudności, niedociśnienie, omdlenia, zawroty głowy, tachykardię, bóle głowy oraz wstrząs anafilaktyczny (Lange 2018).

Część objawów jest bardzo istotna dla przebiegu schorzenia oraz rokowania. U chorych z ISM występują objawy typu B, które wskazują na znaczny naciek komórek tucznych. Objawy typu B świadczą o powolnym, podstępny przebiegu choroby, w którym rokowanie jest trudne do przewidzenia (Bojahr 2022).

Ciężka, nawracająca anafilaksja, która może zagrażać życiu chorych jest powszechną cechą mastocytozy (Pyatilova 2022). U wielu chorych z ISM może występować także zespół aktywacji komórek tucznych (MCAS), który jest ciężką, nawracającą reakcją organizmu na czynniki takie jak klonalny rozrost oraz aktywacja MC w przebiegu alergii lub innych procesów chorobowych. Te procesy prowadzą do masowego uwalniania mediatorów pochodzących z komórek tucznych (Bojahr 2022), co skutkuje wystąpieniem objawów takich jak hipotonia, wstrząs, choroba wrzodowa czy biegunka (Lewandowski 2020).

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Chorzy na indolentną mastocytozę układową wykazują spodziewaną długość życia podobną do ogólnej populacji, przy czym mediana przeżycia wynosi ok. 301 miesięcy. Zgodnie z danymi z rejestru europejskiej sieci zajmującej się badaniami nad mastocytozą (ECNM), obejmującego 1 639 chorych z mastocytozą układową mediana całkowitego przeżycia (OS) wynosiła 28,4 lat, natomiast wskaźnik przeżycia wyniósł 93,5% po 10 latach wśród chorych na ISM (NCCN 2026). Zgodnie z dostępnymi źródłami u około 3-10% chorych nastąpi rozwój zaawansowanej mastocytozy układowej, tj. SSM, ASM, MCL lub SM-AHN, a to znacznie skraca oczekiwaną długość życia (NCCN 2026; Hus 2020; Muñoz-González 2019).

Obserwuje się wiele czynników zwiększających ryzyko progresji ISM do mastocytozy o wyższym stopniu złośliwości. Należą do nich m.in. wieloliniowa obecność mutacji związanych z genem *KIT* D816V w komórkach krwiotwórczych, częstość alleliczna wariantu zmutowanego genu *KIT*, zwiększone stężenie w surowicy beta₂-mikroglobuliny, zwiększona

aktywność fosfatazy alkalicznej, limfadenopatia, splenomegalia oraz obecność dodatkowych mutacji somatycznych (Hus 2020).

Ryzyko potencjalnie zagrażającej życiu, nawracającej anafilaksji wśród chorych na ISM jest znacznie wyższe niż w populacji ogólnej – anafilaksja występuje u 20% do 56% wszystkich chorych na ISM. Anafilaksja jest najczęstszym objawem u chorych na ISM bez zmian skórnych, przy czym nawet 80% chorych jest narażonych na ciężkie reakcje alergiczne (Pyatlova 2022). Należy również podkreślić, że chorzy z objawami MCAS często cierpią na ciężkie lub zagrażające życiu epizody anafilaksji (Bojahr 2022).

Co więcej, stymulacja uwalniania mediatorów następuje wskutek działania mechanizmów zależne od immunoglobulin E (IgE) albo mechanizmów nie-IgE-zależnych, w tym bodźców fizycznych i leków (Van Der Weide 2015), przy czym najczęstszym czynnikiem wyzwalającym jest jad owadów błonkoskrzydłych (Pyatlova 2022). Znacznie zwiększone uwalnianie mediatorów z podwyższonej liczby komórek tucznych wyjaśnia wyższą częstość występowania, jak również ciężkość anafilaksji u chorych z mastocytozą w porównaniu z populacją ogólną, a to może prowadzić do poważnych zaburzeń hemodynamicznych oraz niewydolności wielonarządowej.

W poniższej tabeli przedstawiono czynniki ryzyka wśród chorych na mastocytozę układową.

Tabela 4.
Czynniki ryzyka wpływające na chorych na mastocytozę układową

Czynniki wpływające na ryzyko krótszego przeżycia	Czynniki ryzyka progresji do mastocytozy układowej o wyższym stopniu złośliwości	Czynniki ryzyka anafilaksji i MCAS
- wiek; - choroby współistniejące (układu sercowo-naczyniowego, nowotwory);	- nieprawidłowości chromosomalne; - podwyższone stężenie beta₂-mikroglobuliny; - nieobecność zmian skórnych; - obserwowany wzrost stężenia surowiczej tryptazy; - podwyższone stężenie interleukiny 6; - częstość alleliczna wariantu zmutowanego genu <i>KIT</i>;	- alergia IgE-zależna w wywiadzie; - znana klinicznie atopia (z wysokim mianem IgE); - reakcje anafilaktyczne w wywiadzie; - działania niepożądane po użądleniu przez pszczołę lub osę w wywiadzie; - niestosowanie leków profilaktycznych; - objawy nietolerancji na leki lub pokarmy; - objawy ogólne zależne od mediatorów; - wcześniejsze narażenie na alergen (np. test skórny).
- obecność/wieloliniowa obecność mutacji związanych z genem <i>KIT</i> D618V; - obecność komórek tucznych w rozmazach szpiku kostnego (≥5%); - obecność komórek blastycznych w rozmazach szpiku kostnego; - dodatkowe mutacje somatyczne, szczególnie: <i>SRF2</i>, <i>ASXL1</i> oraz <i>RUNX1</i>; - podwyższone stężenie fosfatazy alkalicznej; - splenomegalia i/lub limfadenopatia.		

Źródło: opracowanie własne (Hus 2020)

3.6. Epidemiologia

W związku tym, że mastocytoza układowa jest rzadką i często błędnie rozpoznawaną chorobą, dostępność danych dotyczących zapadalności oraz chorobowości jest ograniczona. Zidentyfikowano jedynie kilka badań dotyczących wskaźników epidemiologicznych wśród chorych na mastocytozę układową oraz ISM (EMA 2023).

Dokładne dane dotyczące zapadalności i chorobowości związanej z ISM w Polsce są obecnie niedostępne (Orphanet 2019). Zidentyfikowano natomiast dane dotyczące zapadalności i chorobowości w populacji chorych na ISM w Danii, Holandii i Niemczech oraz w populacji chorych na mastocytozę układową w Danii, we Włoszech oraz Szwecji, na podstawie których wskaźnik chorobowości dla mastocytoz ogółem (w tym mastocytoza układowa, CM, ich podtypów, a także mięsaka komórek tucznych) określono na <3 na 10 000 osób (EMA 2023).

W związku z brakiem dostępności wskaźników zapadalności i chorobowości na ISM w Polsce przedstawiono najnowsze dane dotyczące populacji niemieckiej opublikowane w 2023 r. (Herold 2023). Pomimo tego, że wskaźniki dotyczą populacji zamieszkującej inny kraj, znajduje się on na podobnym obszarze geograficznym i obecnie stanowi najlepsze odzwierciedlenie polskiej populacji.

W poniższej tabeli przedstawiono wskaźnik zapadalności na mastocytozę układową oraz wskaźnik chorobowości na ISM wśród populacji niemieckiej na 2021 r.

Tabela 5.
Wskaźnik zapadalności na mastocytozę układową i chorobowości na ISM w Niemczech (dane z 2021 r.)

Parametr	Roczny wskaźnik
Zapadalność (związana z mastocytozą układową, kod ICD-10: D47.0, C 94 3 i C96.2)	3,93/100 000 osób
Chorobowość (związana z ISM, kod ICD-10: D47.0)	3,89/100 000 osób

Źródło: opracowanie własne (Herold 2023)

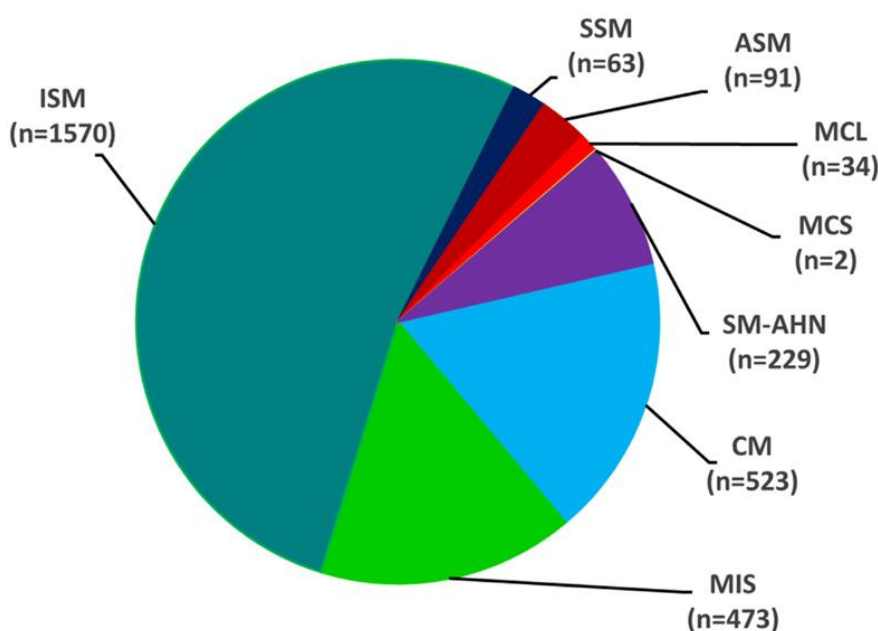
Co więcej, zgodnie z wstępnymi wynikami europejskiego długoterminowego rejestru ECNM, spośród wszystkich chorych z rozpoznaniem mastocytozy włączonych dotychczas do rejestru (N=3 000), w tym chorych z odmianami skórnymi oraz układowymi, a także zaawansowanymi i niezaawansowanymi, największy odsetek stanowią chorzy na ISM. Indolentna mastocytoza układowa została rozpoznana u aż 1 570 (ok. 80%) chorych z mastocytozą układową ogółem,

podczas gdy u 417 (ok. 20%) chorych rozpoznano inne postaci mastocytoz układowych (tj. SSM, ASM, SM-AHN i MCL) (Valent 2019).

Szczegółowe wyniki zostały zaprezentowane na poniższym rysunku.

Rysunek 1.

Rozkład postaci mastocytoz, w tym postaci układowych i innych* w całej kohorcie chorych w europejskim rejestrze ECNM



Skróty: MIS – mastocytoza odnotowana w obrębie skóry

*w tym MIS, którą rozpoznaje się przy zajęciu skóry, jednak bez wykonania badania szpiku kostnego. U chorych z tej grupy po wykonaniu biopsji szpiku możliwe jest rozpoznanie mastocytozy układowej lub CM. W grupie MIS nie uwzględniono dzieci

Źródło: rejestr ECNM (Valent 2019)

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia (BIA Ayvakyt® 2025) będącej integralną częścią niniejszej analizy.

4. Aktualne postępowanie medyczne

W poniższych podrozdziałach (rozdziały 4.1, 4.2, 4.3) przedstawiono opcje terapeutyczne w leczeniu ISM, zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne oraz opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych oraz programu lekowego B.115. *Leczenie chorych na zaawansowane postaci mastocytozy układowej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.0).*

4.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia indolentnej mastocytozy układowej. W przypadku braku dostępności wytycznych dla ISM wytyczne przedstawiono dla szerszej populacji.

W wyniku pierwotnego przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 4 dokumenty, opublikowane przez zagraniczne organizacje oraz 3 dokumenty wydane przez polskie organizacje opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu mastocytozy układowej, w tym ISM.

Spośród odnalezionych zagranicznych wytycznych klinicznych uwzględniono wyłącznie te, które zostały opublikowane nie wcześniej niż w 2020 roku, ponieważ najnowsze zalecenia prezentują najlepszy i możliwie jak najbardziej aktualny sposób postępowania.

Dodatkowo uwzględniono najnowsze wytyczne polskie, które zostały opublikowane w 2018 oraz 2020 roku. Należy jednak podkreślić, że ze względu na brak aktualizacji wytycznych polskich, zalecenia w nich prezentowane nie są w pełni aktualne, a tym samym mogą nie odzwierciedlać aktualnej praktyki klinicznej i nie zawierać zaleceń dotyczących dostępnych obecnie innowacyjnych terapii.

W nawiązaniu do pisma DOWM.4131.1.2026.2.KGr z dnia 16 lutego 2026 r., w dniu 24 lutego 2026 r. przeprowadzono aktualizację wyszukiwania wytycznych klinicznych dotyczących leczenia indolentnej mastocytozy układowej. W wyniku ponownego przeglądu zidentyfikowano zaktualizowane wytyczne NCCN z 2026 r. oraz zweryfikowano aktualność przedstawionych w niniejszym rozdziale zapisów.

Poniżej przedstawiono opis odnalezionych zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na mastocytozę układową ze szczególnym uwzględnieniem populacji chorych na indolentną mastocytozę układową.

