



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku

Ayvakyt (awaprytynib)

we wskazaniu:

leczenie chorych na indolentną mastocytozę układową
w ramach programu lekowego B.115

„Leczenie chorych na mastocytozy układowe
(ICD-10: C96.2, C94.3, D47.0)”

Analiza weryfikacyjna

DOWM.4131.1.2026

Data ukończenia: 15.04.2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Swixx Biopharma sp. z o.o.).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Swixx Biopharma sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: nie dotyczy

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

¹ podstawa prawna zakreśleń danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)

² podstawa prawna zakreśleń w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AdvSM	zaawansowana mastocytoza układowa (ang. <i>advanced systemic mastocytosis</i>)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AKL	analiza kliniczna
AVA	awaprytynib (ang. <i>avapritinib</i>)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
b.d	brak danych
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. <i>business impact analysis</i>)
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (<i>best supportive care</i>)
CCA	analiza kosztów i konsekwencji (<i>cost-consequence analysis</i>)
CDA-AMC	Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CM	mastocytoza skórna (ang. <i>cutaneous mastocytosis</i>);
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility analysis</i>)
CZN	cena zbytu netto
ECNM	Europejski Rejestr Chorych na Mastocytozę (ang. <i>European Competence Network on Mastocytosis</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EQ-VAS	wizualno-analogowa skala jakości życia (ang. <i>EuroQol-visual analogue scale</i>)
EQ-5D-5L	Europejska jakość życia – pięciowymiarowa skala pięciostopniowa (ang. <i>European Quality of Life Five Dimension Five Level Scale</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i>)
IFN-α	interferon alfa (ang. <i>interferon alpha</i>)
IHE	instytut ekonomiki zdrowia, ang. Institute of Health Economics
IPP	inhibitor pompy protonowej
IS	istotność statystyczna
ISM	indolentna mastocytoza układowa (ang. <i>indolent systemic mastocytosis</i>)
ISM-SAF	kwestionariusz oceny objawów indolentnej mastocytozy układowej (ang. <i>indolent systemic mastocytosis symptom assessment form</i>)
ITT	populacja z zamiarem leczenia (ang. <i>intention-to-treat</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LTRA	antagonista receptorów leukotrienowych (ang. <i>leukotriene receptor antagonists</i>)
MCAS	zespół aktywacji komórek tucznych (ang. <i>mast cell activation syndrome</i>)
MCMRS	zespół uwalniania mediatorów komórek tucznych (ang. <i>mast cell mediator release syndrome</i>)
MCS	mięsak mastocytny (ang. <i>mast cell sarcoma</i>)
MC-QoL	kwestionariusz jakości życia dla chorych na mastocytozę (ang. <i>Mastocytosis Quality of Life Questionnaire</i>)
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MRR	współczynnik śmiertelności (ang. <i>mortality rate ratio</i>)

MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba obserwacji lub zdarzeń
N	całkowita liczba chorych
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PGIC	skala ogólnego wrażenia zmiany u chorego (ang. <i>patient global impression of change</i>)
PGIS	skala ogólnego wrażenia ciężkości u chorego (ang. <i>patient global impression of severity</i>)
PLC	Placebo
PO	poziom odpłatności
PP	populacja zgodna z protokołem badania (ang. <i>per-protocol</i>)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
PUVA	psoralen i promieniowanie ultrafioletowe A (ang. <i>psoralen plus ultraviolet A</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RANKL	ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika NF-κB, ang. receptor activator of nuclear factor NF-κB ligand
RD	różnica ryzyka, ang. risk difference
RoB	ryzyko błędu systematycznego (ang. <i>Risk of Bias</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RANKL	ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika NF-κB (ang. <i>receptor activator of nuclear factor NF-κB ligand</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>severe adverse event</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SF-12	12-domenowa skrócona ankieta dotycząca zdrowia (ang. <i>The 12-item Short Form Survey</i>)
SM	mastocytoza układowa (ang. <i>systemic mastocytosis</i>)
TRAE	działania niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i>)
TSS	całkowity wynik dot. objawów (ang. <i>total symptom score</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UVA	promieniowanie ultrafioletowe (ang. <i>ultraviolet</i>)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
QD	raz dziennie (łac. <i>quaque die</i>)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	14
3.1. Technologia wnioskowana	14
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	19
4. Ocena analizy klinicznej	19
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	20
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.1.2. Ocena badań	23
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	25
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	25
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	25
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	35
5. Ocena analizy ekonomicznej	39
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	39
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	39
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	40
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	43
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	43
5.2.2. Wyniki analizy progowej	44
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	44
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	45
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	46
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	49
6. Ocena analizy wpływu na budżet	50
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	50
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	50
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	50
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	50
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	50
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	51
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	53
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	54

7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	55
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	56
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	59
10.	Źródła.....	60

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 08.01.2026
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1930.2025.30.PRU

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy: Ayvakyt, avapritinibum, tabl. powł., 25 mg, 30 szt., GTIN: 08720165565214
- Wnioskowane wskazanie: leczenie chorych na indolentną mastocytozę układową (ICD-10: D47.0) w ramach programu lekowego B.115 „Leczenie chorych na mastocytozy układowe (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.0)”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Grupa limitowa:

- 1314.0, Awaprytynib

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustav Mahlerplein 2

1082 MA Amsterdam

Holandia

Wnioskodawca

Swixx Biopharma sp. z o.o.

ul. Cybernetyki 10

02-677 Warszawa

Polska

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Ayvakyt, (avapritinibum dalej AVA), we wskazaniu leczenie chorych na indolentną mastocytotę układową (ICD-10: D47.0) w ramach programu lekowego B.115. „Leczenie chorych na mastocytoty układowe (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.0)”.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku: Ayvakyt (dalej AVA) zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych. Zaproponowano mechanizm dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*), polegający na

Zgodnie z Obwieszczeniem 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., lek AVA jest aktualnie finansowany w ramach grupy limitowej 1314.0, Awaprytynib. Dostępne są cztery prezentacje leku, a lek AVA, tabl. powł., 25 mg, 08720165565214 stanowi podstawę limitu.

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego AVA

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	tabl. powł., 25 mg, 30 szt.						
Z RSS							

Skróty: CZN, cena zbytu netto; CHB, cena hurtowa brutto; UCZ, urzędowa cena zbytu; PO, poziom odpłatności; WDŚ, wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF, wysokość limitu finansowania.

Źródło: APD Wnioskodawcy.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 16.02.2026 r., znak DOWM.4131.1.2026.2.KGr. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 09.03.2026 r.

Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: D47.0 Guzy histiocyty i komórek tłuszcznych o niepewnym lub nieznanym charakterze

Mastocytota jest rzadkim nowotworem mieloproliferacyjnym, w przebiegu, którego dochodzi do klonalnego rozrostu nieprawidłowych komórek tłuszcznych (mastocytów) oraz ich gromadzenia się w obrębie jednego lub kilku narządów. Istotną rolę w patogenezie mastocytoty odgrywają mutacje protoonkogenu KIT, prowadzące do niezależnej od czynnika wzrostu pnia (SCF, ang. *stem cell factor*) aktywacji receptora KIT, co skutkuje niekontrolowanym rozrostem mastocytów o nieprawidłowym immunofenotypie, wykazujących ekspresję CD2 i/lub C25. Najczęściej występującą mutacją jest mutacja punktowa D816V genu KIT (Raport OT.423.1.24.2024).

Mastocytoty dzieli się na trzy główne podtypy, w tym:

1. mastocytotę skórną (CM, ang. *cutaneous mastocytosis*);
2. mastocytotę układową;
3. mięsaka mastocytarnego (MCS, ang. *mast cell sarcoma*).

Mastocytoty układowe obejmują zaawansowane oraz niezaawansowane mastocytoty układowe.

Indolentna mastocytota układowa (ISM, ang. *indolent systemic mastocytosis*) należy do niezaawansowanych mastocytot i jest definiowana jako nieprawidłowe gromadzenie komórek tłuszcznych w różnych tkankach, w tym w skórze, szpiku kostnym, wątrobie, śledzionie czy jelitach, co wiąże się z łagodnym przebiegiem choroby.

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 i zaburzenia neurologiczne.

W większości przypadków ISM postępowanie ma charakter profilaktyczny lub objawowy. W przypadku wystąpienia objawów sugerujących MCMRS (zespół uwalniania mediatorów komórek tłuszcznych, ang. *mast cell*

mediator release syndrome) należy jak najszybciej zastosować leki antyhistaminowe (antagoniści receptora H1 i H2), kromoglikan dwusodowy i/lub epinefrynę (PTOK 2025).

Chorzy na ISM wykazują spodziewaną długość życia podobną do populacji ogólnej, przy czym mediana przeżycia wynosi ok. 301 miesięcy (APD Wnioskodawcy). Częstość występowania mastocytozy szacuje się na 5–10 przypadków na 1 mln osób ogólnej populacji rocznie (Brockow 2014). Wyniki opublikowane na podstawie danych ponad 3000 chorych zgłoszonych do Europejskiego Rejestru Chorych na Mastocytozę (ECNM, ang. *European Competence Network on Mastocytosis*) w latach 2012–2018 wskazują, że przypadki ISM stanowią 60–70% wszystkich SM (Helbig 2020).

Dokładne dane dotyczące zapadalności i chorobowości związanej z ISM w Polsce są obecnie niedostępne. 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 (APD Wnioskodawcy).

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, terapia pacjentów z ISM obejmuje przede wszystkim leczenie objawowe (podobnie jak inne postaci SM). Terapia powinna być zindywidualizowana pod potrzeby pacjenta oraz ukierunkowana na leczenie aktualnie występujących objawów. Najczęściej stosowanym leczeniem są blokery receptora histaminowego typu 1 i typu 2. Dodatkowo, w terapii pacjentów z ISM stosuje się, w zależności od występujących objawów:

- objawy aktywacji komórek tucznych – m.in. leczenie przeciwmiediatorowe, omalizumab, kromoglikan sodowy, epinefryna;
- objawy skórne – m. in. kromoglikan sodu, aspiryna, glikokortykosteroidy;
- objawy wstrząsu anafilaktycznego – m. in. epinefryna, immunoterapia jadem, omalizumab, glikokortykosteroidy;
- objawy ze strony układu pokarmowego – m. in. antagonistę receptora H2 w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorem pompy protonowej, kromoglikan sodowy, antagonistę receptora leukotrienowego lub ketotifen.

Dodatkowo, w przypadku rozwinięcia się ciężkiej postaci ISM lub nasilenia objawów choroby wytyczne zalecają leczenie cytoredukcyjne za pomocą awaprytynibu, kładrybiny, peginterferonu alfa-2a, interferonu alfa oraz midostauryny (APD Wnioskodawcy).

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla AVA wskazał terapię objawową rozumianą jako: blokery receptora histaminowego H1, blokery receptora histaminowego H2, inhibitory pompy protonowej, glikokortykosteroidy oraz epinefryna.