Organizacja i rok wydania ²	Zakres
Wytyczne zagraniczne	
NCCN (NCCN 2026)	Indolentna mastocytoza układowa

² NCCN – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów, PTD – Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

Organizacja i rok wydania ²	Zakres
Stanowisko Brazylijskich Ekspertów (Velloso 2022)	Indolentna mastocytoza układowa
Wytyczne polskie	
PTOK (Lewandowski 2020)	Indolentna mastocytoza układowa
Stanowisko Polskich Ekspertów (Hus 2020)	Mastocytoza układowa
PTD (Lange 2018)	Mastocytoza układowa

Terapia w mastocytozie układowej powinna być zindywidualizowana oraz ukierunkowana na leczenie aktualnie występujących objawów. Dodatkowo eksperci kliniczni podkreślają wagę unikania czynników wyzwalających objawy choroby, które mogą pogarszać już występujące lub wywoływać nowe objawy mastocytozy układowej (Velloso 2022; NCCN 2026; Lewandowski 2020; Lange 2018). W przypadku trudności z unikaniem czynników wyzwalających należy stosować leczenie profilaktyczne (Velloso 2022; Lange 2018).

Terapia ISM obejmuje przede wszystkim leczenie objawów choroby, a zalecenia najczęściej odnoszą się do wszystkich postaci mastocytozy układowej (NCCN 2026; Velloso 2022; Hus 2020; Lewandowski 2020; Lange 2018).

Objawy mastocytozy można podzielić na różne kategorie, a to determinuje jakie leczenie jest najbardziej skuteczne dla chorego. Najczęściej stosowanym leczeniem są blokery receptora histaminowego typu 1 oraz typu 2, które są zalecane w celu kontroli większości objawów choroby (NCCN 2026; Velloso 2022; Hus 2020; Lewandowski 2020; Lange 2018).

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi zagranicznymi oraz wytycznymi polskimi zalecane leczenie obejmuje dodatkowo następujące terapie stosowane przy obecności poszczególnych objawów:

- objawy aktywacji komórek tucznych – m.in. leczenie przeciwwediatorowe, omalizumab, kromoglikan sodowy, epinefryna (NCCN 2026; Lange 2018; Hus 2020; Lewandowski 2020);
- objawy skórne – m.in. kromoglikan sodu, aspiryna, glikokortykosteroidy (NCCN 2026);
- objawy wstrząsu anafilaktycznego – m.in. epinefryna, immunoterapia jadem, omalizumab, glikokortykosteroidy (Lange 2018; NCCN 2026; Velloso 2022; Hus 2020);

- objawy ze strony układu pokarmowego – m.in. antagonistą receptora H₂ w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorem pompy protonowej, kromoglikan sodowy, antagonistą receptora leukotrienowego lub ketotifen (Hus 2020; NCCN 2026).

W wytycznych dostępne są także zalecenia dot. leczenia objawów kostnych, jednak zgodnie z kryteriami rozpoznania mastocytozy układowej ból kości, osteoliza oraz patologiczne złamania kości są objawami charakterystycznymi dla zaawansowanych postaci mastocytoz układowych (NCCN 2026).

Przy rozwinięciu ciężkiej postaci ISM lub nasilenia się objawów choroby zalecane jest leczenie cytoredukcyjne, tj. awaprytynib (NCCN 2026), kładrybina, peginterferon alfa-2a, interferon alfa oraz midostauryna (NCCN 2026; Velloso 2022; Hus 2020).

W czasie tworzenia wytycznych przez brazylijską grupę ekspertów terapia AVA nie była dostępna na terenie tego kraju (pomimo dostępności w Stanach Zjednoczonych), w związku z tym nie była ujęta w wytycznych jako zalecana terapia cytoredukcyjna (Velloso 2022), natomiast w momencie tworzenia wytycznych polskich organizacji (Lewandowski 2020; Hus 2020; Lange 2018) AVA nie był jeszcze dopuszczony do leczenia indolentnej mastocytozy układowej w związku z tym nie mógł być on rekomendowany w ramach tych wytycznych.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowy opis wytycznych klinicznych.

Tabela 6.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia mastocytozy układowej

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
Wytyczne zagraniczne	
NCCN (NCCN 2026) ³	U wszystkich chorych na mastocytozę układową zalecane jest unikanie potencjalnych czynników wyzwalających w tym m.in. gorąca, zimna oraz nagłych zmian temperatury, światła słonecznego, naturalnych i chemicznych zapachów, żywności lub napojów, w tym alkoholu, użądleń owadów, jadów, zakażeń, stresu, braku snu/niedoboru snu, wysiłku fizycznego, leków oraz środków kontrastowych, szczepień, podrażnień mechanicznych, tarcia lub wibracji, zabiegów chirurgicznych, procedur. Leczenie objawowe • <u>objawy skórne (świąd, zaczerwienienie, pokrzywka, dermografizm obrzęku naczyń naczynioruchowego):</u> ○ blokery receptora histaminowego H₁ i H₂; ○ antagonistę receptora leukotrienowego; ○ aspiryna; ○ ketotifen; ○ miejscowy kromoglikan sodowy (w postaci kremu/maści 1-4%); • <u>objawy żołądkowo-jelitowe (biegunka, skurcze brzucha, nudności, wymioty):</u> ○ blokery receptora histaminowego H₂; ○ kromoglikan sodowy; ○ inhibitory pompy protonowej; ○ antagonistę receptora leukotrienowego; ○ ketotifen; • <u>objawy neurologiczne (ból głowy, słaba koncentracja i pamięć, mgła mózgowa):</u> ○ blokery receptora histaminowego H₁ i H₂; ○ kromoglikan sodowy; ○ aspiryna; ○ ketotifen; • <u>objawy sercowo-naczyniowe (stan przedomdleniowy, tachykardia):</u> ○ blokery receptora histaminowego H₁ i H₂; ○ glikokortykosteroidy; ○ omalizumab;

³ Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
	• <u>objawy płucne (świszczący oddech, obrzęk gardła):</u> ○ blokery receptora histaminowego H₁ i H₂; ○ glikokortykosteroidy; ○ omalizumab; • <u>objawy nosowo-oczne (zatkany nos, świąd nosa, wstrzyknięcie dospójówkowe):</u> ○ blokery receptora histaminowego H₁; ○ glikokortykosteroidy; ○ kromoglikan sodowy; • <u>anafilaksja – leczenie ostre:</u> ○ blokery receptora histaminowego H₁ i H₂; ○ epinefryna; ○ podawanie płynów dożylnie, podawanie tlenu, glukagon, leki przeciwhistaminowe (tj. difenhydramina) należy rozważyć w skojarzeniu z glikokortykosteroidami, glikokortykosteroidy, inhibitory bradykininy; • <u>anafilaksja – leczenie przewencyjne:</u> ○ immunoterapia jadem, odczulanie za pomocą protokołów szybkich (ang. <i>rush desensitization</i>) – w przypadku wrażliwości na jad owadów błonkoskrzydłych; ○ omalizumab; • <u>osteoporoza/osteopenia*</u>: ○ suplementacja wapnia oraz witaminy D; ○ bisfosfoniany + leki przeciwhistaminowe; ○ peginterferon alfa-2a – przy opornym bólu kości i/lub pogarszającej się gęstości mineralnej kości przy leczeniu bisfosfonianami; ○ przeciwciało monoklonalne anty-RANKL, np. denosumab – leczenie 2. linii przy braku odpowiedzi na bisfosfoniany; ○ wertebroplastyka/kifoplastyka – przy opornym bólu kości ze złamaniami kompresyjnymi kręgow. Leczenie przeciwmediatorowe • <u>objawy związane z czynnikami wywołującymi:</u> ○ niesedatywne leki przeciwhistaminowe H₁; ○ leki przeciwhistaminowe H₂; ○ kromoglikan sodowy (krem/maść 1-4%); • <u>objawy o umiarkowanym nasileniu występujące w sposób ciągły:</u> ○ niesedatywne leki przeciwhistaminowe H₁ (dodatkowo w razie potrzeby należy stosować uspokajające leki przeciwhistaminowe H₁); ○ leki przeciwhistaminowe H₂; ○ kromoglikan sodowy (krem/maść 1-4%); • <u>objawy o ciężkim nasileniu występujące w sposób ciągły:</u> ○ niesedatywne leki przeciwhistaminowe H₁; ○ sedatywne leki przeciwhistaminowe H₁; ○ leki przeciwhistaminowe H₂;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
	- leki przeciwleukotrienowe u chorych z opornymi objawami choroby. Leczenie cytotoredukcyjne – chorzy na objawową ISM <u>awaprytynib</u> – preferowana opcja leczenia dla chorych z objawową ISM, jeśli liczba płytek krwi wynosi $\geq 50 \times 10^9/l$; <u>kladrybina, peginterferon alfa-2a</u> – po niepowodzeniu AVA, w leczeniu chorych na objawową ISM, u których występują ciężkie oraz oporne na leczenie mediatorami objawy lub choroba kości niereagująca na terapię antymediatorową lub biofosfonianową; <u>midostauryna</u> – po niepowodzeniu AVA, w leczeniu chorych na objawową ISM, u których występują ciężkie objawy związane z uwalnianiem mediatorów komórek tucznych lub naciekami skóry, brak tolerancji lub brak/utrata odpowiedzi na wcześniejsze leczenie. Inne leczenie – chorzy na ISM <u>terapię eksperymentalne w ramach badań klinicznych</u> – preferowana opcja leczenia dla wszystkich chorych na ISM.
Stanowisko Brazylijskich Ekspertów (Velloso 2022)	Unikanie czynników wyzwalających i stosowanie leków profilaktycznych jest konieczne w ramach kontroli objawów, gdy unikanie ryzyka jest trudne lub niemożliwe. Leczenie objawowe <u>objawy skórne:</u> - pielęgnacja skóry – unikanie suchości, nawilżanie; - fotoprotekcja; - łagodzenie objawów i unikanie czynników wyzwalających [zalecenie; stopień 2], np. niektórych leków, alergenów, urządzeń, nagłych zmian temperatur; - leki przeciwhistaminowe – leczenie objawowe [zalecenie, stopień 2] oraz profilaktyka, szczególnie przy silnych objawach [sugestia, stopień 2], np. famotydyna (lek przeciwhistaminowy H₂); - niesedatywne leki przeciwhistaminowe H₁ ± sedatywne leki przeciwhistaminowe H₁ – stosowane w sposób ciągły w leczeniu umiarkowanych przewlekłych oraz ciężkich objawów; - podstawą leczenia jest stosowanie środków zmiękczających skórę, środków odstrasżających owady, leków przeciwhistaminowych H₁ ± H₂, filtrów przeciwsłonecznych, ketotifenu [zalecenie, stopień 2] oraz kromoglikanu [zalecenie, stopień 4]; - stabilizatory błony komórek tucznych, tj. ketotifen ± kromoglikan sodowy w formie doustnej lub miejscowo – stosowane w celu leczenia umiarkowanych przewlekłych objawów; - leki przeciwleukotrienowe, np. montelukast – stosowany w skojarzeniu z innymi terapiami leczenia objawowego w przypadku ciężkich objawów; - miejscowe oraz ogólnoustrojowe glikokortykosteroidy – krótkoterminowo w objawach skórnych; - miejscowe inhibitory kalcyneuryny, tj. pimekrolimus – terapia alternatywna, przeprowadzono na nim niewiele badań i poziom dowodów jest niski; - miejscowy siarczan cynku – rozlane formy z objawami związanymi z komórkami tucznymi zagrażającymi życiu; <u>anafilaksja:</u> - epinefryna podawana domięśniowo – doraźnie w przypadku wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego [zalecenie, stopień 5];

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
	- antybiotyki beta-laktamowe oraz środki przeciwbólowe miejscowo można bezpiecznie stosować u chorych z mastocytozą układową [zalecenie, stopień 1]; - NLPZ – wskazania do stosowania powinny być uzgadniane indywidualnie dla każdego chorego [zalecenie, stopień 1]; - objawy kostne*: - bisfosforany i witamina D, a także leczenie wapniem – chorzy na mastocytozę układową z objawami osteopenii lub osteoporozy z wynikiem T-score dot. gęstości mineralnej kości ≤ 2 [zalecenie, stopień 4]; - terapia cytoredukcyjna – u chorych ze złamaniami patologicznymi [zalecenie, stopień 5]. Terapia cytoredukcyjna – leczenie 1. linii chorych na ISM - kladrybina, IFN-alfa oraz midostauryna – wskazane m.in. u chorych na ISM, u których leczenie objawowe jest nieskuteczne [zalecenie, stopień 5].
Wytyczne polskie	
PTOK (Lewandowski 2020)	Profilaktyka lub leczenie objawowe - unikanie czynników wyzwalających degranulację komórek tucznych, tj. kwas acetylosalicylowy, środki przeciwbólowe, ukąszenia, alkohol, narkotyki; - leki antyhistaminowe (antagoniści receptora H_1 i H_2), kromoglikan sodowy i/lub epinefryna – w przypadku wystąpienia objawów sugerujących degranulację komórek tucznych należy zastosować jak najszybciej [IIIB].
Stanowisko Polskich Ekspertów (Hus 2020)	Leczenie objawowe <u>anafilaksja</u>: - antagoniści receptora $H_1 + H_2$; - glikokortykosteroidy; - specyficzna immunoterapia – stosowane w przypadku znanej alergii na jad owadów; - omalizumab – w przypadku alergii zależnej od IgE oraz w ciężkiej anafilaksji/MCAS; <u>objawy gastroenterologiczne</u>: - antagonista receptora H_2 – w tym w przewlekłej bieguncie, w leczeniu skurczów, wzdęć, zaparć, luźnych stolców; - inhibitor pompy protonowej w skojarzeniu z antagonistą receptora H_2 – w leczeniu objawów odpornej, nawrotowej choroby wrzodowej; - terapia cytoredukcyjna – w przypadku wystąpienia objawów wynikających z gęstych nacieków komórek tucznych lub przy objawach wodobrzusza i hepatopatii; <u>osteopenia/osteoporoza*</u>: - bisfosfoniany – przy T-score < -2, przy postępującej osteopenii; - suplementacja witaminą D $\pm$ witaminą K₂ – leczenie osteopatii z niedoborem witaminy D; - inhibitor RANKL i/lub interferon alfa – leczenie odpornej osteoporozy; <u>objawy skórne</u>: - antagoniści receptora H_1 – w leczeniu ciężki oraz opornych postaci;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
	- o glikokortykosteroidy i/lub terapia UVA lub PUVA⁴ – stosowane ogólnoustrojowo/miejscowo w skojarzeniu z antagonistami receptora H₁; - o pierwsze obserwacje kliniczne z zastosowaniem nowych inhibitorów kinazy tyrozynowej KIT, takich jak midostauryna lub awaprytynib, sugerują, że typowe dla mastocytozy skórne przebarwienia mogą się zmniejszać, a czasem nawet zupełnie zanikać w przebiegu leczenia
PTD (Lange 2018)	Chorzy powinni unikać czynn timerów wyzwalających zmiany skórne lub prowokujących występowanie objawów zależnych od mediatorów komórek tucznych. Bezwzględnie zakazana jest ekspozycja na czynn timery, które spowodowały wystąpienie reakcji anafilaktycznej, jeśli taka miała miejsce. Leczenie objawowe 1. linii • <u>objawy skórne (świąd, zaczerwienienie, bąble pokrzywkowe, obrzęk zmian skórnych):</u> - o antagoniści receptora H₁ (np. cetyryzyna, feksofenadyna, rupatadyna, loratadyna); • <u>anafilaksja, nawrotowa hipotensja:</u> - o epinefryna; • <u>objawy gastroenterologiczne (bole brzucha, skurcze, biegunki, nudności, wymioty, choroba wrzodowa):</u> - o antagoniści receptora H₂ (np. ranitydyna**, famotydyna, cymetydyna); • <u>bóle głowy, osłabienie, obniżenie nastroju:</u> - o antagoniści receptora H₁ i H₂. Leczenie chorych na ISM • leczenie przeciwmiedatorowe – zazwyczaj leczenie wystarczające do kontroli ISM, ponieważ postać ta przebiega łagodnie i stanowi niewielkie ryzyko progresji do cięższych postaci; • leczenie profilaktyczne anafilaksji – niezbędne u chorych na ISM ze względu na wysokie ryzyko jego wystąpienia.

Skróty: IFN – interferon; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; PUVA – psoralen i promieniowanie ultrafioletowe A; RANKL – ligand aktywatora receptora jądrowego czynn timeru κ B; UVA – promieniowanie ultrafioletowe A

*zgodnie z kryteriami rozpoznania postaci mastocytozy układowych objawy kostne, takie jak ból kości, patologiczne złamania kości czy osteoliza są charakterystyczne dla zaawansowanych postaci mastocytozy układowych. Terapie zalecane przy takich objawach zostały przedstawione poglądowo

**zgodnie z komunikatem wydanym w 2020 r. EMA zaleciła zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wszystkich leków zawierających ranitydynę ze względu na zawieranie zanieczyszczeń, które z dużym prawdopodobieństwem powstają wskutek rozpadu ranitydyny, nawet w normalnych warunkach przechowywania (EMA 2020)

Poziom zaleceń i siła rekomendacji:

NCCN:

Siła rekomendacji:

Kategoria 1 – rekomendacja oparta na dowodach wysokiej jakości (≥1 randomizowane badanie III fazy lub wysokiej jakości metaanalizy), jednoznaczny konsensus: interwencja jest właściwa

⁴ Autorzy dokumentu *Hus 2020* wskazują, iż napromienianie ultrafioletowe może stłumić zmiany skórne w mastocytozie układowej. Jednak zwykle efekty są krótkotrwałe i po zakończeniu leczenia zmiany pojawiają się ponownie

Kategoria 2A – rekomendacja oparta na dowodach o niższym poziomie jakości, jednoznaczny konsensus: interwencja jest właściwa
Kategoria 2B – rekomendacja oparta na dowodach o niższym poziomie jakości, interwencja jest właściwa
Kategoria 3 – rekomendacja oparta na dowodach o dowolnym poziomie jakości, brak jest porozumienia czy interwencja jest właściwa

Stanowisko Brazylijskich Ekspertów (Velloso 2022):

Stopień rekomendacji oraz sugestii:

- 1 – przegląd systematyczny badań randomizowanych (ocena korzyści z leczenia) lub przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych (ang. *case-control*) bądź badanie obserwacyjne o spektakularnym efekcie (tylko w przypadku oceny niekorzystnych efektów leczenia),
- 2 – pojedyncze badanie randomizowane lub badanie obserwacyjne o spektakularnym efekcie,
- 3 – nierandomizowane badanie kohortowe (ocena korzyści z leczenia) lub kontrolne, pod warunkiem, że liczba uczestników i czas trwania są wystarczające (tylko w przypadku oceny niekorzystnych efektów leczenia). ,
- 4 – badania serii przypadków, badania kliniczno-kontrolne lub badania z historyczną grupą kontrolną,
- 5 – rozumowanie oparte na mechanizmach działania leku [Oxford 2011]

Kategorie rekomendacji:

Zalecenie – co najmniej 75% ekspertów zgodziło się z założeniem

Sugestia – mniej niż 75%, ale więcej niż 49% ekspertów zgodziło się z założeniem

Nie przedstawiono zaleceń ani sugestii, jeśli <50% ekspertów zgodziło się z założeniem

PTOK (Lewandowski 2020):

Poziom jakości dowodów naukowych:

- I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doborem chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją
- II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych
- III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych
- IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub z opinii ekspertów

Kategorie rekomendacji:

A – wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej

B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej

C – wskazania określone indywidualnie

Stanowisko Polskich Ekspertów (Hus 2020) oraz PTD (Lange 2018) – brak rekomendacji

4.2. Finansowanie terapii w Polsce

Poniżej przeanalizowano sposób finansowania terapii wymienionych w polskich i zagranicznych wytycznych w leczeniu indolentnej mastocytozy układowej. W przypadkach, gdy w wytycznych nie wskazano konkretnej substancji leczniczej, przedstawiono finansowanie wybranej terapii należącej do zalecanej grupy leków.

Spośród terapii zalecanych przez polskie oraz zagraniczne organizacje, w leczeniu ISM refundowane są m.in.:

- blokery receptora histaminowego H₁ (np. cetyryzyna);
- blokery receptora histaminowego H₂ (np. famotydyna);
- inhibitory pompy protonowej (np. omeprazol);
- glikokortykosteroidy (np. prednizon);
- epinefryna.

Zgodnie ze *Stanowiskiem Polskich Ekspertów* (Hus 2020) zalecane są także lecznicze naświetlania promieniami ultrafioletowymi stosowane miejscowo, finansowane zgodnie z *Zarządzeniem Nr 132/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia* w ramach świadczeń z zakresu dermatologii (NFZ 2024). Są zalecane jako opcjonalna terapia wspomagająca przy leczeniu antagonistami H₁.

W Polsce następujące grupy leków są finansowane w innym wskazaniu niż analizowane lub nie są finansowane: antagoniści receptora leukotrienowego, inhibitory kinazy tyrozynowej, inhibitory kalcyneuryny, inhibitory bradykininy. Dodatkowo w Polsce nie są również refundowane leki takie jak ketotifen, kromoglikan sodowy, kładrybina, interferon alfa i inne.

W poniższej tabeli przedstawiono leki wymieniane w wytycznych klinicznych jako potencjalnie zalecane w populacji docelowej oraz ich sposób finansowania w Polsce.

Tabela 7.

Analiza sposobu finansowania opcji terapeutycznych w populacji docelowej w ramach wykazu A w Polsce

Grupa terapii ⁵	Lek	ZOMZ	ODP	ICD-10 ⁶
Blokery receptora histaminowego H ₁	Cetyryzyna	A*^	30%	m.in. L50.1, J30
Blokery receptora histaminowego H ₂	Famotydyna	A*^	Ryczałt	m.in. K21, K25, K26
Inhibitory pompy protonowej	Omeprazol	A*^	50%	m.in. K21, K25, K26
Antagoniści receptora leukotrienowego	Montelukast	Brak finansowania w analizowanym wskazaniu		
Glikokortykosteroidy	Prednizon	A*^	Ryczałt	m.in. J30
Inhibitory kinazy tyrozynowej	Midostauryna	Brak finansowania w Polsce		
Inhibitory kalcyneuryny	Pimekrolimus	Brak finansowania w Polsce		
Inhibitory bradykininy	Ikatybant	Brak finansowania w analizowanym wskazaniu		
Inne	Ketotifen	Brak finansowania w Polsce		
	Omalizumab	Brak finansowania w analizowanym wskazaniu		
	Interferon alfa	Brak finansowania w analizowanym wskazaniu		
	Kladrybina	Brak finansowania w analizowanym wskazaniu		
	Kromoglikan sodowy	Brak finansowania w Polsce		
	Epinefryna	A	50%	m.in. T78.0, T78.2
	Glukagon	Brak finansowania w analizowanym wskazaniu		
	Aspiryna	Brak finansowania w Polsce		
	Immunoterapia jadem	Brak finansowania w Polsce		
	Siarczan cynku	Brak finansowania w Polsce		
	Terapia UVA [#]	DSOZ 132/2024	Bezpłatny	m.in. D47.0
	Terapia PUVA [#]	DSOZ 132/2024	Bezpłatny	m.in. D47.0

Skróty: ZOMZ – Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia na dzień 01.01.2026 r.;
ODP – odpłatność;

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ* (Ministerstwo Zdrowia 2025) i Zarządzenia Nr 132/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ 2024)

*finansowanie w ramach załącznika D1 (bezpłatnie <18 r.ż.)

^finansowanie w ramach załącznika D2 (bezpłatnie >65 r.ż.)

[#]terapię stosowane miejscowo; zalecane wyłącznie jak opcjonalna terapia wspomagająca przy leczeniu glikokortykosteroidami tylko w Stanowisku Polskich Ekspertów (Hus 2020). Nie wskazano tych opcji terapeutycznych w pozostałych zidentyfikowanych wytycznych.

⁵ Wskazano przykładowe produkty lecznicze refundowane w analizowanym wskazaniu.

⁶ Wskazanie refundowane obejmujące wnioskowaną populację.

z wynikami badania kohortowego przeprowadzonego wśród chorych na mastocytozę układową, średni czas rozpoznania wynosi niemal 5 lat (Tse 2024), natomiast w badaniu ankietowym obejmującym chorych na ISM aż 25% chorych na rozpoznanie czeka 10 lat lub dłużej. Trudności w procesie rozpoznania zostały ocenione jako umiarkowane do ekstremalnych przez 50% ankietowanych chorych (Zeiger 2025). Warto także zaznaczyć, że mimo powolnego i łagodnego przebiegu ISM, dobrego rokowania oraz długości życia podobnej do tej w populacji ogólnej możliwa jest progresja do agresywnych odmian mastocytoz układowych, takich jak zaawansowana mastocytoza układowa czy nawet białaczka mastocytarna (Orphanet 2019). Podkreśla to konieczność prowadzenia skutecznej kontroli procesów patofizjologicznych będących przyczyną ISM.

Indolentna mastocytoza układowa negatywnie wpływa na jakość życia (QoL) chorych na ISM (Vermeiren 2020). Obserwuje się znaczne pogorszenie QoL wśród chorych na ISM w porównaniu z populacją ogólną, a także wśród chorych na mastocytozę układową w porównaniu z innymi populacjami, w tym chorych na raka jelita grubego czy łuszczycę (Mesa 2022; Zeiger 2025). Więcej niż 30% chorych na ISM doświadcza umiarkowanego lub ciężkiego pogorszenia jakości życia w przebiegu choroby. Połowa chorych zgłasza negatywny wpływ ISM na codzienne życie, a ponad 40% odczuwa obciążenie psychologiczne z nią związane (Pulfer 2021).

Objawy w przebiegu ISM mogą być związane z wieloma narządami, są nieprzewidywalne i wyniszczające (Van Anrooij 2016; Jennings 2018). Zgodnie z dostępną literaturą odsetek chorych doświadczających objawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego może być znaczący (Sullivan 2022).