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

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu prośbę o przygotowanie opinii wysłano do sześciu ekspertów klinicznych. Do momentu zakończenia prac nie otrzymano ani jednej odpowiedzi.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Skuteczność AVA została oceniona na podstawie wyników badania PIONEER będącego randomizowanym, klinicznym, kontrolowanym placebo z udziałem dorosłych pacjentów z ISM z objawami umiarkowanymi lub ciężkimi, niedostatecznie kontrolowanymi za pomocą najlepszego leczenia wspomagającego. W ramach analizy przedstawiono wyniki dla randomizowanej 2. części badania porównującej skuteczność i bezpieczeństwo AVA w dawce 25 mg raz dziennie w skojarzeniu z BSC (AVA + BSC) względem PLC w skojarzeniu z BSC (PLC + BSC) oraz dla części 3. badania, będącej długoterminowym przedłużeniem badania, w którym wszyscy chorzy przyjmowali AVA + BSC. Zgodnie z protokołem badania PIONEER w ramach 3. części badania możliwe było zwiększenie dawki AVA do 50 mg dziennie. W ramach analizy nie uwzględniono danych z publikacji dotyczących wyłącznie części 1. badania PIONEER obejmującego eskalację dawki AVA, z uwagi na zbyt małą liczbą chorych przyjmujących AVA w dawce 25 mg QD, tj. zalecanej w ChPL dawce dla dorosłych. W części 2. badania wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie. Dodatkowo przedstawiono wyniki obejmujące przedłużenie badania PIONEER z części 3., dla okresów obserwacji wynoszących 48, 96 oraz 144 tygodni. Uzupełniając przedstawiono wyniki otrzymane od Wnioskodawcy. Zbieranie danych z otwartej fazy badania nie zostało jeszcze zakończone. Zakończenie badania planowane jest na 2027 r.

Wyniki badania PIONEER przedstawiono na podstawie 2 publikacji pełnotekstowych (Gotlib 2023b i Siebenhaar 2026) oraz 13 publikacji będących materiałami konferencyjnymi (Gotlib 2023a; Akin 2023; 2024; Castells 2023; 2024; 2025; 2026; Giannetti 2024; 2026; Maurer 2023; Sabato 2024, Oude-Elberink 2025; Siebenhaar 2025). Dodatkowo w celach poglądowych Wnioskodawca przedstawił łączne wyniki dot. części punktów końcowych odnoszących się do skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa terapii obejmujących wszystkich chorych przyjmujących AVA + BSC w ramach części 1., 2., oraz 3. badania PIONEER

Dodatkowo do analizy włączono badanie rzeczywistej praktyki klinicznej – badanie AVATAR. Wyniki badania opublikowano wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego Pyatilova 2025. Pierwsze wyniki z badania AVATAR zaprezentowano dla 24 tygodni okresu obserwacji

Wyniki analizy skuteczności – z części 2. oraz 3. badania PIONEER

W części drugiej badania odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej interwencji w porównaniu z grupą kontrolną w zakresie zmiany wyniku TSS wg kwestionariusza ISM-SAF ogółem względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie. W ramieniu AVA+BSC odnotowano istotne zmniejszenie średniego TSS wg kwestionariusza ISM-SAF o ok. 16 pkt w porównaniu do ok. 9 punktów w ramieniu PLC+BSC ($p = 0,003$). W trzeciej części badania wśród pacjentów z grupy crossover, którzy ukończyli dodatkowe 24 tygodnie leczenia w części trzeciej badania, średnia zmiana TSS po 48 tygodniach wyniosła 21,4 (95% CI: -28,0; -14,9).

Od początku badania do 24. tygodnia istotnie większa liczba chorych stosujących AVA + BSC w porównaniu do chorych w grupie PLC + BSC osiągnęła redukcję:

- stężenia tryptazy w surowicy na poziomie $\geq 50\%$ [OR=10,31 (5,69; 18,65) $p < 0,001$];
- częstości alleliczna wariantu KIT D816V VAF $\geq 50\%$ we krwi obwodowej [OR=31,05 (10,51; 91,79) $p < 0,001$];
- wyniku TSS o $\geq 30\%$ i $\geq 50\%$ (odpowiednio [OR=1,98 (1,08; 3,63) $p = 0,009$]; [OR=3,02 (1,27; 7,20) $p = 0,005$]); Istotna klinicznie redukcja wyniku TSS (tj. zmniejszenie wyniku o $\geq 30\%$) zaobserwowana została u ok. 45% chorych stosujących AVA + BSC oraz u ok. 30% chorych w grupie PLC + BSC;
- nacieku komórek tucznych w szpiku kostnym o $\geq 50\%$ [OR= 3,79 (1,83;7,84) $p < 0,001$];
- całkowitą agregatów komórek tucznych szpiku kostnego [OR=4,17 (1,61; 10,83)].

Analizowano także odsetek komórek tucznych CD30+ w zmianach skórnych po 24 tyg. obserwacji w badaniu PIONEER, który uległ istotnej redukcji przy zastosowaniu AVA + BSC w porównaniu do PLC + BSC [MD=-13,53 $p=0,0015$]. U 86% chorych stosujących AVA + BSC raportowano rozjaśnienie zmian skórnych po 24 tygodniach obserwacji. Nie zaobserwowano tego efektu u chorych przyjmujących PLC + BSC. Od początku badania do 24. tygodnia średnia powierzchnia zmian skórnych zmniejszyła się w grupie AVA+BSC o ok. 37%, natomiast w grupie PLC+BSC spadek ten wyniósł zaledwie ok. 2%.

W fazie otwartej badania do 48. tygodnia, odnotowano odpowiednio u 37% i 59% chorych co najmniej 50% oraz co najmniej 30% redukcję TSS w ciągu około czterech miesięcy.

Stosowanie BSC

W okresie od rozpoczęcia badania do 24. tygodnia odnotowano większy odsetek pacjentów, u których możliwe było ograniczenie lub całkowite przerwanie stosowania BSC w ramieniu AVA + BSC w porównaniu z ramieniem PLC + BSC, wynoszący odpowiednio ok. 24% vs. ok. 13%. Zwiększenie częstości stosowania BSC odnotowano u mniejszego odsetka chorych w grupie AVA +BSC w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio ok. 8% vs ok. 11%).

Jakość życia

Wyniki skali MC-QoL wskazują na większą poprawę jakości życia u chorych leczonych AVA + BSC niż PLC + BSC. Po 24 tygodniach obserwacji istotnie wyższy odsetek chorych w ramieniu AVA + BSC uzyskał poprawę o ≥ 1 punkt oraz ≥ 3 punkty wg kwestionariusza PGIS niż w ramieniu PLC + BSC (odpowiednio 57% vs 39% $p=0,02$; 80% vs. 44% $p<0,0001$) po 24 tygodniach obserwacji.

Odnotowano poprawę wyniku dot. jakości życia wg kwestionariusza MC-QoL w perspektywie długoterminowej w ramieniu AVA + BSC do 48. tyg. badania. Wynik w grupie PLC + BSC wskazywał na gorszą jakość życia po 24 tygodniach, jednak rozpoczęcie terapii AVA skutkowało osiągnięciem podobnego wyniku po 24. tygodniach w ramach części 3. badania.

Wyniki skuteczności w populacji chorych przyjmujących AVA 25 mg QD + BSC w części 1., 2. i 3. badania PIONEER



.W abstraktach konferencyjnych Castells 2026 i Siebenhaar 2025 podano dodatkowe wyniki dla oceny parametrów kostnych. Wyniki analizy wskazują na zwiększenie odsetkowej gęstości mineralnej kręgów lędźwiowych oraz szyjki kości udowej względem wartości początkowych po 48, 96 i 144 tygodniach terapii AVA+BSC. Wyniki markeru N-końcowego propeptydu prokolagenu typu I (PINP) wskazują, że podczas leczenia AVA (po 6 mies.) istotnie zwiększyła się aktywność osteoblastów (budowa kości) względem wartości początkowej.

Odnotowano poprawę wyniku dotyczącego jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-12 w 144 tygodniowym okresie obserwacji. Wynik domeny zdrowia fizycznego poprawił się o około 21%, natomiast domeny zdrowia psychicznego – o około 12% względem wartości początkowych.

Leczenie AVA+ BSC wykazało statystycznie istotną poprawę w zakresie wszystkich pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności w porównaniu z PLC+BSC

Ocena skuteczności AVA – badanie RWE

Leczenie AVA poprawiło jakość życia (QoL) pacjentów z ISM. Mediana wyniku w skali MC-QoL obniżyła się z 61 punktów na początku badania do 33 punktów w 4. tygodniu i 17 punktów w 24. tygodniu. Istotną statystycznie korzyść ze stosowania AVA + BSC stwierdzono po 4 tygodniach leczenia ($p < 0,001$). Mediana wyniku MCT istotnie wzrosła z 7 do 15 pkt w 4. tygodniu ($p < 0,001$). Po 24. tygodniach leczenia mediana wyniku MCT utrzymała się na stałym poziomie tj. 16 pkt, co wskazuje na osiągnięcie kontroli choroby (MCT ≥ 13). Mediana stężenia tryptazy w surowicy uległa znamiennej statystycznie redukcji względem wartości początkowej i wyniosła 6 mg/ml w 24. tygodniu leczenia ($p<0,001$). W badaniu AVATAR odnotowano poprawę zmian skórnych.

Ocena syntezy wyników

Odnaleziono jedno badanie bezpośrednio porównujące analizowaną technologię medyczną z komparatorem. AKL opiera na jednym badaniu PIONNER. Ponadto odnaleziono tylko 1 badanie RWE, opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii AVA przedstawiono w oparciu o jedną publikację pełnotekstową (Gotlib 2023b) oraz jedną publikację będącą abstraktem konferencyjnym (Sabato 2024).

W części 2. badania wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie. Z kolei wśród wszystkich chorych przyjmujących AVA w części 1, 2 oraz 3 badania mediana okresu obserwacji była równa 25,2 miesięcy

Zbieranie danych z otwartej fazy badania nie zostało jeszcze zakończone. Zakończenie badania planowane jest na 2027 r.

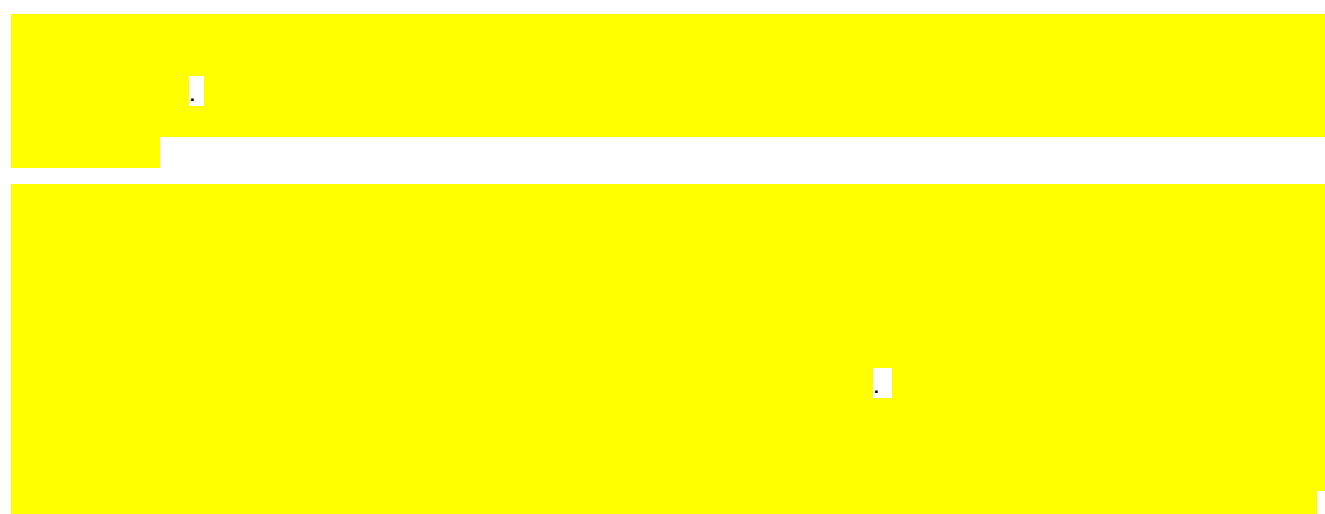
Wyniki analizy bezpieczeństwa – część 2. badania PIONEER

Działania niepożądane związane z leczeniem ogółem zgłoszono u ok. połowy pacjentów biorących udział w badaniu PIONNER ok. 55% w ramieniu AVA + BSC vs ok. 45% w ramieniu PLC+BSC. Nie odnotowano istotnej różnicy między ramionami badania. Większość TRAE charakteryzowała się nasileniem 1. i 2. stopnia i nie prowadziła do przerwania leczenia. Najczęściej występującymi TRAE w ramieniu AVA + BSC był ból głowy, obrzęk obwodowy, mdłości oraz obrzęk okołoczołowy. Istotnie częściej w grupie AVA + BSC w porównaniu do PLC + BSC występował obrzęk obwodowy (6,4% vs 1,4%).