Co więcej, wykazano znacząco gorszą jakość życia związaną ze zdrowiem wśród chorych z objawami o większym nasileniu w porównaniu do łagodniejszych odmian ISM. Najczęściej obserwowane są objawy skórne, które są także najczęściej wskazywane przez chorych jako te o największym nasileniu. Ponad 50% badanych chorych na ISM o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego odczuwa negatywny wpływ objawów o największym nasileniu każdego dnia (Zeiger 2025).

Warto także podkreślić, że wśród chorych na ISM obserwowane jest nadmierne uwalnianie mediatorów MC występujące wskutek obecności czynników wyzwalających takich jak spożycie alkoholu, zakażenia, fizyczne (ciepło, zimno), wysiłek fizyczny, jad, leki czy stres, które mogą być zmienne (Gülen 2016). Nadmierna produkcja mediatorów może skutkować wystąpieniem

nieprzewidywalnych, zagrażających życiu reakcji anafilaktycznych (Bojahr 2022), a strach przed wstrząsem anafilaktycznym również jest ważnym czynnikiem negatywnie wpływającym na jakość życia chorych (Jensen 2019). Ryzyko wystąpienia anafilaksji podkreśla konieczność stosowania terapii sprzyjającej ograniczeniu nadmiernej aktywności MC w leczeniu ISM.

W literaturze wskazuje się także na znaczące zwiększenie kosztów bezpośrednich związanych z ISM. W badaniu obejmującym dane pochodzące ze Stanów Zjednoczonych wskazano na ponad dwukrotnie większe koszty leków wśród chorych na niezaawansowane postaci mastocytoz układowych w porównaniu do populacji ogólnej (odpowiednio 13 938 dolarów i 5 745 dolarów rocznie). Co więcej, ogólne koszty leczenia były większe wśród chorych na niezaawansowane mastocytozy układowe niż w ogólnej populacji (odpowiednio 40 250 dolarów i 30 013 dolarów) (Sullivan 2021).

Obserwuje się także znaczący negatywny wpływ choroby na życie zawodowe i koszty pośrednie z nim związane. W badaniu ankietowym przeprowadzonym wśród chorych na ISM o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim w czasie poprzedzających 4 tygodni aż 84,2% chorych wskazało negatywny wpływ bólu na codzienną pracę. U znaczącego odsetka chorych na ISM o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim odnotowuje się także negatywny wpływ choroby na status zatrudnienia, redukcję liczby godzin pracy, a nawet całkowitą rezygnację z pracy zawodowej (Zeiger 2025).

Co więcej, większość chorych na ISM o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim przyjmuje leczenie. Wśród najczęściej przepisywanych chorym na umiarkowaną lub ciężką ISM terapii wskazano leki antyhistaminowe, epinefrynę, inhibitory pompy protonowej, miejscowe steroidy, hydrokortyzon lub difenhydraminę, a także modyfikatory leukotrienów. Co istotne w kontekście licznych, znacznie obciążonych chorych stosowane przez nich terapie w celu redukcji objawów związanych z ISM o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim najczęściej pozwalają tylko na częściową kontrolę objawów (57,1% chorych) lub skutkują całkowitym brakiem kontroli (28,6% chorych). Dodatkowo więcej niż połowa ankietowanych zgłasza pogorszenie objawów bądź brak zmian w objawach przy stosowaniu obecnego leczenia (Zeiger 2025).

Należy także podkreślić, że wszystkie terapie objawowe w ISM są stosowane poza zarejestrowanymi wskazaniami (ang. *off-label*) (Humphry 2024;). Dodatkowo w związku z ryzykiem

wystąpienia anafilaksji może wystąpić konieczność skorzystania z opieki doraźnej (Sullivan 2022; ██████████).

Warto zwrócić uwagę także na możliwość wystąpienia zjawiska wielolekowości, czyli stosowania co najmniej 5 leków jednocześnie wśród chorych na ISM. Ważnymi aspektami wielolekowości jest: zwiększenie ryzyka związanego z interakcjami między lekami, problemy z przestrzeganiem zaleceń lekarza oraz zjawisko kaskady przepisywania leków. Zjawisko to wiąże się z przepisywaniem dodatkowych leków wskutek błędnej interpretacji działań niepożądanych innych interwencji jako nowego stanu chorobowego (Varghese 2025). Wielolekowość może negatywnie wpływać na jakość życia chorego (Van Wilder 2022), ale także znacząco zwiększać bezpośrednie koszty związane z chorobą (McDermot 2024).

W związku z powyższym występuje konieczność zapewnienia alternatywnych, skutecznych, nakierowanych na mechanizm choroby terapii, które umożliwiłyby redukcję liczby przyjmowanych leków oraz pozytywnie wpłynęłyby na jakość życia chorych. Ta potrzeba jest podkreślana również przez polskich ekspertów klinicznych, którzy wskazują na złą sytuację chorych na indolentną mastocytotę układową w Polsce w porównaniu do chorych w najbardziej rozwiniętych krajach świata, gdzie refundacja zarejestrowanej do stosowania w ISM terapii celowanej jest zapewniona. Chorzy na ISM w Polsce nie mają obecnie dostępu do najlepszego leczenia. Warto przy tym podkreślić, że zmagają się z nasilonymi zmianami skórnymi, przewlekłymi i uporczywymi bólami brzucha, a także zaburzeniami kardiologicznymi, które uniemożliwiają normalną pracę i życie. Sytuacja chorych na ISM może zmienić się na lepsze wraz ze zwiększeniem dostępności leczenia, które hamowałoby postęp choroby. Polscy eksperci kliniczni oczekują rozszerzenia dostępu do terapii awaprytynibem dla chorych na ISM (Szudy-Szczyrek 2025). W związku z innowacyjnym mechanizmem działania awaprytynibu produkt leczniczy Ayvakyt® oferuje znaczącą redukcję objawów związanych z ISM oraz pozytywny wpływ na jakość życia chorych (EMA EPAR 2023), co zostało także podkreślone w dwóch pozytywnych rekomendacjach dotyczących finansowania awaprytynibu we wnioskowanej populacji przedstawionych przez HAS oraz G-BA (HAS 2025; G-BA 2025).

Podsumowując, obserwuje się znaczący negatywny wpływ ISM na jakość życia chorych oraz życie zawodowe. Jednym z kluczowych aspektów jest obciążenie różnorodnymi objawami. Można podjąć próbę kontroli objawów z zastosowaniem obecnie dostępnych w ramach leczenia objawowego terapii, jednakże bardzo często satysfakcja z takiego leczenia jest niska, a objawy pozostają niekontrolowane. Należy pamiętać także o możliwości progresji choroby do bardziej agresywnych odmian mastocytóz układowych oraz często obserwowanej

anafilaksji związanej z nadaktywnością komórek tucznych, która może być stanem zagrażającym życiu i prowadzącym do dodatkowych kosztów.

W związku z powyższym istnieje znacząca niezaspokojona potrzeba medyczna wśród chorych na ISM z objawami o nasileniu umiarkowanym i ciężkim, niekontrolowanymi leczeniem objawowym.

W celu zmniejszenia tego obciążenia konieczne jest zapewnienie dostępu do skutecznej, ukierunkowanej na patogenezę ISM terapii. Odpowiedzią na tę potrzebę jest produkt leczniczy Ayvakyt® (awaprytynib) w dawce 25 mg QD, który w związku z innowacyjnym mechanizmem działania zapewnia znaczące korzyści terapeutyczne we wnioskowanej populacji.

5. Interwencja – awaprytynib

Awaprytynib to inhibitor kinazy typu 1. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma BlueprintMedicines (Netherland) B.V. Produkt leczniczy Ayvakyt® dostępny jest w postaci tabletek powlekanych w dawce 25 mg, przeznaczonej do stosowania we wnioskowanym wskazaniu oraz w dawkach 50 mg, 100 mg, 200 mg i 300 mg (ChPL Ayvakyt® 2026).

Produkt leczniczy Ayvakyt® został warunkowo dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 24.09.2020 r. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści oraz zagrożeniach związanych ze stosowaniem produktu leczniczego. W związku z tym EMA co najmniej raz w roku dokona przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym. Produkt leczniczy Ayvakyt® otrzymał status leku sierocego (EMA 2023; EMA EPAR 2023).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji ze szczególnym uwzględnieniem charakterystyki w kontekście wnioskowanego wskazania.

Tabela 8.
Charakterystyka produktu leczniczego Ayvakyt®

Kod ATC⁷	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej, kod ATC: L01EX18
Status leku sierocego	Tak (EMA 2024)
Postać leku	Tabletki powlekane w dawce 25 mg, przeznaczonej do stosowania we wnioskowanym wskazaniu oraz w dawkach 50 mg, 100 mg, 200 mg i 300 mg
Działanie leku	Awaprytynib to inhibitor kinazy typu 1, który w warunkach <i>in vitro</i> wykazywał aktywność biochemiczną wobec produktów mutacji <i>PDGFRA</i> D842V oraz <i>KIT</i> D816V związanych z opornością na imatynib, sunitynib i regorafenib przy połowie maksymalnych stężeń hamujących wynoszących odpowiednio 0,24 nM i 0,27 nM oraz silniejsze działanie wobec klinicznie istotnych produktów mutacji w eksonie 11 genu <i>KIT</i>, eksonach 11/17 genu <i>KIT</i> i w eksonie 17 genu <i>KIT</i> niż wobec enzymu kodowanego przez gen <i>KIT</i> typu dzikiego. W testach komórkowych awaprytynib hamował autofosforylację produktów mutacji D816V dla genu <i>KIT</i> oraz D842V dla genu <i>PDGFRA</i> przy wartościach IC_{50} wynoszących odpowiednio 4 nM i 30 nM. W testach komórkowych awaprytynib hamował proliferację w liniach komórkowych produktów mutacji genu <i>KIT</i>, w tym w linii komórkowej mastocytomy mysiej i linii komórkowej ludzkiej białaczki mastocytowej. Awaprytynib wykazywał również działanie hamujące wzrost w modelu ksenograftowym mysiej mastocytomy z mutacją w eksonie 17 genu <i>KIT</i>.

⁷ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Ayvakyt® jest wskazany do stosowania w: • <u>leczeniu dorosłych chorych z ISM z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niedostatecznie kontrolowanymi leczeniem objawowym;</u> • monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z nieresekcyjnymi albo przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego z mutacją D842V w genie kodującym receptor alfa płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFRA); • monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z ASM, SM-AHN lub MCL po co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	W leczeniu ISM zalecana dawka awaprytynibu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę na czczo. Ta dawka 25 mg raz na dobę jest również maksymalną zalecaną dawką, której nie należy przekraczać u chorych z ISM. Leczenie ISM należy kontynuować aż do wystąpienia progresji choroby albo niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Należy unikać jednoczesnego stosowania awaprytynibu oraz silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A. W celu kontrolowania działań niepożądanych, w zależności od stopnia nasilenia i obrazu klinicznego, można rozważyć przerwanie leczenia ze zmniejszeniem dawki albo bez tego zmniejszenia. <u>Sposób podania</u> Produkt leczniczy Ayvakyt® jest przeznaczony do podania doustnego. Tabletki należy przyjmować na czczo co najmniej godzinę przed posiłkiem albo przynajmniej dwie godziny po posiłku. Chorzy muszą połykać tabletki w całości, popijając je szklanką wody.
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	W leczeniu chorych na indolentną mastocytozę układową z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niedostatecznie kontrolowanymi leczeniem objawowym.
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których wskazany jest awaprytynib.
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	Chorzy, u których w czasie 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. Ze względu na związane z leczeniem awaprytynibem ryzyko fototoksyczności należy unikać ekspozycji na światło słoneczne albo ją minimalizować. Należy poinstruować chorych, aby stosowali środki takie jak odzież ochronna i kremy/emulsje ochronne o wysokim wskaźniku ochrony przeciwsłonecznej. Kobiety w okresie rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w czasie leczenia i przez 6 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Ayvakyt®. Chorzy płci męskiej, których partnerki są w wieku rozrodczym, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w czasie leczenia i przez 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Ayvakyt®. Należy zalecić chorym, aby w przypadku zajścia w ciążę albo podejrzenia ciąży w czasie przyjmowania produktu leczniczego Ayvakyt® natychmiast skontaktowały się z pracownikiem należącym do fachowego personelu medycznego. W przypadku stosowania produktu leczniczego Ayvakyt® w okresie ciąży albo w przypadku zajścia w ciążę przez chorego w czasie przyjmowania produktu leczniczego Ayvakyt® należy powiadomić chorego o potencjalnym zagrożeniu dla płodu. Podczas leczenia produktem leczniczym Ayvakyt® i przez dwa tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki należy przerwać karmienie piersią. Produkt leczniczy Ayvakyt® może wywoływać reakcje niepożądane, takie jak działania dotyczące czynności poznawczych, które mogą wywierać wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

	Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (≥5%) były: obrzęk obwodowy, w tym opuchlizna obwodowa (R60), uderzenia gorąca (R23.8), obrzęk twarzy (R22), zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi (R74.8) oraz bezsenność (G47.0).
Niezbędne monitorowanie stosowania technologii	Produkt leczniczy Ayvakyt® oznaczony jest symbolem czarnego odwróconego trójkąta. Oznacza to, że będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku. Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku.
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Produkt leczniczy Ayvakyt® jest finansowany w ramach Programu Lekowego B.115. Leczenie chorych na zaawansowane postacie mastocytoty układowej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.0). Poziom odpłatności: bezpłatny.