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania obejmujące zmiany poznawcze amnezja, upośledzenie pamięci, zmiana stanu psychicznego, upośledzenie umysłowe i wahania nastroju wystąpiły u 3% leczonych AVA+ BSC i 4% otrzymującymi PLC+BSC. W żadnej z grup nie wystąpiły krwawienia wewnątrzczaszkowe.

W badaniu PIONEER zdarzenia niepożądane ogółem zgłaszało ok. 91-93% chorych. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie częstości występowania AE ogółem, AE o nasileniu 1. i 2. stopnia oraz ≥ 3 stopnia między ramionami badania. Częstość występowania obrzęku twarzy oraz zwiększonego stężenia fosfatazy alkalicznej we krwi była istotnie większa w ramieniu AVA + BSC w porównaniu do ramienia PLC + BSC. jednak odsetek chorych zgłaszających każde z tych AE nie przekroczył 10%.

Wyniki analizy bezpieczeństwa – część 1., 2. i 3. badania PIONEER



Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona techniką użyteczności kosztów dla porównania terapii AVA z najlepszym leczeniem wspomagającym BSC (które obejmuje m.in. blokery receptora H1 i H2, inhibitory pompy protonowej oraz kortykosteroidy) W ramach CUA przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Oszacowania przeprowadzono z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Wyniki analizy użyteczności kosztów

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie AVA w miejscu BSC jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania ocenianej interwencji z komparatorem z perspektywy płatnika publicznego wyniósł ok. [redacted] PLN/QALY w wariancie z RSS i ok. 4,2 mln PLN/QALY w wariancie bez RSS. [redacted] Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 244 821 PLN/QALY.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej z perspektywy płatnika publicznego, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności, wynosi [redacted].

Wnioskodawca przedstawił badanie RCT (PIONNER) dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem, zatem w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obejmujący okres od 2026 roku. Liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego oraz danych epidemiologicznych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego AVA w wariantcie podstawowym spowoduje [] o ok. [] PLN w 1. roku refundacji i ok. [] PLN w 2. roku refundacji w wariantcie z RSS oraz o ok. 63,15 mln PLN w 1. roku refundacji i o ok. 86,16 mln PLN w 2. roku refundacji w wariantcie bez RSS.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego AVA w wariantcie podstawowym przełoży się na [] ponoszonych przez NFZ i pacjentów (perspektywa wspólna) o ok. [] PLN w 1. roku refundacji i ok. [] PLN w 2. roku refundacji w wariantcie z RSS oraz o ok. 63,07 mln PLN w 1. roku refundacji i ok. 86,05 mln PLN w 2. roku refundacji w wariantcie bez RSS.

Głównymi ograniczeniami analizy są: niepewność dotycząca liczebności populacji docelowej oraz udziały w rynku technologii wnioskowanej i BSC w poszczególnych scenariuszach analiz, które zostały określone na podstawie wyników badania ankietowego [].

Uwagi do zapisów programu lekowego

W odnalezionych najnowszych wytycznych NCCN z 2026 roku, w dokumentacji producenta do wniosku nr 212608Orig1s013 dotyczącym leku Ayvakit (avapritinib) z 2023 roku oraz w ulotce produktu leczniczego Ayvakit (avapritinib) wskazano, że terapia AVA w indolentnej mastocytozie układowej nie jest zalecana u pacjentów z liczbą płytek krwi (PLT) $< 50 \times 10^9/L$. Należy rozważyć wprowadzenie kryterium kwalifikacji do terapii liczba płytek krwi $> 50 \times 10^9/L$ w programie lekowym dla pacjentów z ISM z zastosowaniem AVA..

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje refundacyjne (HAS 2024, G-BA 2024) potwierdzające, że AVA stanowi nową opcję leczenia objawowego dla dorosłych pacjentów z ISM z objawami o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zapewniając umiarkowaną, choć ograniczoną klinicznie poprawę przy profilu bezpieczeństwa porównywalnym do placebo, przy czym G-BA uznaje dodatkową korzyść zgodnie ze statusem leku sierocego, a HAS podkreśla rzadkość choroby, jej obciążenie oraz niewielką dodatkową wartość kliniczną terapii.

Uwagi dodatkowe

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego. Decyzję uzasadniono obecnością niezaspokojonej potrzeby wśród chorych na ISM oraz korzyścią wynikającą z natychmiastowej dostępności leczenia większą niż ryzyko związane z mniejszym zakresem dostępnych danych. Ponadto produkt leczniczy AVA jest klasyfikowany jako lek sierocy we wskazaniu ISM.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Ayvakyt, avapritinibum, tabl. powł., 25 mg, 30 szt., kod GTIN: 08720165565214
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej, kod ATC: L01EX18
Droga podania	Doustna
Dawkowanie	<u>Indolentna mastocytoza układowa</u> W leczeniu ISM zalecana dawka awaprytynibu (AVA) 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 pacjentów 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.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	AVA to inhibitor kinazy typu 1, który w warunkach in vitro wykazywał aktywność biochemiczną wobec produktów mutacji PDGFRA D842V oraz KIT 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 KIT, eksonach 11/17 genu KIT i w eksonie 17 genu KIT niż wobec enzymu kodowanego przez gen KIT typu dzikiego. W testach komórkowych AVA hamował autofosforylację produktów mutacji D816V dla genu KIT oraz D842V dla genu PDGFRA przy wartościach IC50 wynoszących odpowiednio 4 nM i 30 nM. W testach komórkowych AVA hamował proliferację w liniach komórkowych produktów mutacji genu KIT, w tym w linii komórkowej mastocytozy mysiej i linii komórkowej ludzkiej białaczki mastocytowej. AVA wykazywał również działanie hamujące wzrost w modelu ksenograftowym mysiej mastocytozy z mutacją w eksonie 17 genu KIT.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Leczenie chorych na indolentną mastocytozę układową z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niedostatecznie kontrolowanymi leczeniem objawowym, w ramach programu lekowego B.115. „Leczenie chorych na mastocytozę układową (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.0)”. W ramach części II. programu lekowego dorosłym chorym na indolentną mastocytozę układową z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niedostatecznie kontrolowanymi leczeniem objawowym udostępnia się terapię AVA, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami. Kryteria kwalifikacji 1) rozpoznana indolentna mastocytoza układowa (ISM, ang. <i>indolent systemic mastocytosis</i>) – zgodnie z aktualnymi kryteriami WHO (ang. World Health Organization); 2) wiek 18 lat i powyżej; 3) stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 4) obecność nie więcej niż jednego z poniższych objawów wynikających z nacieku komórkami tuczными: a) duże obciążenie komórkami tuczными: – ≥30% mastocytów w trepanobiopsji szpiku lub – stężenie tryptazy w surowicy >200 ng/ml lub – mutacja D816V genu KIT z częstością allelu wariantowego ≥10% w szpiku kostnym lub leukocytach krwi obwodowej; b) cechy dyskretniej mieloproliferacji lub mielodysplazji niespełniające kryteriów współistniejącego nowotworu układu mieloidalnego lub chłonnego (ang. associated hematological neoplasm – AHN), c) hepatomegalia w badaniu fizykalnym lub obrazowym bez wodobrzusza lub innych objawów uszkodzenia narządów lub splenomegalia w badaniu fizykalnym lub obrazowym bez hipersplenizmu lub limfadenopatii w badaniu fizykalnym lub obrazowym (>20 mm); 5) brak tzw. objawów C; 6) objawy ISM niekontrolowane na leczeniu objawowym z wynikiem w skali TSS ≥28; 7) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego; 10) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 11) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;

	12) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni awaprytynibem w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	AYVAKYT 25 mg tabletki powlekane - EU/1/20/1473/004 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 września 2020 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 lipca 2025 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy AVA 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.
Status leku sierociego	Tak od 26.10.2018 r. (zaawansowana mastocytoza układowa (AdvSM)) od 17.07.2017 r. (GIST) od 11.12.2023 r. (ISM)
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i> , PSURs). Plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i> , RMP). Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego ³ .

Źródło: ChPL Ayvakyt, projekt programu lekowego B.115, EMA 2023; EMA EPAR 2023

Produkt leczniczy AVA był przedmiotem prac Agencji w 2024 roku (62/2024 ZLC). Lek oceniany w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowane postacie mastocytozy układowej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)” i uzyskał negatywną rekomendację Rady Przejrzystości (SRP 79/2024) oraz negatywną rekomendację Prezesa Agencji (Rekomendacja 82/2024).

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 10.03.2026 r. przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia ISM u dorosłych pacjentów we wnioskowanym wskazaniu:

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

Korzystano również z wyszukiwarki Google. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w latach 2020 – 2026 r.

Odnaleziono 7 dokumentów wytycznych dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z SM (w tym ISM): zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2025 roku, stanowisko polskich ekspertów – Hus z 2020 roku, rekomendacje z serii Yardstick Amerykańskiego Kolegium Alergologii, Astmy i Immunologii (ACAAI) z 2025 roku, zalecenia National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2026 r., wytyczne międzynarodowe opracowane przez Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) wraz z partnerami austriackimi i szwajcarskimi z 2024 roku, rekomendacje brazylijskie – Velloso z 2022 roku oraz zalecenia francuskie – Livideanu z 2025 roku opracowane na podstawie wytycznych krajowych z 2022 roku.

Wszystkie analizowane dokumenty jednoznacznie wskazują, że w ISM leczenie ma przede wszystkim charakter objawowy. Podstawę terapii stanowią antagoniści receptorów histaminowych H₁ i H₂, rekomendowani jako leczenie pierwszej linii niezależnie od kraju. W zależności od profilu objawów rozszerzenie terapii obejmuje

³ Zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem: w celu dalszego potwierdzenia bezpieczeństwa stosowania i skuteczności awaprytynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjną albo przerzutową postacią GIST z mutacją D842V w genie PDGFRA podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć wyniki badania obserwacyjnego oceniającego bezpieczeństwo stosowania i skuteczność u pacjentów z nieresekcyjną albo przerzutową postacią GIST z mutacją D842V w genie PDGFRA. Termin: I kwartał 2027 r.

kromoglikan sodowy, antagonistów receptorów leukotrienowych, ketotifen, aspirynę, inhibitory pompy protonowej w objawach żołądkowo-jelitowych oraz glikokortykosteroidy i omalizumab w wybranych sytuacjach klinicznych.