Skróty: ATC – anatomiczno-terapeutyczno-chemiczny system klasyfikacji leków.

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL (ChPL Ayvakyt® 2026), Klasyfikacja ICD-10 (RSK 2026)

5.1. Rekomendacje dotyczące finansowania awaprytynibu

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji dotyczących finansowania interwencji badanej we wnioskowanym wskazaniu, wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce oraz przez zagraniczne organizacje:

- AWMSG⁸ (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://awttc.nhs.wales/> (AWMSG 2025);
- CMA-AMC (uprzednio CADTH, kanadyjska agencja oceny technologii medycznych)⁹ – <https://www.cda-amc.ca/> (CDA-AMC 2025a);
- HAS¹⁰ (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/> (HAS 2025);

⁸ Funkcjonowanie AWMSG jest wspierane poprzez działalność walijskiego centrum ds. leków i toksykologii (AWTTC) w zakresie tworzenia rekomendacji oraz strategii dot. przepisywania leków i rozwoju opieki zdrowotnej (AWTTC 2025)

⁹ W maju 2024 r. kanadyjska agencja leków zmieniła nazwę z CADTH (ang. *Canada's Drug and Health Technology Agency*) na CDA-AMC (ang. *Canada's Drug Agency*-fr. *L'Agence des médicaments du Canada*) (CDA-AMC 2025b)

¹⁰ W ramach oceny technologii medycznych agencja HAS przedstawia opinię na temat rzeczywistej korzyści (AB, ang. *Actual Benefit*) produktu leczniczego oraz poprawy rzeczywistej korzyści (IAB ang. *Improvement in Actual Benefit*). Poprawa rzeczywistych korzyści to ocena postępu klinicznego zapewnianego przez nowy produkt leczniczy pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu z istniejącymi terapiami; mierzy kliniczną wartość dodaną nowego produktu leczniczego i postęp, jaki stanowi w stosunku do obecnej praktyki terapeutycznej. Ocena poziomu poprawy rzeczywistych korzyści (*grading of levels of Improvement in Actual Benefit*) zgodnie z dekretem nr 2012-

- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/> (NICE 2025);
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html> (PBAC 2025);
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (SMC 2025);
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/> (G-BA 2025).

Nie odnaleziono żadnych dokumentów wydanych przez AOTMiT dotyczących finansowania interwencji badanej w analizowanym wskazaniu. Terapia ta nie była dotychczas poddana ocenie AOTMiT.

W ramach pierwotnego przeszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje wydane przez HAS oraz G-BA. Obie agencje wydały pozytywne rekomendację dotyczącą finansowania awaprytynibu w leczeniu dorosłych chorych na ISM z objawami o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Odnalezione rekomendacje zostały wydane na podstawie udowodnionej skuteczności oraz bezpieczeństwa AVA oraz spełnienia niezaspokojonej potrzeby chorych na ISM (HAS 2024; G-BA 2024a; 2024b).

W związku z prośbą zawartą w piśmie DOWM.4131.1.2026.2.KGr z dnia 16 lutego 2026 r., ponownie przeanalizowano dostępne zagraniczne rekomendacje dotyczące stosowania awaprytynibu w leczeniu indolentnej mastocytozy układowej. W toku wyszukiwania zidentyfikowano jeden trwający proces prowadzony przez agencję CDA-AMC. Nie wskazano przewidywanego terminu publikacji rekomendacji (CDA-AMC 2026).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące rekomendacji wydanych przez poszczególne organizacje.

1116 z dnia 2 października 2012 r. dotyczącym misji ekonomiki zdrowia HAS, stwierdza, że poprawa rzeczywistych korzyści zapewnianych przez produkt leczniczy może być: istotnie znacząca (ang. *major*) – kategoria I wg IAB; znaczna (ang. *substantial*) – kategoria II wg IAB; umiarkowana (ang. *moderate*) – kategoria III wg IAB; niewielka (ang. *minor*) – kategoria IV wg IAB; nieistniejąca (ang. *non-existent*) – kategoria V wg IAB.

Tabela 9.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji awaprytynibu

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
HAS 2024	Pozytywna	Dorośli chorzy z ISM z objawami o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, niewystarczająco kontrolowanymi leczeniem objawowym	Zgodnie z opinią HAS istnieje małe prawdopodobieństwo, aby produkt leczniczy Ayvakyt® miał dodatkowy wpływ na zdrowie publiczne. Korzyść kliniczna dot. produktu leczniczego Ayvakyt® została oceniona jako umiarkowana w ramach zarejestrowanego wskazania, a opinia dot. objęcia finansowaniem tego produktu leczniczego jest pozytywna. Indolentna mastocytota układowa z objawami o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, niewystarczająco kontrolowanymi za pomocą leczenia objawowego, jest rzadką chorobą z przeżyciem zbliżonym do populacji ogólnej, ale w niektórych przypadkach powodującą znaczną niepełnosprawność. Pozytywna rekomendacja jest poparta oceną ciężkości choroby, częstości występowania oraz zidentyfikowanej częściowo niezaspokojonej potrzeby chorych. Co więcej, ocena stosunku korzyści w zakresie skuteczności klinicznej do ryzyka związanego ze zdarzeniami niepożądanymi jest umiarkowana. Biorąc pod uwagę niewielką różnicę zaobserwowaną między grupą AVA a grupą PLC pod względem średniej zmiany od wartości początkowej do 24. tyg. obserwacji w całkowitym wyniku dot. objawów (TSS) w kwestionariuszu ISM-SAF (tj. różnica między grupami wynosząca -6 punktów na korzyść AVA zgodnie z TSS mierzonym na 110 punktowej skali ocenianej w ramach kwestionariusza ISM-SAF; p-wartość=0,003). Jednakże HAS zwraca uwagę na ograniczenia związane z brakiem dostępności długoterminowych danych dot. skuteczności i bezpieczeństwa (na etapie wydawania rekomendacji dostępne były dane dla mediany czasu leczenia równej 18 miesięcy) oraz brak dowodów na dodatkowy wpływ leczenia AVA na zachorowalność (ang. <i>morbidity</i>) i śmiertelność oraz jakość życia.

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
G-BA 2024	Pozytywna	Dorośli chorzy z ISM o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, niewystarczająco kontrolowanymi leczeniem objawowym	Wykazano niewielką dodatkową korzyść ze stosowania Ayvakt® w leczeniu dorosłych chorych na ISM z objawami o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, których nie można odpowiednio kontrolować za pomocą leczenia objawowego. Agencja w swojej ocenie powołuje się na dane z kluczowego badania <i>PIONEER</i>. Biorąc pod uwagę wszystkie punkty końcowe dotyczące objawów oraz stanu zdrowia, można wyciągnąć wniosek, że stosowanie AVA + BSC jest korzystniejsze w porównaniu do PLC + BSC. Analiza odpowiedzi na leczenie zgodnie z kwestionariuszem ISM-SAF wskazuje na przewagę AVA nad PLC w zakresie objawów skórnych. Analiza nie wykazała jednak żadnej korzyści w zakresie innych domen ani w całkowitym wyniku. Dodatkowo G-BA wskazuje wykazuje większą skuteczność AVA w porównaniu do PLC w zakresie punktów końcowych mierzonych w skalach PGIS, PGIC i VAS EQ-5D oraz w jakości życia związanej ze zdrowiem mierzonej w domenie oceniającej fizyczny aspekt skali SF-12. Odnotowano brak istotnych różnic w ocenie działań niepożądanych oraz śmiertelności wśród chorych na ISM. Biorąc pod uwagę obecne różnice w wynikach w kwestionariuszu MC-QoL nie można z wystarczającą pewnością stwierdzić, że zaobserwowany efekt ma znaczenie kliniczne.

Skróty: ISM-SAF – formularz oceny objawów indolentnej mastocytozy układowej; MC-QoL – kwestionariusz jakości życia dla chorych na mastocytozę; PGIC – skala ogólnego wrażenia zmiany u chorego; PGIS – skala ogólnego wrażenia ciężkości u chorego; SF-12 – skrócona ankieta obejmująca 12 elementów; TSS – całkowity wynik; VAS EQ-5D – wizualna analogowa 5-wymiarowa skala dot. jakości życia

6. Komparator

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję (AOTMiT 2016).

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* (Ministerstwo Zdrowia 2023) oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *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.) (Sejm RP 2011) w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Awaprytynib jest terapią stosowaną ogólnoustrojowo, wskazaną do stosowania u dorosłych chorych na indolentną mastocytotę układową z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niedostatecznie kontrolowanymi leczeniem objawowym.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Z uwagi na miejscowy, a zatem odmienny
względem interwencji wnioskowanej, charakter leczniczego naświetlania promieniami
ultrafioletowymi oraz fakt, iż stanowi ono jedynie opcjonalne leczenie wspomagające [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] terapie te nie zostały wskazane jako potencjalny komparator dla AVA ([REDACTED]
[REDACTED] Hus 2020).

W poniższej tabeli zestawiono wszystkie opcje terapeutyczne rozważane w celu wybrania komparatora dla awaprytynibu.

Tabela 10.
Proces selekcji komparatora dla awaprytynibu

Substancje z grup wymienianych w wytycznych klinicznych	Finansowanie		Wybrany komparator
Blokery receptora histaminowego H ₁			
Cetyryzyna			
Blokery receptora histaminowego H ₂			
Famotydyna			
Antagoniści leukotrienów			
Montelukast			
Inhibitory pompy protonowej			
Omeprazol			
Glikokortykosteroidy			
Prednizon			
Inhibitory kinazy tyrozynowej			
Midostauryna			
Inhibitory kalcyneuryny			
Pimekrolimus			
Inhibitory bradykininy			
Ikatybant			
Inne			
Ketotifen			
Omalizumab			
Interferon alfa			
Kladrybina			
Kromoglikan sodowy			

Substancje z grup wymienianych w wytycznych klinicznych	Finansowanie		Wybrany komparator
Epinefryna			
Glukagon			
Aspiryna			
Immunoterapia jadem			
Siarczan cynku			
Terapia UVA*			
Terapia PUVA*			

Kolorem zielonym oznaczono opcje terapeutyczne stanowiące alternatywę dla awaprytynibu na danym etapie; kolorem różowym oznaczono opcje terapeutyczne które wykluczono na etapie wyboru komparatora

*terapię stosowane miejscowo; zalecane wyłącznie jak opcjonalna terapia wspomagająca przy leczeniu glikokortykosteroidami tylko w Stanowisku Polskich Ekspertów (Hus 2020). Nie wskazano tych opcji terapeutycznych w pozostałych zidentyfikowanych wytycznych.

Na podstawie powyższych informacji stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla produktu leczniczego Ayvakyt® w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, jest:

- **leczenie objawowe, obejmujące: blokery receptora histaminowego H₁ i H₂, inhibitory pompy protonowej, glikokortykosteroidy oraz epinefryna.**

6.1. Leczenie objawowe

Produkt leczniczy Zyrtec® (bloker receptora histaminowego H₁) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 15.02.1989 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma VEDIM Sp. z o.o. Produkt leczniczy Zyrtec® dostępny jest w postaci tabletek powlekanych w dawce 10 mg.

Produkt leczniczy Famogast® (bloker receptora histaminowego H₂) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 04.10.1991 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. Produkt leczniczy Famogast® dostępny jest w postaci tabletek powlekanych w dawce 40 mg.

Produkt leczniczy Agastin® (inhibitor pompy protonowej) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 21.08.2007 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Exeltis Poland Sp. z o.o. Produkt leczniczy Agastin® dostępny jest w postaci kapsulek dojelitowych twardych dawce 20 mg.

Produkt leczniczy Encorton® (glikokortykosteroid) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 28.08.1990 roku w dawkach 1 mg i 5 mg, a następnie 04.03.1999 roku w dawkach 10 mg i 20 mg. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Adamed Pharma S.A. Produkt leczniczy Encorton® dostępny jest w postaci tabletek w dawkach 1 mg, 5 mg, 10 mg i 20 mg.

Produkt leczniczy EpiPen Senior® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 06.07.2006 roku w dawce 300 mg. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Viatris Healthcare Limited. Produkt leczniczy EpiPen Senior® dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (wstrzykiwacz automatyczny).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę terapii omawianych w ramach wybranego komparatora.

Tabela 11.
Charakterystyka komparatorów (substancje stosowane w ramach leczenia objawowego)

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Postać farmaceutyczna	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Najczęstsze działania niepożądane^	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Blokery receptora histaminowego H₁							
Cetyryzyna (np. Zyrtec®), Kod ATC: R06A E07 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego, pochodne piperazyny	15.02.1989 r., Podmiot odpowiedzialny: VEDIM Sp. z o.o.	Tabletki powlekane	Cetyryzyna, metabolit hydroksyzyny u człowieka, jest silnym i selektywnym antagonistą obwodowych receptorów histaminowych H ₁ . Badania wiązania z receptorem <i>in vitro</i> nie wykazały istotnego powinowactwa do innych receptorów niż H ₁ .	Wskazany u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych w: - łagodzeniu objawów dotyczących nosa i oczu, związanych z sezonowym i przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa; - łagodzeniu objawów przewlekłej idiopatycznej pokrzywki.	10 mg (1 tabletka) raz na dobę. Sposób podawania: tabletki należy połykać, popijając szklanką płynu.	Ból głowy (R51), senność (R40.0)	Załącznik: A ODP: 30% Bezpłatnie dla chorych <18 r.ż. i >65 r.ż.
Blokery receptora histaminowego H₂							
Famotydyna (Famogast®) Kod ATC: A02BA03 Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane	04.10.1991 r. Podmiot odpowiedzialny: Zakłady Farmaceutyczne	Tabletka powlekana	Famotydyna jest kompetycyjnym inhibitorem receptorów histaminowych H ₂ , znajdujących się w ścianie komórek okładzinowych żołądka.	m.in. - choroba wrzodowa dwunastnicy.	np. w chorobie refluksowej przełyku: - leczenie: 20 mg 2 razy na dobę przez 6 do	Ból głowy (R51), zawroty głowy (R42) zaparcia (K59.0), biegunka (K59.1)	Załącznik: A ODP: ryczałt Bezpłatnie dla chorych <18 r.ż. i >65 r.ż.

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Postać farmaceutyczna	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Najczęstsze działania niepożądane^	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
w chorobie wrzodowej oraz w chorobie refluksowej przełyku, antagoniści receptora H ₂	POLPHARMA S.A.		Famotydyna hamuje wydzielanie kwasu solnego, również stymulowane pokarmem i pentagastryną, oraz zmniejsza stężenie pepsyny w soku żołądkowym. Czas działania jednorazowej dawki famotydyny utrzymuje się przez 10 do 12 godzin.	- choroba wrzodowa żołądka. - leczenie i zapobieganie chorobie refluksowej przełyku.	12 tygodni, a przy nadżerkach lub owrzodzeniach przełyku: zwykle 40 mg 2 razy na dobę przez 6 do 12 tygodni; - zapobieganie nawrotom: 20 mg 2 razy na dobę Produkt do stosowania doustnego.		
Inhibitory pompy protonowej							
Omeprazol (np. Agastin®) Kod ATC: A02B C01 Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w zaburzeniach związanych z nadkwaśnością, inhibitory pompy protonowej	21.08.2007 r. Podmiot odpowiedzialny: Exeltis Poland Sp. z o.o.	Kapsułka dojelitowa, twarda	Omeprazol, będący racemiczną mieszaniną dwóch enancjomerów, zmniejsza wydzielanie kwasu solnego w żołądku w wyniku wysoce specyficznego mechanizmu działania. Jest on swoistym inhibitorem pompy protonowej w komórkach okładzinowych żołądka. Działanie produktu jest szybkie i zapewnia kontrolę objawów poprzez odwracalne hamowanie wydzielania kwasu solnego	m.in. u dorosłych: - leczenie i zapobieganie nawrotom owrzodzeń dwunastnicy - leczenie i zapobieganie nawrotom owrzodzeń żołądka - leczenie refluksowego zapalenia przełyku i objawowej choroby	<u>Zalecana dawka w leczeniu i zapobieganiu owrzodzeniom dwunastnicy, żołądka oraz refluksowego zapalenia przełyku:</u> 20 mg raz dziennie z możliwością zwiększenia do 20 mg dwa razy dziennie <u>Zalecana dawka w leczeniu objawowej</u>	Ból brzucha (R10), zaparcie (K59.0), biegunka (K59.1), wzdęcie (R14), nudności/wymioty (R11), polipy dna żołądka – łagodne (K31.7), ból głowy (R51)	Załącznik: A ODP: 50% Bezpłatnie dla chorych <18 r.ż. i >65 r.ż.

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Postać farmaceutyczna	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Najczęstsze działania niepożądane^	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
			w żołądku przy podawaniu jeden raz na dobę.	refluktowej przetyku	choroby refluktowej: 10 mg lub 20 mg raz dziennie		
Glikokortykosteroidy							
Prednizon (np. Encorton®) Kod ATC: H02 AB 07 Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroidy	28.08.1990 r. (dawki 1 mg i 5 mg) 04.03.1999 r. (dawki 10 mg i 20 mg) Podmiot odpowiedzialny: Adamed Pharma S.A.	Tabletka	Prednizon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną kortyzolu. Jest on związkiem nieaktywnym, a znaczenie kliniczne ma powstający w wątrobie metabolit prednizonu - prednizon, glikokortykosteroid o silnym działaniu przeciwzapalnym. Przyjmuje się, że 5 mg prednizonu wykazuje działanie przeciwzapalne równoważne 4 mg metyprednizonu lub triamcinolonu, 0,75 mg deksametazonu, 0,6 mg betametazonu i 20 mg hydrokortyzonu. Jego działanie mineralokortykosteroidowe stanowi około 60% aktywności	m.in. choroby alergiczne o ciężkim przebiegu, oporne na inne metody leczenia: np. całoroczny lub sezonowy alergiczny nieżyt nosa	Dawkę należy ustalać indywidualnie, zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Po uzyskaniu pożądanego efektu leczniczego wskazane jest stopniowe zmniejszanie dawki do najmniejszej dawki skutecznej. Zazwyczaj stosowane dawki: dorośli i młodzież: 5 mg do 60 mg na dobę, jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych,	Alergiczne zapalenie skóry (L27.8), pokrzywka (L50), obrzęk naczyń i naczyń (T78.3), reakcje anafilaktyczne i nadwrażliwość (T88.6), nudności (R11), złe samopoczucie (R53)^^	Załącznik: A ODP: ryczałt Bezpłatnie dla chorych <18 r.ż. i >65 r.ż.

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Postać farmaceutyczna	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Najczęstsze działania niepożądane^	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
			hydrokortyzonu. Prednizolon hamuje rozwój objawów zapalenia, nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego. Hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia. Powoduje zmniejszenie rozszerzalności i przepuszczalności naczyń włosowatych, zmniejszenie przylegania leukocytów do śródbłonna naczyń włosowatych, co prowadzi zarówno do zahamowania migracji leukocytów jak i tworzenia obrzęków. Nasila syntezę lipomoduliny, inhibitora fosfolipazy A2 uwalniającej kwas arachidonowy z błony fosfolipidowej, z jednoczesnym		maksymalnie do 250 mg na dobę. Lek należy przyjmować w czasie posiłku. Tabletki nie należy dzielić.		

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Postać farmaceutyczna	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Najczęstsze działania niepożądane^	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
			hamowaniem jego syntezy.				
Inne							
Epinefryna (np. EpiPen Senior®) Kod ATC: C01CA24 Grupa farmakoterapeutyczna: leki pobudzające serce, z wyjątkiem glikozydów nasercowych, leki wpływające na receptory adrenergiczne i dopaminergiczne	06.07.2006 r. Podmiot odpowiedzialny: Viatris Healthcare Limited	Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (wstrzykiwacz automatyczny). Przezroczysty i bezbarwny roztwór.	Epinefryna jest aminą katecholową, która działa pobudzająco na współczulny układ nerwowy (zarówno na receptory alfa, jak i beta), wskutek czego dochodzi do zwiększenia częstości pracy serca, rzutu serca oraz krążenia wieńcowego. Przez działanie na receptory beta w mięśniach gładkich oskrzeli epinefryna powoduje rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli, co zmniejsza świsty i duszność. Epinefryna jest szybko inaktywowana, duża część dawki jest wydalana w postaci metabolitów z moczem.	Produkt leczniczy EpiPen Senior® (epinefryna) wskazany jest w leczeniu nagłych przypadków ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji) na użądlenia lub ukąszenia owadów, pożywienie, leki lub inne alergeny, a także w anafilaksji idiopatycznej lub wywołanej wysiłkiem fizycznym.	Zazwyczaj dawka podawana domięśniowo wynosi 300 mg u dorosłych. Pierwszą dawkę należy podać możliwie najszybciej po rozpoznaniu objawów anafilaksji. W przypadku braku poprawy stanu klinicznego lub jego pogorszenia, może być podane drugie wstrzyknięcie dodatkowym wstrzykiwaczem automatycznym EpiPen Senior®, 5 do 15 minut po pierwszej iniekcji. Lek ten należy wstrzykiwać domięśniowo w przednio-boczną część uda, a nie	Tachykardia (R00.0), nadciśnienie tętnicze (I15.9), ból głowy (R51), zawroty głowy (R42), drżenie (R25.1) ^^^	Załącznik: A ODP: 50%

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Postać farmaceutyczna	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Najczęstsze działania niepożądane^	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
					w pośladki. Może być podawany przez ubranie lub bezpośrednio przez skórę.		

Źródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich *Charakterystyk produktów leczniczych* (ChPL Agastin® 2023; ChPL Encorton® 2013; ChPL Famogast® 2023; ChPL Zyrtec® 2022, ChPL EpiPen® 2025) i *Obwieszczenia MZ*

*jeśli dotyczy

**opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

^wymieniono najczęściej występujące działania niepożądane (w zależności od dostępnych danych – występujące wśród >5% chorych lub z częstością występowania określoną jako $\geq 1/100$)

^^nie wskazano częstości wystąpienia działań niepożądanych, więc przedstawiono wybrane działania niepożądane wymienione w ChPL

^^^nie wskazano częstości wystąpienia działań niepożądanych więc przedstawiono zdarzenia podane w ChPL związane z aktywacją receptorów alfa- i beta-adrenergicznych

7. Efekty zdrowotne i monitorowanie postępów choroby

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej (AOTMiT 2016).

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Ocena efektywności klinicznej terapii stosowanych w przebiegu ISM powinna opierać się na ocenie objawów choroby zgłaszanych przez chorych, ocenie oznak choroby oraz ocenie obciążenia komórkami tuczными. Jakość życia oraz nasilenie/częstość występowania objawów są jednymi z najważniejszych aspektów zgłaszanych przez chorych na ISM. Ponadto jest to obecnie główny cel opracowanych i proponowanych metod leczenia (Pyatilova 2022).

7.1. Monitorowanie postępów choroby

Podstawowym celem leczenia ISM jest kontrola choroby poprzez redukcję objawów i poprawę jakości życia związanej z mastocytozą (EMA EPAR 2023). Monitorowanie postępu ISM powinno być skoncentrowane przede wszystkim na ocenie objawów subiektywnych oraz obiektywnych, a także na obserwacji jakości życia (Pyatilova 2022). Wywiad i badanie fizykalne, ocena obciążenia występującymi objawami, ocena jakości życia, coroczna ocena laboratoryjna są używane do monitorowania skuteczności leczenia wśród chorych na ISM. (NCCN 2026).

W poniższej tabeli przedstawiono narzędzia służące do monitorowania przebiegu choroby.

Tabela 12.

Parametry oraz dostępne narzędzia używane w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie wśród chorych na ISM

Cecha	Parametr	Narzędzie do oceny
Objawy subiektywne	Objawy skórne: świąd, rumień	MAS, ISM-SAF, MSAF (MSAF tylko w ocenie świądu i rumienia)
	Objawy żołądkowo-jelitowe: biegunka, skurcze	MAS, MSAF, ISM-SAF
	Ból mięśni/stawów	MAS, MSAF, ISM-SAF
	Objawy neurologiczne: zmęczenie/wyczerpanie, ból głowy, trudności z koncentracją	MAS, MSAF, ISM-SAF
	Kołatanie serca	MSAF
	Aktywność choroby/obciążenie	MAS, MSAF, ISM-SAF
Jakość życia	Ocena jakości życia	MC-QoL, MQLQ
Objawy obiektywne	Zmiany skórne	Obecność zmian (tak/nie) Obszar skóry zajęty zmianowo (odsetek powierzchni) Standaryzowane zdjęcie (liczba i kolor zmian) Komputerowa analiza obrazu (intensywność zmian)
	Wstrząs anafilaktyczny	Anafilaksja w wywiadzie (tak/nie)
	Złamania w przebiegu osteoporozy/osteopenii	Obecność złamań oceniona za pomocą DEXA lub MRI
Wyniki laboratoryjne	Tryptaza w surowicy	Poziom ImmunoCAP
	Mutacja <i>KIT D816V</i>	Badanie ASO-PCR lub emulsyjny PCR w krwi obwodowej/w szpiku kostnym
	Opcjonalnie: gen <i>TPSAB1</i>	Emulsyjny PCR w szpiku kostnym
Organomegalia	Hepatomegalia i/lub splenomegalia i/lub limfadenopatia	USG (ocena wielkości narządów wewnętrznych)
Badanie histologiczne szpiku kostnego oraz skóry i przewodu pokarmowego (jeśli dotyczy)		Biopsja (ocena nacieku komórek tucznych, nieprawidłowej morfologii komórek tucznych, nieprawidłowej ekspresji CD25 (i/lub CD2 i/lub CD30) lub dysmielopoezy)

Skróty: ASO-PCR – łańcuchowa reakcja polimerazy/oligonukleotyd specyficzny względem allelu; MAS – kwestionariusz aktywności mastocytozy; MRI – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego; MSAF – formularz oceny objawów mastocytozy; MQLQ – kwestionariusz jakości życia dla chorych na mastocytozę; PCR – reakcja polimerazy łańcuchowej; USG – badanie ultrasonograficzne
Źródło: opracowanie własne (Pyatilova 2022)

W przypadku występowania wysokiego ryzyka rozwinęcia choroby do postaci zaawansowanej zaleca się ściśle monitorowanie co 3-6 miesięcy. Przy podejrzeniu progresji choroby (obniżenie liczby płytek krwi, rozwój wodobrzusza, postępująca organomegalia, wzrost stężenia fosfatazy alkalicznej i/lub rozwój objawów typu C) należy wykonać badanie

histopatologiczne szpiku kostnego z oceną wszystkich markerów molekularnych (Hus 2020; NCCN 2026).