W zakresie postępowania w anafilaksji rekomendowane jest zastosowanie epinefryny jako leczenia ratującego życie, uzupełnionego o antagonistów receptorów H_1 i H_2 oraz leczenie wspomagające. Omalizumab jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w ciężkich, nawracających epizodach anafilaksji lub w przypadkach opornych na standardową terapię przeciwhistaminową.

Wszystkie analizowane wytyczne rekomendują monitorowanie gęstości mineralnej kości oraz suplementację witaminy D i wapnia w przypadku niedoborów. Bisfosfoniary są zgodnie wskazywane jako leczenie pierwszej linii osteopenii i osteoporozy, natomiast inhibitor RANKL (np. denosumab) rozważany jest jako opcja drugiej linii przy braku odpowiedzi.

Leczenie cytoredukcyjne oraz terapie celowane są rekomendowane przede wszystkim dla postaci zaawansowanych SM lub przypadków indolentnych z ciężkim, opornym na leczenie objawowe przebiegiem choroby. Wytyczne wskazują na zastosowanie kladrybiny, interferonu alfa, midostauryny oraz w wybranych sytuacjach przeszczepienia allogenicznego komórek macierzystych. Część wytycznych, w szczególności NCCN, ACAAi oraz DGHO, dopuszcza zastosowanie inhibitorów kinazy KIT nowej generacji (w tym AVA) również w wybranych przypadkach ISM z utrzymującymi się objawami, przy określonych kryteriach bezpieczeństwa.

Istotną informację stanowi fakt, że AVA nie jest zalecany w leczeniu pacjentów z liczbą płytek krwi wynoszącą $< 50 \times 10^9/L$ (NCCN 2026).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2025 (Polska)	<u>ISM:</u> - W większości przypadków postępowanie ma charakter profilaktyczny lub objawowy. - W przypadku wystąpienia objawów sugerujących MCMRS (zespół uwalniania mediatorów komórek tucznych, ang. <i>mast cell mediator release syndrome</i>) należy jak najszybciej zastosować leki antyhistaminowe (antagoniści receptora H_1 i H_2), kromoglikan dwusodowy i/lub epinefrynę (IIB). <u>Mastocytoza:</u> - Leczenie zdefiniowanych postaci SM w większości przypadków ma charakter objawowy, nakierowany na łagodzenie objawów cytokinowych związanych z MCMRS. - Równie ważne jest stosowanie terapii substytucyjnej preparatami krwipochodnymi, jak też leczenie cytoredukcyjne w przypadkach zaawansowanych, opornych na leczenie czy o progresywnym przebiegu.
Hus 2020 (Polska, stanowisko ekspertów)	<u>Postępowanie w przypadku objawów związanych z uwalnianiem mediatorów z komórek tucznych:</u> - Anafilaksja/hipotensja – antagoniści receptora H_1 + H_2 (podstawowa terapia), glikokortykosteroidy, specyficzna immunoterapia (w przypadku znanej alergii na jady owadów), omalizumab (w przypadku alergii zależnej od IgE). - Ciężka anafilaksja/MCAS (zespół aktywacji komórek tucznych, ang. <i>mast cell activation syndrome</i>) – omalizumab. - Objawy choroby wrzodowej – dostosowane dawki antagonisty receptora H_2. - Objawy opornej, nawrotowej choroby wrzodowej – inhibitor pompy protonowej + antagonist receptoru H_2. - Skurcze, wzdęcia, zaparcia, luźne stolce – antagonist receptoru H_2. - Przewlekła biegunka – dostosowane dawki antagonisty receptora H_2. - Objawy wynikające z gęstych nacieków komórek tucznych – terapia cytoredukcyjna (objaw C) do rozważenia. - Wodobrzusze i hepatopatia – terapia cytoredukcyjna (objaw C) do rozważenia. - Postępująca osteopenia – bisfosfoniary w przypadku, gdy T-score < -2. - Osteopatia z niedoborem witaminy D – suplementacja witaminy D ($\pm$ witaminy K_2). - Osteoporoza (T-score < -2) – bisfosfoniary. - Oporna osteoporoza – inhibitor RANKL (ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika NF-κB, ang. <i>receptor activator of nuclear factor NF-κB ligand</i>) i/lub IFN-α (interferon alfa, ang. <i>interferon alpha</i>). - Zmiany skórne (postaci ciężkie/oporne) – antagonist receptoru H_1, dodatkowo glikokortykosteroidy (systemowo/miejscowo) i/lub terapia UVA (promieniowanie ultrafioletowe, ang. <i>ultraviolet</i>) lub PUVA (psoralen i promieniowanie ultrafioletowe A, ang. <i>psoralen plus ultraviolet A</i>).
NCCN 2026 (Stany Zjednoczone Ameryki)	<u>Postępowanie w objawowej ISM:</u> - U pacjentów z objawami aktywacji komórek tucznych, chorobą kości lub nawracającą anafilaksją/aktywacją komórek tucznych zaleca się terapię lekami przeciwdziałającymi mediatorom (np. bisfosfoniary lub omalizumab). - Pacjentom należy zalecić noszenie przy sobie epinefryny do wstrzyknięć podskórnych (2 autostrzykawkę) w celu leczenia anafilaksji.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Preferowane jest leczenie w ramach badania klinicznego lub zastosowanie AVA (jeżeli liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/L$). AVA nie jest zalecany w leczeniu pacjentów z liczbą płytek krwi $< 50 \times 10^9/L$. • W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, nietolerancji lub braku odpowiedzi/utruty odpowiedzi – leczenie preferowane stanowi udział w badaniu klinicznym. Przydatne w określonych sytuacjach mogą być: kładrybina lub peginterferon alfa-2a $\pm$ prednizon albo midostaurin. <u>Postępowanie w przewlekłych objawach związanych z uwalnianiem mediatorów z komórek tucznych:</u> • Objawy skórne: antagoniści receptora H_1 i H_2, antagonisty receptorów leukotrienowych, aspiryna, ketotifen, miejscowy kromoglikan sodowy (w postaci kremu/maści 1-4%). • Objawy żołądkowo-jelitowe: antagoniści receptora H_2, kromoglikan sodowy, inhibitory pompy protonowej, antagonisty receptorów leukotrienowych, ketotifen. • Objawy neurologiczne: antagoniści receptora H_1 i H_2, kromoglikan sodowy, aspiryna, ketotifen. • Objawy sercowo-naczyniowe: antagoniści receptora H_1 i H_2, glikokortykosteroidy, omalizumab. • Objawy układu oddechowego: antagoniści receptora H_1 i H_2, glikokortykosteroidy, omalizumab. • Objawy ze strony nosa i oczu: antagoniści receptora H_1, glikokortykosteroidy, kromoglikan sodowy. <u>Postępowanie w ostrej anafilaksji:</u> • antagoniści receptora H_1 i H_2, • epinefryna, • leczenie wspomagające: dożylne podanie płynów, tlenoterapia, glukagon, glikokortykosteroidy, leki antyhistaminowe (np. difenhydramina) w połączeniu z glikokortykosteroidami, inhibitory bradykininy. <u>Postępowania w osteoporozie/osteopenii:</u> • suplementacja wapnia oraz witaminy D, • bisfosfoniany + leki przeciwhistaminowe, • peginterferon alfa-2a; • przeciwciało monoklonalne anty-RANKL, np. denosumab – leczenie 2. linii przy braku odpowiedzi na bisfosfoniany, • wertebroplastyka/kifoplastyka. Wszystkie rekomendacje mają kategorię 2A – na podstawie danych o niższym poziomie wiarygodności istnieje jednogłośne porozumienie panelu NCCN ($\geq 85\%$ członków panelu) co do tego, że interwencja jest odpowiednia.
ACAAI 2025 (Stany Zjednoczone Ameryki, Seria Yardstick)	<u>Postępowanie w ISM:</u> • Leczenie objawowe 1 linii: ○ Objawy dermatologiczne – antagoniści receptora H_1 i H_2, ○ Objawy żołądkowo-jelitowe – antagoniści receptora H_1 i H_2, doustny kromoglikan sodowy, ○ Objawy neuropsychiatryczne – antagoniści receptora H_1 i H_2, ○ Objawy układu mięśniowo-szkieletowego – antagoniści receptora H_1 i H_2, suplementacja witaminy D i wapnia. • Leczenie objawowe 2 linii – dodatkowe opcje terapeutyczne: ○ Objawy dermatologiczne – LTRA (antagoniści receptorów leukotrienowych, ang. <i>leukotriene receptor antagonists</i>), aspiryna, omalizumab, ○ Objawy żołądkowo-jelitowe – LTRA, omalizumab, ○ Objawy neuropsychiatryczne – aspiryna, ○ Objawy układu mięśniowo-szkieletowego – bisfosfoniany, inhibitor RANKL. • Leczenie utrzymujących się objawów pomimo standardowej terapii: ○ AVA
Livideanu 2025 (Francja, na podstawie wytycznych krajowych z 2022 roku)	<u>Postępowanie w ISM z niewielkimi objawami aktywacji komórek tucznych:</u> • Leczenie objawowe – ukierunkowane na łagodzenie dolegliwości związanych z aktywacją komórek tucznych. • Brak wskazań do leczenia cytoredukcyjnego. • Brak fototerapii, ze względu na zwiększone ryzyko czerniaka u pacjentów z mastocytozą. • Laseroterapia naczyniowa zmian teleangiektatycznych i/lub pigmentacyjnych w obszarach dotkniętych chorobą jest zalecana tylko w określonych przypadkach. • Leczenie przeciwosteoporotyczne bisfosfonianami powinno być stosowane dożylnie, a nie doustnie, w ciężkiej osteoporozie (T-score $< -2,5$). • Suplementacja wapnia i/lub witaminy D_3 powinna być rozważona w przypadku wartości suboptymalnych. <u>Postępowanie w ISM z uciążliwymi objawami aktywacji komórek tucznych:</u> • Leczenie objawowe obejmujące: antagonistów receptora H_1 i H_2, stabilizatory błony komórek tucznych, antyleukotrieny (np. montelukast 10 mg/dobę).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- W przypadku nieskuteczności leczenia pierwszego rzutu: możliwość leczenia omalizumabem lub włączenie pacjenta do badania klinicznego: masytynib, B263. - Jeżeli udział w badaniu klinicznym jest niemożliwy lub występuje brak odpowiedzi/nietolerancja na stosowanie omalizumabu: możliwość leczenia peginterferonem alfa lub kładrybiną. - Brak fototerapii, ze względu na zwiększone ryzyko czerniaka u pacjentów z mastocytozą. - Laseroterapia naczyńowa zmian teleangiektatycznych i/lub pigmentacyjnych w obszarach dotkniętych chorobą jest zalecana tylko w określonych przypadkach. - Leczenie przeciwosteoporotyczne bisfosfonianami powinno być stosowane dożylnie, a nie doustnie, w ciężkiej osteoporozie (T-score < -2,5). - Suplementacja wapnia i/lub witaminy D₃ powinna być rozważona w przypadku wartości suboptymalnych.
DGHO / OEGHO / SGMO / SGH+SSH 2024 (Niemcy / Austria / Szwajcaria)	<u>Postępowanie w SM (w tym ISM):</u> - Leczenie podstawowe: - Antagoniści receptora H₁ i H₂ - Bisfosfoniany w przypadku nasilonej osteopenii lub osteoporozy, - Witamina D w przypadku niedoboru (ewentualnie w połączeniu z witaminą K2). - Rozszerzenie leczenia podstawowego (leczenie objawowe / indywidualizowane): - Dodatkowo do antagonistów receptora H₁: stabilizatory błony komórek tucznych, antyleukotrieny, glikokortykosteroidy, omalizumab, - Dodatkowo do antagonistów receptora H₂: inhibitory pompy protonowej (IPP), - Osteopenia oporna na bisfosfoniany: inhibitor RANKL lub przeciwciało IgG2, - W przypadku objawów opornych na leczenie: silny ból kostny, osteoporoza lub objawy ze strony przewodu pokarmowego → interferon alfa-1. - Terapia celowana i cytoredukcyjna: - Midostaurin (bez względu na status mutacji KIT), - AVA (bez względu na status mutacji KIT), - Imatynib (tylko u pacjentów z negatywnym wynikiem mutacji KIT D816), - Kładrybina jako monoterapia w celu szybkiego zmniejszenia masy guza przy wysokim obciążeniu nowotworowym, - W przypadkach szybko postępujących: polichemioterapia, schematy zawierające kładrybinę, - W przypadku kwalifikowalności: przeszczepienie allogenicznego komórek macierzystych, - Rozważenie udziału w badaniu klinicznym.
Velloso 2022 (Brazylia)	<u>Postępowanie w SM (w tym ISM):</u> - Leczenie zmian skórnych powinno koncentrować się na łagodzeniu objawów oraz unikaniu czynników wyzwalających. (GRADE 2) - Leczenie zmian skórnych powinno koncentrować się na łagodzeniu objawów oraz unikaniu czynników wyzwalających. (GRADE 2) - Leki przeciwhistaminowe mogą być stosowane profilaktycznie, zwłaszcza u pacjentów z nasilonymi objawami klinicznymi. (GRADE 2) - Monitorowanie pacjentów z indolentną lub tłącą się postacią mastocytozy układowej powinno obejmować leczenie objawowe oraz ocenę zajęcia układu kostnego (monitorowanie choroby kości). (GRADE 3) - Badanie dermatologiczne powinno być wykonywane co najmniej raz w roku. - Podstawę leczenia stanowią: emolienty, repelenty przeciw owadom, antagoniści receptorów histaminowych H₁ i H₂, filtry przeciwsłoneczne, ketotifen oraz kromoglikan sodowy.* (GRADE 4*; dla części zaleceń GRADE 2) - Adrenalina podawana domięśniowo powinna być stosowana jako leczenie doraźne w reakcjach anafilaktycznych. (GRADE 5) - Antybiotyki β-laktamowe oraz leki znieczulenia miejscowego mogą być bezpiecznie stosowane u pacjentów z SM. (GRADE 1) - Wskazania do stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) powinny być ustalane indywidualnie dla każdego pacjenta. (GRADE 1) - U pacjentów z SM i współistniejącą osteopenią/osteoporozą (T-score ≤ -2) zaleca się stosowanie bisfosfonianów oraz suplementację witaminy D i wapnia. (GRADE 4) - Leczenie cytoredukcyjne jest wskazane u pacjentów z patologicznymi złamaniami. (GRADE 5) - Imatynib stanowi opcję terapeutyczną u pacjentów z niedawno rozpoznaną agresywną SM oraz u chorych z ujemnym wynikiem badania w kierunku mutacji KIT D816V, bądź w obecności innych mutacji wrażliwych na imatynib (również w sytuacji braku dostępności badań genetycznych). (GRADE 4) - Interferon alfa powinien być rozważony u kobiet ciężarnych z zaawansowaną SM. (GRADE 4)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Leczenie cytotoredukcyjne jest wskazane u pacjentów z zaawansowaną SM oraz u chorych z postacią indolentną lub tłącą się, u których leczenie objawowe jest nieskuteczne. Kladrybina, interferon alfa (IFN-α) oraz midostauryna stanowią właściwe opcje terapeutyczne pierwszej linii w leczeniu cytotoredukcyjnym. (GRADE 5)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie wskazanych w tabeli dokumentów.
 Skróty: AVA, awaprytynib; LTRA, antagoniści receptorów leukotrienowych, ang. leukotriene receptor antagonists; ISM, indolentna mastocytoza układowa, ang. indolent systemic mastocytosis; MCAS, zespół aktywacji komórek tucznych, ang. mast cell activation syndrome; PUVA, psoralen i promieniowanie ultrafioletowe A, ang. psoralen plus ultraviolet A; RANKL, ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika NF-κB, ang. receptor activator of nuclear factor NF-κB ligand; SM, mastocytoza układowa, ang. systemic mastocytosis; UVA, promieniowanie ultrafioletowe, ang. ultraviolet.

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena Agencji
Najlepsze leczenie wspomagające (BSC), obejmujące leczenie objawowe, w tym m.in. - blokery receptora histaminowego H1 (np. cetyryzyna); - blokery receptora histaminowego H2 (np. famotydyna); - inhibitory pompy protonowej (np. omeprazol); - glikokortykosteroidy (np. prednizon). - epinefryna	TAK		Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest zgodny z aktualną praktyką kliniczną w Polsce.

Skróty: AVA, awaprytynib; BSC, najlepsze leczenie wspomagające, ang. best supportive care.

Źródło: APD Wnioskodawcy.

Analizy zachowują spójność w zakresie uwzględnionych komparatorów. Wybór komparatorów jest zgodny z wytycznymi klinicznymi.

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla AVA wskazał terapię objawową rozumianą jako: blokery receptora histaminowego H1, blokery receptora histaminowego H2, inhibitory pompy protonowej, glikokortykosteroidy oraz epinefryna.

Aktualnie w Polsce chorzy na ISM mają możliwość skorzystania z finansowania terapii wyłącznie objawowych, ale żadna z finansowanych terapii nie jest zarejestrowana do stosowania w populacji docelowej i w związku z tym mogą być stosowane tylko poza wskazaniem rejestracyjnym.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku Ayvakyt (awaprytynib, AVA) w leczeniu dorosłych chorych na ISM z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niedostatecznie kontrolowanymi leczeniem objawowym, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

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

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy na indolentną mastocytotę 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). 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 mastocytota układowa	–
Interwencja	Awaprytynib (AVA) Zgodnie z ChPL zalecana dawka dla dorosłych wynosi 25 mg raz na dobę na czczo.	Inna niż wymieniona.	–
Komparatory	Najlepsze leczenie wspomagające (BSC), obejmujące leczenie objawowe, w tym m.in. blokery receptora H1 i H2, inhibitory pompy protonowej, glikokortykosteroidy, epinefryna. Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	Niezgodny z założonymi.	–
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: • objawy i oznaki ISM (według kwestionariusza ISM-SAF); • ocena obciążenia komórkami tuczными, w tym m.in. zmniejszenie aktywności tryptazy w surowicy, wyniki biopsji szpiku kostnego i skóry; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki	–
Typ badań	• Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz). • 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).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe	–

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	• Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych w grupie. • Publikacje pełnotekstowe. • Publikacje w językach: polskim i angielskim. 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.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście. Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	–

Skróty: AVA, awaprytynib; BSC, najlepsze leczenie wspomagające, ang. best supportive care; ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego; ISM, indolentna mastocytoza układowa, ang. indolent systemic mastocytosis; ISM-SAF, kwestionariusz oceny objawów indolentnej mastocytozy układowej, ang. indolent systemic mastocytosis symptom assessment form.

Źródło: AKL Wnioskodawcy (str. 21-23).

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dokonano przeszukania baz Medline (przez PubMed), EMBASE i The Cochrane Library, a także rejestrów badań klinicznych National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register. Przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków (ADRReports), FDA, bazy danych dotyczące zdarzeń niepożądanych zgłaszanych do FDA (FAERS), URPL oraz centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzanym działaniu niepożądanych leków (WHO UMC). Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 19.02.2026 r.

Do analizy Wnioskodawcy włączono ostatecznie 25 publikacji:

- badania pierwotne:
 - 14 publikacji (Gotlib 2023b, Gotlib 2023a, Akin 2024, Akin 2023, Castells 2023, Castells 2024, Castells 2025, Castells 2026, Giannetti 2024, Giannetti 2026, Maurer 2023, Oude-Elberink 2025, Siebenhaar 2025, Siebenhaar 2026) do badania PIONEER które było randomizowanym, klinicznym, kontrolowanym placebo badaniem rejestracyjnym dla awaprytynibu we wnioskowanym wskazaniu.
 - 1 publikację (Pyatilova 2025) do badania AVATAR będące badaniem rzeczywistej praktyki klinicznej.
- bazy dodatkowe: siedem publikacji (EMA EPAR 2023, EMA RMP 2025, ChPL Ayvakyt® 2026, FAERS 2026, FDA 2024, ADRReports 2026, WHO UMC 2026);
- materiały otrzymane od Wnioskodawcy – trzy: jedną publikację do badania PIONEER (Sabato 2024),
().

().

W celu uzupełnienia danych dla węższej grupy chorych, która obejmowała wyłącznie chorych na ISM z objawami o nasileniu umiarkowanym i ciężkim zgodnie z charakterystyką wyjściową oraz stosujących wyłącznie AVA w dawce 25 mg dziennie + BSC przez cały czas trwania badania, przedstawiono ().

Dodatkowo do analizy włączono badanie rzeczywistej praktyki klinicznej – badanie AVATAR. Wyniki badania opublikowano wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego Pyatilova 2025. Z uwagi na charakter abstraktu konferencyjnego, opis metodyki badania był ograniczony.

Wnioskodawca uwzględnił również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa AVA odnalezione na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

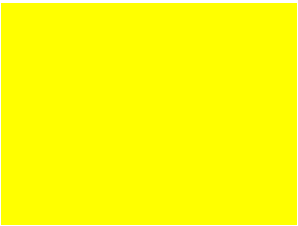
- trzy publikacje EMA (EMA EPAR 2023, EMA RMP 2025, ChPL Ayvakyt® 2026);
- jedna publikacja FDA oraz jeden wpis w bazie FAERS (FDA 2024, FAERS 2026);
- jeden rekord w bazie ADRReports (ADRReports 2026);

- rekord rekord w bazie WHO UMC (WHO UMC 2026).

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono zakończonych i nieopublikowanych badań klinicznych dla wnioskowanej technologii.

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badania PIONEER. Szczegółowa charakterystyka wszystkich badań włączonych do AKL Wnioskodawcy znajduje się w aneksach 12.4.1-12.4.2 analizy klinicznej Wnioskodawcy.