Do oceny wyników istotnych we wskazaniu ISM wykorzystywane są kwestionariusze obejmujące punkty końcowe zgłaszane przez chorych (PROM), które dotyczą upośledzenia jakości życia związanego z przebiegiem mastocytozy. Kwestionariusze obejmujące PROM powinny być brane pod uwagę zarówno w codziennej praktyce jak i w przeprowadzanych eksperymentalnych badaniach klinicznych wśród chorych na mastocytozę (Pyatilova 2022).

Spośród kwestionariuszy obejmujących PROM należy wyróżnić kwestionariusz ISM-SAF, umożliwiający ocenę nasilenia i częstości objawów u chorych na mastocytozę. Kwestionariusz ISM-SAF został stworzony z udziałem doświadczonych klinicystów i chorych na mastocytozę układową, którzy określili najważniejsze objawy w przebiegu choroby (Taylor 2021). W ocenie psychometrycznej ankiety wykazano jej wiarygodność, trafność oraz wrażliwość w populacji docelowej (Padilla 2021), co wskazuje na jej wysoką wartość w badaniach klinicznych (Pyatilova 2022). Dodatkowo w literaturze wskazuje się kwestionariusze MSAF, MAS oraz kwestionariusze umożliwiające ocenę jakości życia wśród chorych na mastocytozę tj. MQLQ oraz MC-QoL (Pyatilova 2022). W załączniku 9.1 przedstawiono charakterystykę kwestionariuszy umożliwiających ocenę PROM.

Monitorowanie postępów choroby według proponowanych zapisów Programu lekowego B.115.

Zgodnie z proponowanymi zapisami Programu lekowego B.115. Leczenie chorych na zaawansowane postacie mastocytozy układowej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.0) w celu monitorowania skuteczności leczenia awaprytynibem w przebiegu ISM wykonywana jest ocena wyniku w skali ISM-SAF (co 3 cykle leczenia), ocena szpiku za pomocą trepanobiopsji lub biopsji aspiracyjnej szpiku wraz z oceną immunofenotypową (po 3. cyklu leczenia, a następnie co 12 cykli leczenia), oznaczenie stężenia tryptazy w surowicy krwi (co 3 cykle leczenia), badanie palpacyjne lub obrazowe w celu oceny obecności oznak uszkodzenia organów i zmian osteolitycznych (co 3 cykle leczenia) a także ocena częstości allelicznej wariantu *KIT* D816V w szpiku kostnym lub leukocytach krwi obwodowej (po 1. cyklu leczenia, a następnie co 3 cykle leczenia).

Odpowiedź na leczenie powinna być określona na podstawie:

- oceny całkowitej odpowiedzi (CR), znaczącej odpowiedzi (MR) oraz częściowej odpowiedzi (PR);
- oceny braku odpowiedzi (NR) oraz progresji choroby (PD).

Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych

W ramach analizy klinicznej dla awaprytynibu w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- objawy i oznaki ISM;
- ocena obciążenia komórkami tucznymi;
- jakość życia chorych;
- profil bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji (AOTMiT 2016).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane

z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej (AOTMiT 2016)

8. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016), *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (Ministerstwo Zdrowia 2023).

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

8.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL produktu leczniczego Ayvakyt® (ChPL Ayvakyt® 2026), wnioskowanego programu lekowego, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 13.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy na indolentną mastocytozę układową z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niedostatecznie kontrolowanymi leczeniem objawowym. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego. Zdefiniowana populacja jest zgodna z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Ayvakyt®. Komentarz: w pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia. W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.	Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy z populacji pediatrycznej, zaawansowana mastocytoza układowa
Interwencja	Awaprytynib Zgodnie z ChPL zalecana dawka dla dorosłych wynosi 25 mg raz na dobę na czczo. Jest to maksymalna zalecana dawka, której nie należy przekraczać.	Inna niż wymieniona.
Komparatory ¹¹	Najlepsze leczenie wspomagające (BSC), obejmujące leczenie objawowe, w tym m.in. blokery receptora H ₁ i H ₂ , inhibitory pompy protonowej, glikokortykosteroidy i epinefryna.	Niezgodny z założonymi.
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: - objawy i oznaki ISM (według kwestionariusza ISM-SAF); - ocena obciążenia komórkami tucznymi, w tym m.in. zmniejszenie aktywności tryptazy w surowicy, wyniki biopsji szpiku kostnego i skóry; - jakość życia; - profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki

¹¹ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹²).	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe. Komentarz (1): Wyjątek stanowią materiały konferencyjne do publikacji pełnotekstowych badań pierwotnych włączonych do analizy, wyłącznie, gdy zawierają dodatkowe wyniki dla zdefiniowanych punktów końcowych i/lub obejmują wyniki dla dłuższego okresu obserwacji. Komentarz (2): Wyjątek stanowią materiały konferencyjne do badań RWE, w przypadku braku badań obserwacyjnych opublikowanych w pełnym tekście.	Niezgodna z założoną, np. materiały konferencyjne do badań wtórnych.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.

¹² nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

8.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Tabela 14.

Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* (Ministerstwo Zdrowia 2023)

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 4.1, 4.2, 4.3 i 6

9. Załączniki

9.1. Charakterystyka kwestionariuszy

Tabela 15.

Charakterystyka kwestionariuszy wypełnianych przez chorego, umożliwiających ocenę objawów oraz jakość życia wśród chorych na mastocytozę

Kwestionariusz		Charakterystyka
Kwestionariusze dot. objawów choroby	MSAF	Składa się z 14 elementów, w tym: świądu, zawrotów głowy, bólu głowy, zmęczenia, zaczerwienienia, ataków uwalniania mediatorów, duszności, nieżytu nosa, kołatania serca, nudności i wymiotów, bólu brzucha, bólu kości, problemów z koncentracją oraz depresji. Kwestionariusz zawiera również osobną część, która umożliwia ocenę wpływu zmęczenia na codzienne życie. Nie sprecyzowano częstości zbierania danych za pomocą kwestionariusza MSAF.
	ISM-SAF	Składa się z 12 elementów, za pomocą których oceniane jest 11 objawów: ból kości, ból brzucha, ból głowy, nudności, zmiany skórne, świąd, zaczerwienienia, zmęczenie, zawroty głowy, mgła mózgowa oraz biegunka. Całkowity wynik lub oddzielne wyniki dla domen skóry i przewodu pokarmowego są oceniane przez okres co najmniej 7 dni, aby odzwierciedlić całkowite obciążenie chorobą oraz konkretnymi objawami
	MAS	Obejmuje 3 domeny, w których skład wchodzi 9 elementów: objawy skórne (świąd, pokrzywka barwnikowa, rumień skórny), objawy ze strony przewodu pokarmowy (biegunka, skurcze) oraz inne objawy (ból mięśni lub stawów, zmęczenie, ból głowy, trudność w koncentracji). Zalecane jest, aby chory wypełniał ją przez co najmniej 7 kolejnych dni, aby uzyskać wiarygodne dane dotyczące aktywności choroby oraz nasilenia objawów.
Kwestionariusze dot. jakości życia	MQLQ	Składa się z 49 elementów, które obejmują ocenę wpływu mastocytozy w 8 domenach: zmęczenie i zdrowie psychiczne, anafilaksja, objawy kostne, obniżenie świadomości, zaczerwienienia, objawy ogólne, objawy skórne oraz czynniki wyzwalające. Nie sprecyzowano częstości zbierania danych za pomocą kwestionariusza MQLQ.
	MC-QoL	Składa się z 27 elementów obejmujący 4 domeny: objawy i ich nasilenie, wpływ na stan emocjonalny, ograniczenia w życiu społecznym i codziennym funkcjonowaniu oraz ocenę skóry. Kwestionariusz MC-QoL powinien być wykonywany w oparciu o ocenę z ostatnich 2 tygodni.

Źródło: opracowanie własne (Pyatilova 2022; Shields 2023; Siebenhaar 2018)

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Rozkład postaci mastocytoz, w tym postaci układowych i innych* w całej kohorcie chorych w europejskim rejestrze ECNM	21
---	----

11. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja mastocytoz wg WHO.....	13
Tabela 2. Kryterium rozpoznania mastocytozy układowej wg WHO.....	16
Tabela 3. Charakterystyka objawów typu B oraz objawów typu C	17
Tabela 4. Czynniki ryzyka wpływające na chorych na mastocytzę układową	19
Tabela 5. Wskaźnik zapadalności na mastocytzę układową i chorobowości na ISM w Niemczech (dane z 2021 r.).....	20
Tabela 6. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia mastocytozy układowej	25
Tabela 7. Analiza sposobu finansowania opcji terapeutycznych w populacji docelowej w ramach wykazu A w Polsce	32
Tabela 8. Charakterystyka produktu leczniczego Ayvakyt®	38
Tabela 9. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji awaprytynibu	42
Tabela 10. Proces selekcji komparatora dla awaprytynibu	45
Tabela 11. Charakterystyka komparatorów (substancje stosowane w ramach leczenia objawowego)	48
Tabela 12. Parametry oraz dostępne narzędzia używane w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie wśród chorych na ISM	55
Tabela 13. Schemat PICOS	60
Tabela 14. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> (Ministerstwo Zdrowia 2023)	63

Tabela 15.	Charakterystyka kwestionariuszy wypełnianych przez chorego, umożliwiających ocenę objawów oraz jakość życia wśród chorych na mastocytozę	64
------------	--	----

12. Bibliografia

AOTMiT. 2016. „Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych. Warszawa”.

Arock M. 2008. „Orphanet. Mastocytoza układowa o łagodnym przebiegu. Orpha number: ORPHA98848”.

AWMSG. 2025. „All Wales Medicines Strategy Group”. (data dostępu: 24.02.2026). <https://awttc.nhs.wales/>.

AWTTC. 2025. „All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. Our Committes”. (data dostępu: 24.02.2026). <https://awttc.nhs.wales/about-us1/our-committees/#AWMSG>.

BIA Ayvakyt®. 2026. „Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Ayvakyt® (awaprytynib) w leczeniu chorych na indolentną mastocytozę układową z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niedostatecznie kontrolowanymi leczeniem objawowym, MAHTA, Warszawa 2026”.

Bojahr K., M. Lange, A. Mital, i in. 2022. „Mastocytoza”. (data dostępu: 24.02.2026). <https://alergologia.gumed.edu.pl/10481.html>.

CDA-AMC. 2025a. „Canada’s Drug Agency-L’Agence des médicaments du Canada.” (data dostępu: 24.02.2026). <https://www.cda-amc.ca/>.

CDA-AMC. 2025b. „Canada’s Drug Agency-L’Agence des médicaments du Canada. News. We’re officially launching Canada’s Drug Agency”. (data dostępu: 24.02.2026). <https://www.cda-amc.ca/news/were-officially-launching-canadas-drug-agency>.

CDA-AMC. 2026. Canada’s Drug Agency-L’Agence des médicaments du Canada. Avapritinib (data dostępu: 24.02.2026). <https://www.cda-amc.ca/avapritinib-0>.

ChPL Agastin®. 2023. „Charakterystyka Produktu Leczniczego Agastin®”.

ChPL Ayvakyt®. 2026. „Charakterystyka Produktu Leczniczego Ayvakyt®”.

ChPL Encorton®. 2013. „Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton®”.

ChPL EpiPen Senior®. 2025. „Charakterystyka Produktu Leczniczego EpiPen Senior®”.

ChPL Famogast®. 2023. „Charakterystyka Produktu Leczniczego Famogast®”.

ChPL Zyrtec®. 2022. „Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton®”.

Cleveland Clinic. 2022. „Systemic Mastocytosis”. (data dostępu: 24.02.2026).
<https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/24386-systemic-mastocytosis?utm>.

Czarny J.H., M. Lange, M.B. Niedożytko, i in. 2017. „Nadwrażliwość i Alergia Na Leki u Chorych Na Mastocytotę”. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny* 104 (1): 22–30. <https://doi.org/10.5114/dr.2017.66219>.

EMA. 2020. „EMA potwierdza zalecenie zawieszenia w UE pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wszystkich leków zawierających ranitydynę. EMA/706422/2020”, listopad.

EMA. 2023. „Orphan Maintenance Assessment Report - Ayvakyt (Avapritinib)”.

EMA. 2024. „Ayvakyt (awaprytynib) Przegląd wiedzy na temat leku Ayvakyt i uzasadnienie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE”.

EMA EPAR. 2023. „Assessment report. Ayvakyt®. International non-proprietary name: avapritinib. Procedure No. EMEA/H/C/005208/II/0023”, listopad.