Tabela 6. Skrótowa charakterystyka badania PIONNER włączonego do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
PIONEER NCT03731260; Publikacje pełnotekstowe (Gotlib 2023b, Siebenhaar 2026) Abstrakty konferencyjne Gotlib 2023a, Akin 2024, Akin 2023, Castells 2023, Castells 2024, Castells 2025, Castells 2026, Giannetti 2024, Giannetti 2026, Maurer 2023, Oude-Elberink 2025, Siebenhaar 2025,) Źródło finansowania: Blueprint Medicines Corporation;	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepię, wieloośrodkowe, kontrolowane placebo, fazy II z otwartym długoterminowym przedłużeniem składające się z 3 części. Liczba ośrodków: część 2. badania: 42 ośrodki w 13 krajach; Liczebność populacji Część 2. AVA + BSC N=141 PLC+BSC N=71 (Gotlib 2023b) Część 3. AVA + BSC N=226* (Sabato 2024) Część 1. badania etap eskalacji dawki dla części 2. i 3. badania. Część 2. badania Randomizacja 2:1. Randomizację stratyfikowano według stężenia tryptazy w surowicy podczas badania przesiewowego (<20 ng/ml – ograniczone do około 20% włączonych chorych vs. ≥20 ng/ml) Część 3. badania Badanie otwarte przedłużenie, potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo AVA. Okres obserwacji: Część 2. badania: 24 tyg., DCO: 23.06.2022 r.; Część 3. badania: 5 lat (); Zbiorcza analiza dla części 1., 2. i 3. badania: zgodnie z publikacją Sabato 2024 Me=25,2 mies.,	Część 2. badania Interwencja: AVA w dawce 25 mg p.o. raz dziennie w skojarzeniu z BSC przez 24 tyg. w cyklach 28- dniowych; Komparator: PLC w skojarzeniu z BSC; Część 3. badania Interwencja: AVA w dawce 25 mg p.o. raz dziennie w skojarzeniu z BSC przez okres do 5 lat w cyklach 28- dniowych. Zgodnie z protokołem w ramach części 3. badania możliwe było zwiększenie dawki do 50 mg dziennie po spełnieniu określonych warunków.  Komparator: n/d. Leczenie wspomagające: BSC obejmujące terapie blokujące działanie histaminy w receptorach H1 i H2 (np. cetyryzyna, hydroksyzyna, rupatadyna, ketotifen), inhibitory pompy protonowej (np. pantorazol, rabeprazol, omeprazol), inhibitory osteoklastów (takie jak bisfosfoniany, denosumab), antagoniści receptora leukotrienowego (montelukast, zafirlukast), kortykosteroidy (<20 mg prednizonu lub równoważne), kromolin sodu i inne stabilizatory komórek tucznych, takie jak terapia przeciwciałami IgE, omalizumab, epinefryna.	Kryteria włączenia: - wiek ≥18 r.ż.; - rozpoznanie ISM układowej potwierdzone wynikami biopsji szpiku kostnego i wynikami klinicznymi i laboratoryjnymi, które pozwalały na zdefiniowanie podtypu SM zgodnie z kryteriami WHO; - występowanie objawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (zdefiniowane przez średni wynik TSS ≥28 w czasie 14-dniowego okresu kwalifikacyjnego); - brak kontroli ≥1 objawu początkowego określonego przez badacza, pomimo otrzymania co najmniej dwóch leków BSC; - stan sprawności wg skali ECOG 0-2; - chorzy ustabilizowani, w razie potrzeby, za pomocą leków BSC przez 14 dni (maksymalnie 4 tygodnie) - przed rejestracją i oceną w badaniu; Kryteria wykluczenia: - rozpoznanie mastocytozy innej niż ISM; - leczenie AVA w wywiadzie i/lub terapią przeciwnowotworową w czasie 28 dni lub terapia inhibitorem kinazy tyrozynowej w czasie 14 dni przed oceną kwalifikacji do badania	Pierwszorzędowy: - wynik TSS w kwestionariuszu ISM-SAF; Drugorzędowy: - stężenie tryptazy w osoczu; - częstość alleliczna wariantu KIT D816V; ·nacieki komórek tucznych w szpiku kostnym i tkance skórnej; - stosowanie BSC; - jakość życia; - ocena zmian skórnych; - ocena bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	Na podstawie publikacji Oude-Elberink 2025 przedstawiono dane dla 96 tyg. i 144 tyg. okresu obserwacji – DCO: 20.09.2024 r.; mediana okresu obserwacji: 35,3 mies. (zakres: 0,7; 63,6); Publikacja Giannetti 2026 – DCO: 21.02.2025 r. Typ hipotezy: superiority (część 2. badania)			

* W tym chorzy kontynuujący udział w badaniu po ukończeniu 1. części badania PIONEER, stosujący AVA w dawce 25 mg QD + BSC (N=10). Dane ujęto w bieżącej analizie, ponieważ są to najnowsze dane dot. bezpieczeństwa terapii, obejmujące najnowszą datę DCO. Autorzy nie sprecyzowali liczby chorych z poszczególnych grup badawczych, a dane przedstawiono dla ogółu chorych przyjmujących AVA w dawce 25 mg QD + BSC.

Skróty: AVA, awaprytynib; BSC, najlepsze leczenie wspomagające, ang. best supportive care; DCO, punkt odcięcia danych, ang. data cut-off; ECOG, wschodnia grupa kooperacyjna ds. onkologii, ang. Eastern Cooperative Oncology Group; ISM-SAF, kwestionariusz oceny objawów indolentnej mastocytozy układowej, ang. indolent systemic mastocytosis symptom assessment form; PLC, placebo; TSS, całkowity wynik dot. objawów, ang. total symptom score; WHO, Światowa Organizacja Zdrowia, ang. World Health Organization.

Źródło: AKL Wnioskodawcy (str.145-154).

4.1.1.2. Ocena badań

Ocena poprawności wyszukiwania

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

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 11.03.2026 r. W wyniku wyszukiwań własnych nie odnaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do AKL.

Ocena jakości badań

Ocenę jakości badania eksperymentalnego z grupą kontrolną (część 2. badania PIONEER) oceniono w skali Jadad (Jadad et al. 1996). Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration z zastosowaniem narzędzia Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2). Ocenę jakości jednoramiennej części 3. badania PIONEER przeprowadzono według skali instytutu ekonomiki zdrowia (IHE) (IHE 2016). Odstąpiono od oceny badania AVATAR z uwagi na brak publikacji pełnotekstowej. Szczegółową ocenę jakości badań włączonych do analizy przedstawiono w aneksie 12.4.3 AKL Wnioskodawcy.

Tabela 7. Ocena jakości badania PIONEER

BADANIE	PIONEER	
	Część 2. badania	Część 3. badania
Typ badania	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy 2; <u>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</u> Podejście do testowanej hipotezy: superiority	Otwarte, długoterminowe przedłużenie fazy 2 badania Klasyfikacja AOTMiT: IID; Podejście do testowanej hipotezy: n/d
Ocena wiarygodności	RoB2: niskie ryzyko błędu Jadad: 5/5	IHE: 19/20 (brak zaślepienia)

Skróty: AOTMiT, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; IHE, instytut ekonomiki zdrowia, ang. Institute of Health Economics; RoB, ryzyko błędu systematycznego, ang. Risk of Bias.

Źródło: AKL Wnioskodawcy (str. 155-157).

Ograniczenia jakości badań wskazane przez Wnioskodawcę

- w ramach analizy przedstawiono najlepsze dostępne dowody, w tym długoterminowe dowody z nierandomizowanego przedłużenia badania PIONEER, zgodnie z którymi skuteczność terapii pozostaje wysoka w dłuższej perspektywie czasowej. Warto podkreślić, iż badanie PIONEER jest badaniem, w którym AVA został porównany bezpośrednio względem komparatora w postaci BSC, co pozytywnie wpływa na wiarygodność przedstawionych dowodów. Z uwagi na niską częstość występowania ISM dane RWE są ograniczone – odnaleziono tylko 1 badanie RWE, opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego. Brak publikacji pełnotekstowej skutkuje ograniczonym opisem metodyki badania AVATAR, a zatem konieczne było przyjęcie założenia, iż populacja oraz dawkowanie leku w tym badaniu odpowiada zapisom ChPL AVA. Przedstawiono jednak najlepsze dostępne dane dotyczące stosowania AVA w praktyce klinicznej;
- w ramach 3. części badania PIONEER możliwe było zwiększenie dawki AVA z 25 mg dziennie do 50 mg dziennie u chorych spełniających kryteria określone w załączniku 12.4.1. Wyniki dla części 3. badania w publikacjach do badania PIONEER były przedstawione łącznie dla wszystkich chorych przyjmujących AVA + BSC. Dla DCO 23.06.2022 r. nie wyszczególniono odsetka chorych, u których zwiększono dawkę AVA w ramach części 3. badania.

Dodatkowo, w publikacji Oude-Elberink 2025 podano, iż chorzy, którzy nie zmienili dawkowania AVA z 25 mg stanowili większość chorych kontynuujących badanie (79-94% chorych). Wyniki TSS dla 96 i 144 tyg. były dostępne w podgrupie chorych wyłącznie stosujących dawkę 25 mg i były spójne z wynikami dla chorych ogółem;

- dostępne wyniki długoterminowe są przedstawione dla wszystkich chorych stosujących AVA + BSC w ramach 1., 2. i 3. części badania. Populacja ta obejmuje także chorych którzy stosowali PLC + BSC w ramach części 2. badania PIONEER, a stosowanie AVA rozpoczęli dopiero w ramach 3. części badania. W związku z tym okres stosowania AVA dla tych chorych jest krótszy w porównaniu do pozostałych chorych objętych tą analizą. Może to wpływać na otrzymane wyniki, ograniczając tym samym wiarygodność wnioskowania. Wyniki te są przedstawione w analizie, aby umożliwić szczegółową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii AVA w analizowanym wskazaniu w perspektywie długoterminowej;
- w badaniu PIONEER (publikacja Castells 2025) oceniano retrospektywnie obecność dziedzicznej alfa-tryptazemii. To schorzenie może przyczyniać się do podwyższonych poziomów tryptazy. Wyniki analizy retrospektywnej wskazały na różnice w początkowym stężeniu tryptazy w surowicy. Niemniej jednak, uzyskane wyniki dotyczące skuteczności (zmiana wyniku TSS, stężenia tryptazy w surowicy i częstości allelicznej wariantu KIT D816V) w porównaniu z wartością początkową u chorych leczonych AVA były zbliżone u chorych, niezależnie od stwierdzenia obecności HαT;
- przedstawiono porównanie odsetków chorych z całkowitą redukcją agregatów komórek tucznych szpiku kostnego, jednak autorzy publikacji Gotlib 2023a wskazują na możliwość wystąpienia zmienności w wynikach biopsji tkanek chorych i określają to zjawisko jako obserwowane wśród chorych na ISM (Gotlib 2023a);
- niemożliwa była pełna ocena jakości badania RWE AVATAR. Abstrakt konferencyjny Pyatilova 2025 dostarczał ograniczonych danych dotyczących metodyki badania, a także charakterystyki chorych i otrzymywanego przez nich leczenia (w tym m.in. brak informacji o stosowanym BSC).

Ograniczenia analizy Agencji

- Badanie PIONEER obejmowało krótki okres obserwacji, brak danych o trwałości efektu, ryzyku nawrotów, długoterminowym bezpieczeństwie, ostateczne wyniki z części 3. badania będą opublikowane w styczniu 2027 r.
- Badanie PIONEER sponzorowane przez producenta Blueprint Medicines Corporation.

- Różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów pomiędzy ramionami badania w zakresie poziomu stężenia tryptazy w surowicy (Gotlib 2023b).
- Kwalifikacja do badania opierała się zgodnie z kwestionariuszem ISM-SAF na wyniku skali TSS ≥ 28 w badaniu przesiewowym. Pacjenci mogli mieć wynik w skali TSS < 28 na początku badania (wyższe wartości oznaczają cięższe objawy) (Gotlib 2023b).
- Mała liczebność próby pacjentów włączonych do badania (z czego do grupy AVA $n = 141$ i do grupy placebo $n = 71$), co wynika z rzadkości choroby (Gotlib 2023b).
- W publikacji Gotlib 2023b nie oceniano dziedzicznej alfa-tryptazemii, która mogłaby przyczyniać się do podwyższonego stężenia tryptazy.
- W publikacji Siebenhaar 2026 autorzy do pomiarów stanu skóry wykorzystali AI.
- Badanie PIONNER zostało przeprowadzone w wielu ośrodkach, co mogło skutkować wystąpieniem różnic w pomiarach ocenianych punktów końcowych.
- W analizie wnioskodawcy wykorzystano dane przedstawione w postaci doniesień konferencyjnych oraz w oparciu o materiały poufne dostarczone przez Wnioskodawcę.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Nie przeprowadzono porównania pośredniego badań, ponieważ podczas przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie bezpośrednio porównujące analizowaną technologię medyczną z komparatorem.
- AKL opiera na jednym badaniu PIONNER, w którym w analizowanych grupach udział wzięło w części drugiej w ramieniu AVA + BSC $N = 141$ oraz w ramieniu PLC+BSC $N = 71$ (Gotlib 2023b) natomiast w części 3. AVA + BSC $N = 226$ (Sabato 2024). Ponadto odnaleziono tylko 1 badanie RWE, opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego w którym udział wzięło 15 pacjentów.
- Wnioskodawca przedstawił łączne wyniki dot. części punktów końcowych odnoszących się do skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa terapii obejmujących wszystkich chorych przyjmujących AVA + BSC w ramach części 1., 2., oraz 3. badania PIONEER, gdzie część 1. badania PIONEER obejmowała eskalację dawki AVA

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W rozdziale 3.6.2.1. *Punkty końcowe* Wnioskodawcy przedstawiono zestawienie definicji, interpretacji i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniu PIONNER.

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność AVA została oceniona na podstawie wyników badania PIONEER będącego randomizowanym, klinicznym, kontrolowanym placebo z udziałem dorosłych pacjentów z ISM z objawami umiarkowanymi lub ciężkimi, niedostatecznie kontrolowanymi za pomocą najlepszego leczenia wspomagającego.

W ramach analizy przedstawiono wyniki dla randomizowanej 2. części badania porównującej skuteczność i bezpieczeństwo AVA w dawce 25 mg raz dziennie w skojarzeniu z BSC (AVA + BSC) względem PLC w skojarzeniu z BSC (PLC + BSC) oraz dla części 3. badania, będącej długoterminowym przedłużeniem badania, w którym wszyscy chorzy przyjmowali AVA + BSC. Zgodnie z protokołem badania PIONEER w ramach 3. części badania możliwe było zwiększenie dawki AVA do 50 mg dziennie. W ramach analizy nie uwzględniono danych z publikacji dotyczących wyłącznie części 1. badania PIONEER obejmującego eskalację dawki AVA, z uwagi na zbyt małą liczbę chorych przyjmujących AVA w dawce 25 mg QD, tj. zalecanej w ChPL dawce dla dorosłych.

W części 2. badania wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie. Dodatkowo przedstawiono wyniki obejmujące przedłużenie badania PIONEER z części 3., dla okresów obserwacji wynoszących 48, 96 oraz 144 tygodni. Zbieranie danych z otwartej fazy badania nie zostało jeszcze zakończone. Zakończenie badania planowane jest na 2027 r.

Wyniki badania PIONEER przedstawiono na podstawie 2 publikacji pełnotekstowych (Gotlib 2023b i Siebenhaar 2026) oraz 13 publikacji będących materiałami konferencyjnymi (Gotlib 2023a; Akin 2023; 2024; Castells 2023; 2024; 2025; 2026; Giannetti 2024; 2026; Maurer 2023; Sabato 2024, Oude-Elberink 2025; Siebenhaar 2025).

Dodatkowo w celach poglądowych Wnioskodawca przedstawił łączne wyniki dot. części punktów końcowych odnoszących się do skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa terapii obejmujących wszystkich chorych przyjmujących AVA + BSC w ramach części 1., 2., oraz 3. badania PIONEER.

Populacja objęta badaniem PIONEER to dorośli chorzy na ISM. Chorzy charakteryzowali się obecnością objawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, przy jednoczesnym braku kontroli ≥ 1 objawu początkowego określonego przez badacza, pomimo otrzymania co najmniej dwóch terapii BSC. Charakterystyka badanej populacji była następująca: mediana wieku wynosiła 51 lat (zakres 18–79 lat); 73% uczestników stanowiły kobiety, 80% badanych należało do rasy białej, a u 94% pacjentów potwierdzono obecność mutacji D816V w genie KIT. Populacja chorych objętych badaniem jest zgodna z populacją wnioskowaną.

Dodatkowo do analizy włączono badanie rzeczywistej praktyki klinicznej – badanie AVATAR. Wyniki badania opublikowano wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego Pyatilova 2025. Pierwsze wyniki z badania AVATAR zaprezentowano dla 24 tygodni okresu obserwacji.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności – z części 2. i 3. badania PIONEER

W części drugiej badania odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej interwencji w porównaniu z grupą kontrolną w zakresie zmiany wyniku TSS wg kwestionariusza ISM-SAF ogółem względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie. W ramieniu AVA+BSC odnotowano istotne zmniejszenie średniego TSS wg kwestionariusza ISM-SAF o ok. 16 pkt w porównaniu do ok. 9 punktów w ramieniu PLC+BSC ($p = 0,003$).

W przypadku chorych z objawami o nasileniu ciężkim od początku badania do 24 tyg. zaobserwowano istotne zmniejszenie średniego TSS w ramieniu AVA+BSC w porównaniu do ramienia PLC+BSC.

W trzeciej części badania wśród pacjentów z grupy crossover, którzy ukończyli dodatkowe 24 tygodnie leczenia w części trzeciej badania, średnia zmiana TSS po 48 tygodniach wyniosła $-21,4$ (95% CI: $-28,0$; $-14,9$). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

W podgrupie chorych z obecnością zmian skórnych wyniki oceny objawów skórnych były spójne z wynikami dla chorych ogółem i wskazywały na istotną statystycznie przewagę AVA+BSC ($-7,2$ (6,4)) nad PLC+BSC vs ($-2,8$ (4,2)) [MD= $-4,4$, $p < 0,0001$].

Szczegółowe wyniki dla poszczególnych domen tj. objawów skórnych, objawów jelitowo-żołądkowych, objawów neuropoznawczych oraz objawów ogólnoustrojowych względem wartości początkowych przedstawiono w rozdziale 4.1.1 AKL Wnioskodawcy.

Tabela 8. Wyniki analizy skuteczności – część 2 i 3. badania PIONEER na podstawie publikacji Gotlib 2023b

Punkt końcowy	Zestaw danych	Okres obserwacji	AVA+BSC		PLC+BSC		PLC+BSC→AVA+BSC		MD (95% CI)/IS (p-wartość)
			Średnia (95% CI)/[SE]	N	Średnia (95% CI)/[SE]	N	Średnia (95% CI)	N	
Zmiana wyniku TSS wg kwestionariusza ISM-SAF ogółem względem wartości początkowych	ITT cz. 2 badania	24 tyg.	-15,6 (-18,6; -12,6)	133	-9,0 (-13,5; -5,2)*	66	-	-	-6,6 (-11,0; -2,2) ** i.s (p=0,003)
	PP cz. 2 badania		-16,8 (-20,2; -13,4)	b.d	-9,3 (-13,6; -4,9)	b.d	-	-	-7,5 (b.d)
	Chorzy z objawami o nasileniu umiarkowanym		-9,2 [1,6]	49	-5,0 [2,2]	23	-	-	-4,2 (-9,1; 0,8) ** Brak i.s.
	Chorzy z objawami		-21,8 [2,3]	79	-14,0 [2,8]	42	-	-	-7,8 (-14,3; -1,3) ** i.s.

Punkt końcowy	Zestaw danych	Okres obserwacji	AVA+BSC		PLC+BSC		PLC+BSC->AVA+BSC		MD (95% CI)/IS (p-wartość)
			Średnia (95% CI)/[SE]	N	Średnia (95% CI)/[SE]	N	Średnia (95% CI)	N	
	o nasileniu ciężkim								
	ITT ***	48 tyg.	-20,2 (b.d)	60			-21,4 (-28,0; -14,9)	26	b.d

24 tyg. DCO: 23.06.2022 r. (część 2 badania) 48 tyg. DCO: 23.06.2022 r. (cz.3 badania)

*w publikacji zidentyfikowano rozbieżność w przedstawionym wyniku: średnia zmiana o -9,2 (95% CI: -13,1; -5,2) pkt. w tekście publikacji oraz -9,0 pkt. (95% CI: -12,9; -0,5) na wykresie oraz w załączniku publikacji. Podjęto decyzję o wnioskowaniu na podstawie wartości podanej w tekście publikacji, ponieważ w tym przypadku autorzy wykonali analizę zgodnie z określonym wcześniej planem analizy statystycznej.

** wartości podane przez autorów publikacji.

***dane pochodzą z populacji ITT. Do analizy ITT włączono chorych, którzy stosowali GKS w wysokich dawkach (3 chorych w grupie AVA + BSC i 1 chory w grupie PLC + BSC), jednak zgodnie z planem analizy statystycznej w obliczeniach dot. pierwszorzędnego punktu końcowego nie uwzględniono tych chorych, w związku z możliwością wpływu GKS na objawy choroby.

^^przedstawiono wyniki dla średniej (SD).

Skróty: AVA, awaprytynib; BSC, najlepsze leczenie wspomagające, ang. best supportive care; b.d, brak danych; CI, przedział ufności, ang. confidence interval; IS, istotność statystyczna; ISM-SAF, kwestionariusz oceny objawów indolentnej mastocytozy układowej, ang. indolent systemic mastocytosis symptom assessment form; ITT, populacja z zamiarem leczenia, ang. intention-to-treat; MD, wskaźnik różnicy średnich, ang. mean difference; N, całkowita liczba chorych; PLC, placebo; PP, populacja zgodna z protokołem badania, ang. per-protocol; SD, odchylenie standardowe, ang. standard deviation; TSS, całkowity wynik dot. objawów, ang. total symptom score.

Źródło: AKL Wnioskodawcy (str. 47-52).

Drugorzędowe punkty końcowe

Od początku badania do 24. tygodnia istotnie większa liczba chorych stosujących AVA + BSC w porównaniu do chorych w grupie PLC + BSC osiągnęła redukcję:

- stężenia tryptazy w surowicy na poziomie $\geq 50\%$ [OR=10,31 (5,69; 18,65) $p < 0,001$];
- częstości allelicznej wariantu KIT D816V VAF $\geq 50\%$ we krwi obwodowej [OR=31,05 (10,51; 91,79) $p < 0,001$];
- wyniku TSS o $\geq 30\%$ i $\geq 50\%$ (odpowiednio [OR=1,98 (1,08; 3,63) $p = 0,009$]; [OR=3,02 (1,27; 7,20) $p = 0,005$]); Istotna klinicznie redukcja wyniku TSS (tj. zmniejszenie wyniku o $\geq 30\%$) zaobserwowana została u ok. 45% chorych stosujących AVA + BSC oraz u ok. 30% chorych w grupie PLC + BSC;
- nacieku komórek tucznych w szpiku kostnym o $\geq 50\%$ [OR= 3,79 (1,83; 7,84) $p < 0,001$];
- całkowitą agregatów komórek tucznych szpiku kostnego [OR=4,17 (1,61; 10,83)].