G-BA. 2024a. „Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Avapritinib (Neues Anwendungsgebiet: indolente systemische Mastozytose (ISM))”. (data dostępu: 24.02.2026). <https://www.g-ba.de/beschluesse/6661/>.

G-BA. 2024b. „Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Avapritinib (Neues Anwendungsgebiet: indolente systemische Mastozytose (ISM))”.

G-BA. 2025. „Der Gemeinsame Bundesausschuss”. (data dostępu: 24.02.2026).
<https://www.g-ba.de/>.

-
- George T.I., G. Hoehn, H.-M. Lin, i in. 2020. „Increased Detection of KIT D816V Mutation in Peripheral Blood Samples from Patients with Indolent Systemic Mastocytosis (ISM) in the Phase 2 Pioneer Study Using a High Sensitivity Droplet Digital (dd) PCR Assay Compared with Next Generation Sequencing (NGS)”. *Blood* 136 (Supplement 1): 7–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-136930>.
- González-López O., J.I. Muñoz-González, A. Orfao, i in. 2022. „Comprehensive Analysis of Acquired Genetic Variants and Their Prognostic Impact in Systemic Mastocytosis”. *Cancers* 14 (10): 2487. <https://doi.org/10.3390/cancers14102487>.
- Gülen T., H. Hägglund, B. Dahlén, i in. 2016. „Mastocytosis: The Puzzling Clinical Spectrum and Challenging Diagnostic Aspects of an Enigmatic Disease”. *Journal of Internal Medicine* 279 (3): 211–28. <https://doi.org/10.1111/joim.12410>.
- HAS. 2024. „Summary of opinion. Avapritinib (Ayvakyt® 25 mg film-coated tablets Indication extension”.
- HAS. 2025. „Haute Autorité de Santé”. (data dostępu: 24.02.2026). <https://www.has-sante.fr/>.
- Herold M., H. Silies, S. Schnaidt, i in. 2023. „EPH79 Epidemiology of Systemic Mastocytosis (SM) and Indolent Systemic Mastocytosis (ISM) in Germany”. *Value in Health* 26 (12): S217. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2023.09.1121>.
- Humphry N. 2024. „Transforming Management of Indolent Systemic Mastocytosis With Precision Medicine”. *EMJ Allergy & Immunology*, lipiec, 26–36. <https://doi.org/10.33590/emjallergyimmunol/GCOO5974>.
- Hus M., A. Szudy-Szczyrek, G. Helbig, i in. 2020. „Diagnostyka i leczenie mastocytozy układowej — stanowisko ekspertów”. *Hematologia* 11 (2): 61–72. <https://doi.org/10.5603/Hem.2020.0008>.
- Jennings S.V., V.M. Slee, R.M. Zack, i in. 2018. „Patient Perceptions in Mast Cell Disorders”. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 38 (3): 505–25. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2018.04.006>.
- Jensen B., S. Broesby-Olsen, C. Bindslev-Jensen, i in. 2019. „Everyday Life and Mastocytosis from a Patient Perspective—a Qualitative Study”. *Journal of Clinical Nursing* 28 (7–8): 1114–24. <https://doi.org/10.1111/jocn.14676>.
-

-
- Kataoka T.R., A. Kumanogoh, G. Bandara, i in. 2010. „CD72 Negatively Regulates KIT-Mediated Responses in Human Mast Cells” 184 (5): 2468–75.
- Kopeć-Szlęzak J. 2015. „Mastocyty i ich znaczenie w procesach odpornościowych i nowotworowych”. *Journal of Transfusion Medicine and Haemostasis* 8 (2): 49–59.
- Lange M., M.L. Kapińska-Mrowiecka, A. Kaszuba, i in. 2018. „Mastocytoza. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego”. *Przegląd Dermatologiczny* 105 (3): 358–83. <https://doi.org/10.5114/dr.2018.77108>.
- Lewandowski K. 2020. „Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2021 rok, 1.7. Mastocytoza”. *PTOK* 2.
- Magliacane D., R. Parente, i M. Triggiani. 2014. „Current Concepts on Diagnosis and Treatment of Mastocytosis”. *Translational Medicine*.
- Matito A., J.M. Morgado, I. Álvarez-Twose, i in. 2013. „Serum Tryptase Monitoring in Indolent Systemic Mastocytosis: Association with Disease Features and Patient Outcome”. Zredagowane przez Ivan Cruz Moura. *PLoS ONE* 8 (10): e76116. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076116>.
- McDermot D. 2024. „Health outcomes and costs associated with polypharmacy in Washington state, 2022. Research brief No. 117”. *Office of Financial Management. Health Care Research Center*, sierpień, 1–13.
- Medscape. 2024. „Systemic Mastocytosis”. (data dostępu: 24.02.2026). <https://emedicine.medscape.com/article/203948-overview>.
- Mesa R.A., E.M. Sullivan, D. Dubinski, i in. 2022. „Patient-reported Outcomes among Patients with Systemic Mastocytosis in Routine Clinical Practice: Results of the TOUCHSTONE SMP Atient S Urvey”. *Cancer* 128 (20): 3691–99. <https://doi.org/10.1002/cncr.34420>.
- Metcalfe D.D. 2008. „Mast cells and mastocytosis”. *Blood* 112 (4): 946–56. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-11-078097>.
- Ministerstwo Zdrowia. 2023. „Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją
-

i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu”.

Ministerstwo Zdrowia. 2025. „Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r.”

Muñoz-González J.I., I. Álvarez-Twose, M. Jara-Acevedo, i in. 2019. „Frequency and Prognostic Impact of KIT and Other Genetic Variants in Indolent Systemic Mastocytosis”. *Blood* 134 (5): 456–68. <https://doi.org/10.1182/blood.2018886507>.

NCCN. 2026. „Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Systemic Mastocytosis”, 1.2026, .

NHS. 2022. „Overview. Mastocytosis”. (data dostępu: 24.02.2026). <https://www.nhs.uk/conditions/mastocytosis/>.

NICE. 2025. „National Institute for Health and Care Excellence”. (data dostępu: 24.02.2026). <https://www.nice.org.uk/>.

[Redacted text block]

Orphanet. 2019. „Indolent systemic mastocytosis”. (data dostępu: 24.02.2026). <https://www.orpha.net/en/disease/detail/98848>.

Padilla B., A.L. Shields, F. Taylor, i in. 2021. „Psychometric Evaluation of the Indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form (ISM-SAF) in a Phase 2 Clinical Study.” *Orphanet Journal of Rare Diseases* 16 (1): 434. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02037-3>.

Pardanani A. 2021. „Systemic Mastocytosis in Adults: 2021 Update on Diagnosis, Risk Stratification and Management”. *American Journal of Hematology* 96 (4): 508–25. <https://doi.org/10.1002/ajh.26118>.

-
- PBAC. 2025. „Pharmaceutical Benefits Advisory Committee”. (data dostępu: 24.02.2026).
<https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>.
- Podyplomie, A. Ogłóza, i A. Mital. 2024. „Mastocytoza układowa – choroba o złożonej symptomatologii”. (data dostępu: 24.02.2026).
<https://podyplomie.pl/onkologia/40921%2Cmastocytoza-ukladowa-choroba-o-zlozonej-symptomatologii>.
- Pulfer S., S. Ziehfrend, J. Gebhard, i in. 2021. „Health-Related Quality of Life and Influencing Factors in Adults with Nonadvanced Mastocytosis—A Cross-Sectional Study and Qualitative Approach”. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 9 (8): 3166-3175.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.04.059>.
- Pyatilova P., C. Akin, I. Alvarez-Twose, i in. 2022. „Refined Treatment Response Criteria for Indolent Systemic Mastocytosis Proposed by the ECNM-AIM Consortium”. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 10 (8): 2015–24. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.05.037>.
- Rare Disease Advisor. 2022. „Systemic Mastocytosis Etiology”. Rare Disease Advisor. (data dostępu: 24.02.2026). <https://www.rarediseaseadvisor.com/disease-info-pages/systemic-mastocytosis-etiology/>.
- RSK. 2026. „Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych”. (data dostępu: 24.02.2026).
<https://rsk3.ezdrowie.gov.pl/resource/structure/icd10/00CD10/012/url%3DaHR0cHM6Ly9yc2szLmV6ZHJvd2llLmdvdi5wbC9yZXNvdXJjZS9zdHJ1Y3R1cmUvaWNkMTAvMDBDREw>.
- Sejm RP. 2011. „Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696”.
- Shields A.L., F. Taylor, R.E. Lamoureux, i in. 2023. „Psychometric evaluation of the Indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form (ISM-SAF©) and determination of a threshold score for moderate symptoms”. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 18 (marzec): 69. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02661-1>.
-

-
- Siebenhaar F., B. Sander, L.H.T. Ho, i in. 2018. „Development and Validation of the Mastocytosis Activity Score”. *Allergy* 73 (7): 1489–96. <https://doi.org/10.1111/all.13425>.
- SMC. 2025. „Scottish Medicines Consortium”. (data dostępu: 24.02.2026). <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.
- Sullivan E., S. Berman, M. Roche, i in. 2022. „Disease Symptomology, Quality of Life (QoL), and Employment Status Among Patients with Systemic Mastocytosis (SM)”. W .
- Sullivan E., J. Cohen, C. Norregaard, i in. 2021. „Healthcare Resource Utilization and Costs of Medicare Fee for Service Beneficiaries Newly Diagnosed with Moderate to Severe Non-Advanced Systemic Mastocytosis”. *Blood* 138 (Supplement 1): 4049–4049. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-150686>.
- Szudy-Szczyrek A. 2025. „Kampania edukacyjna - Choroby rzadkie. Przełom w terapii mastocytozy, ale niedostępny w Polsce”. *Hematoonkologia*. (data dostępu: 24.02.2026). <https://hematoonkologia.pl/informacje-dla-chorych/aktualnosci/id/7749-przelom-w-terapii-mastocytozy-ale-niedostepny-w-polsce>.
- Taylor F., C. Akin, R.E. Lamoureux, i in. 2021. „Development of Symptom-Focused Outcome Measures for Advanced and Indolent Systemic Mastocytosis: The AdvSM-SAF and ISM-SAF®”. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 16 (1): 414. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02035-5>.
- Theoharides T.C., P. Valent, i C. Akin. 2015. „Mast Cells, Mastocytosis, and Related Disorders”. Zredagowane przez Julie R. Ingelfinger. *New England Journal of Medicine* 373 (2): 163–72. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1409760>.
- Tse K.Y., W. Chen, E.J. Puttock, i in. 2024. „MASTering Systemic Mastocytosis: Lessons Learned from a Large Patient Cohort”. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. Global* 3 (4): 100316. <https://doi.org/10.1016/j.jacig.2024.100316>.
- Valent P., C. Akin, K. Hartmann, i in. 2021. „Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal”. *HemaSphere* 5 (11): e646. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000646>.
-

-
- Valent P., C. Akin, i D.D. Metcalfe. 2017. „Mastocytosis: 2016 Updated WHO Classification and Novel Emerging Treatment Concepts”. *Blood* 129 (11): 1420–27. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-731893>.
- Valent P., J.N.G. Oude Elberink, A. Gorska, i in. 2019. „The Data Registry of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM): Set Up, Projects, and Perspectives”. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 7 (1): 81–87. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.09.024>.
- Van Anrooij B., J.C. Kluin-Nelemans, M. Safy, i in. 2016. „Patient-Reported Disease-Specific Quality-of-Life and Symptom Severity in Systemic Mastocytosis”. *Allergy* 71 (11): 1585–93. <https://doi.org/10.1111/all.12920>.
- Van Der Weide H.Y., D.J. Van Westerloo, i W.M. Van Den Bergh. 2015. „Critical Care Management of Systemic Mastocytosis: When Every Wasp Is a Killer Bee”. *Critical Care* 19 (1): 238. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0956-z>.
- Van Wilder L., B. Devleeschauwer, E. Clays, i in. 2022. „Polypharmacy and Health-Related Quality of Life/Psychological Distress Among Patients With Chronic Disease”. *Preventing Chronic Disease* 19 (sierpień): 220062. <https://doi.org/10.5888/pcd19.220062>.
- Varghese D., C. Ishida, P. Patel, i in. 2025. „Polypharmacy.” W *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Velloso E.D.R.P., G.A. Padulla, A.M.M. de Cerqueira, i in. 2022. „Diagnosis and Treatment of Systemic Mastocytosis in Brazil: Recommendations of a Multidisciplinary Expert Panel.” *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* 44 (4): 582–94. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.04.006>.
- Vermeiren M.R., L.W. Kranenburg, P.L.A. Van Daele, i in. 2020. „Psychological Functioning and Quality of Life in Patients with Mastocytosis”. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 124 (4): 373-378.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.12.020>.
- NFZ. 2024. Zarządzenie Nr 132/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2024 r. (data dostępu: 03.03.2026 r.). https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43457/Zarzadzenie-132_2024_DSOZ
-

Zeiger R.S., K.Y. Tse, Q. Li, i in. 2025. „Patient-Reported Burden of Indolent Systemic Mastocytosis in a Managed Care Organization”. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 13 (1): 202-212.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.10.021>.