Analizowano także odsetek komórek tucznych CD30+ w zmianach skórnych po 24 tyg. obserwacji w badaniu PIONEER, który uległ istotnej redukcji przy zastosowaniu AVA + BSC w porównaniu do PLC + BSC [MD=-13,53 $p=0,0015$]. U 86% chorych stosujących AVA + BSC raportowano rozjaśnienie zmian skórnych po 24 tygodniach obserwacji. Nie zaobserwowano tego efektu u chorych przyjmujących PLC + BSC.

Od początku badania do 24. tygodnia średnia powierzchnia zmian skórnych zmniejszyła się w grupie AVA+BSC o ok. 37%, natomiast w grupie PLC+BSC spadek ten wyniósł zaledwie ok. 2%.

W fazie otwartej badania do 48. tygodnia, odnotowano odpowiednio u 37% i 59% chorych co najmniej 50% oraz co najmniej 30% redukcję TSS w ciągu około czterech miesięcy.

W otwartej części badania liczba chorych osiągających redukcję stężenia tryptazy w surowicy na poziomie $\geq 50\%$ oraz redukcję częstości allelicznej wariantu KIT D816V VAF $\geq 50\%$ we krwi obwodowej była podobna w obu grupach do zakończenia części 3. badania. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziałach 4.1.1-4.7 AKL Wnioskodawcy.

Tabela 9. Wyniki Skuteczności badania PIONEER; porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC z 2. i 3. części badania

Punkt końcowy		Publikacja	Okres obserwacji	AVA+BSC	PLC+BSC	PLC+BSC--> -AVA BSC	OR (95% CI)	RD (95% CI)	MD (95% CI)	p
				n/N (%) / Średnia (SD)	n/N (%) / Średnia (SD)	n/N (%) / Średnia (SD)				
Drugorzędowe punkty końcowe										
Redukcja TSS wg kwestionariusza ISM-SAF o ≥50% względem wartości początkowych		Gotlib 2023b	24 tyg. -	35/141^ (24,8)	7/71^ (9,9)	-	3,02 (1,27; 7,20)	0,15 (0,05; 0,25)	-	p=0,005*
		Gotlib 2023b	48 tyg.**	-	-	15/41 (36,6)	-	-	-	-
Redukcja TSS wg kwestionariusza ISM-SAF o ≥30% względem wartości początkowych – zmiana istotna klinicznie		Gotlib 2023b	24 tyg.	64/141^ (45,4)	21/71^ (29,6)	-	1,98 (1,08; 3,63)	0,16 (0,02; 0,29)	-	p=0,009*
		Gotlib 2023b	48 tyg.**		-	24/41 (58,5)	-	-	-	-
Redukcja stężenia tryptazy w surowicy o ≥50% względem wartości początkowych		Gotlib 2023b	24 tyg.	76/141^ (53,9)	0/71^ (0,0)	-	10,31 (5,69; 18,65)*	0,54 (0,45; 0,62)	-	p<0,001*
Odsetek chorych z redukcją częstości allelicznej wariantu KIT D816V w osoczu ≥50%		Gotlib 2023b	24 tyg.	80/118^ (67,8)	4/63^ (6,3)	-	31,05 (10,51; 91,79)	0,61 (0,51; 0,72)	-	p<0,001*
Redukcja nacieku komórek tucznych w szpiku kostnym o ≥50% względem wartości początkowych		Gotlib 2023b; Gotlib 2023a)	24 tyg.	56/106^ (52,8)	13/57^ (22,8)	-	3,79 (1,83; 7,84)	0,30 (0,16; 0,44)	-	p<0,001*
Całkowita redukcja agregatów komórek tucznych szpiku kostnego		Gotlib 2023b; Gotlib 2023a)	24 tyg.	33/91 (36,3)	6/50# (12,0)	-	4,17 (1,61; 10,83)	0,24 (0,11; 0,38)	-	i.s.
Zmiana stopnia nacieku szpiku komórkami tucznymi względem wartości początkowych		Gotlib 2023b	24 tyg.	-11,3 (SD=84,1) (N=b.d)	0,4 (SD=69,1) (N=b.d)	-	-	-	-11,7 (b.d)	-
Zmiana stopnia nacieku tkanki skórnej komórkami tucznymi względem wartości początkowych		Maurer 2023; Gotlib 2023a	24 tyg.	-22,1 (SD=106) (N=87)	10,1 (SD=121) (N=49)	-	-	-	32,00 (-72,75; 8,35)	-
Zmiana odsetka komórek tucznych CD30+ w zmianach skórnych względem wartości początkowych		Maurer 2023)	24 tyg.	-14 (SD=b.d) (N=b.d)	-0,47 (SD=b.d) (N=b.d)	-	-	-	-13,53 (b.d)	p=0,0015

Punkt końcowy		Publikacja	Okres obserwacji	AVA+BSC	PLC+BSC	PLC+BSC--> -AVA BSC	OR (95% CI)	RD (95% CI)	MD (95% CI)	p
				n/N (%) / Średnia (SD)	n/N (%) / Średnia (SD)	n/N (%) / Średnia (SD)				
	Drugorzędowe punkty końcowe									
Redukcja powierzchni zmian skórnych względem wartości początkowych		(Maurer 2023)	24 tyg.	-37 (SD=53)	-2 (SD=14)		-	-	-35 (b.d)	-
		Siebenhaar 2026	24 tyg.	-36,6 (SD=53,5) (N=45*)	-1,8 (SD=13,6) (N=17*)	-	-	-	-34,8 (b.d)	-
Rozjaśnienie zmian skórnych		(Maurer 2023)	24 tyg.	b.d (N=86)	b.d (N=0)		-	-	-	-
		Siebenhaar 2026	24 tyg.	b.d (86,2) N=51*	0 (0,0) N=21*	-	-	-	-	-
Objaw o największym stopniu nasilenia		Gotlib 2023b; Sabato 2024	24 tyg.	-2,2 (SD=2,3)^^^ N=131#	-1,4 (SD=1,9)^^^ N=66#	-	-	-	-0,80 (-1,40; -0,20)††	b.d

24 tyg. DCO: 23.06.2022 (cz.2 badania), 48 tyg. DCO: [REDACTED] (cz.3 badania).

Redukcja wyniku TSS wg kwestionariusza ISM-SAF na poziomie o 30% względem wartości początkowych jest uznawana za istotną klinicznie.

^aby zaprezentować szczegółowe wyniki w obu grupach przedstawiono dane podane dla całkowitej liczby chorych w oparciu o wartości podane w tekście publikacji. Wartości N na wykresach w danym punkcie czasowym różnią się od podanych w tekście, jednak nie podano szczegółowych wyników dla tych chorych. Wśród chorych z wykrywalnym VAF KIT D816V na początku badania, po 24 tyg. badania KIT D816V było niewykrywalne u 12 (11%) z 109 chorych w grupie AVA + BSC oraz 3 (5,6%) z 54 chorych w grupie PLC + BSC.

*IS oraz p-wartość podano na podstawie publikacji Gotlib 2023b, w publikacji Gotlib 2023a podano p-wartość <0,0001.

**w publikacji wskazano, że wyniki osiągnięto po upływie około 4 miesięcy.

całkowita redukcja agregatów komórek tucznych szpiku kostnego w grupie PLC + BSC może być związane ze zmiennością wyników biopsji. Jak wskazują autorzy publikacji Gotlib 2023a było to już obserwowane wśród chorych na ISM.

Skróty: AVA, awaprytynib; BSC, najlepsze leczenie wspomagające, ang. best supportive care; b.d, brak danych; CI, przedział ufności, ang. confidence interval; IS, istotność statystyczna; ISM-SAF, kwestionariusz oceny objawów indolentnej mastocytozy układowej, ang. indolent systemic mastocytosis symptom assessment form; ITT, populacja z zamiarem leczenia, ang. intention-to-treat; MD, wskaźnik różnicy średnich, ang. mean difference; n, liczba obserwacji lub zdarzeń; N, całkowita liczba chorych; OR, iloraz szans, ang. odds ratio; PLC, placebo; PP, populacja zgodna z protokołem badania, ang. per-protocol; RD, różnica ryzyka, ang. risk difference; SD, odchylenie standardowe, ang. standard deviation; TSS, całkowity wynik dot. objawów, ang. total symptom score.

Źródło: AKL Wnioskodawcy (str. 47-89).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1 [Redacted text block]

Źródło: AKL Wnioskodawcy (str. 62).

[Redacted text block]

2 [Redacted text block]

Źródło: AKL Wnioskodawcy (str. 65).

4.2.1.2. Wyniki skuteczności w populacji chorych przyjmujących AVA 25 mg QD + BSC w części 1., 2. i 3. badania PIONEER

W ramach analizy Wnioskodawcy nie uwzględniono danych z publikacji dotyczących wyłącznie części 1. badania PIONEER obejmującego eskalację dawki AVA, z uwagi na zbyt małą liczbą chorych przyjmujących AVA w dawce zalecanej w ChPL dawce dla dorosłych. Przedstawiono natomiast dane łącznie dla wszystkich chorych stosujących AVA w dawce 25 mg QD w ramach części 1., 2. oraz 3. badania.

W abstraktach konferencyjnych Castells 2026 i Siebenhaar 2025 podano dodatkowe wyniki dla oceny parametrów kostnych. Wyniki analizy wskazują na zwiększenie odsetkowej gęstości mineralnej kręgów lędźwiowych oraz szyjki kości udowej względem wartości początkowych po 48, 96 i 144 tygodniach terapii AVA+BSC.

Wyniki markeru N-końcowego propeptydu prokolagenu typu I (PINP) wskazują, że podczas leczenia AVA (po 6 mies.) istotnie zwiększyła się aktywność osteoblastów (budowa kości) względem wartości początkowej.

Odnotowano poprawę wyniku dotyczącego jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-12 w 144 tygodniowym okresie obserwacji. Wynik domeny zdrowia fizycznego poprawił się o około 21%, natomiast domeny zdrowia psychicznego – o około 12%. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL Wnioskodawcy.

Tabela 10. Wyniki skuteczności w populacji chorych przyjmujących AVA 25 mg QD + BSC w części 1., 2. i 3. badania PIONEER

Punkt końcowy	Publikacja	Okres obserwacji	AVA 25mg QD+BSC	
			Średnia (SD)/Me (95% CI)	N
Pierwszorzędowy punkt końcowy				
zmiana wyniku TSS wg kwestionariusza ISM-SAF ogółem względem wartości początkowych	(Sabato 2024)	48 tyg.	-17,66 (19,32)	226*
		96 tyg.	-18,80 (22, 46)	226*
	Oude-Elberink 2025	96 tyg.	-17,51 (22,25)	164
			-17,89 (21,89)	154
		144 tyg.	-20,07 (20,44)	113
			-21,87 (19,68)	89
Wynik TSS wg kwestionariusza ISM-SAF				
Drugorzędowe punkty końcowe				
Stężenie tryptazy w surowicy				

Punkt końcowy	Publikacja	Okres obserwacji	AVA 25mg QD+BSC	
			Średnia (SD)/Me (95% CI)	N
Zmiana stężenia tryptazy w surowicy względem wartości początkowych				
Częstość alleliczna wariantu KIT D816V we krwi obwodowej				
Zmiana częstości allelicznej wariantu KIT D816V we krwi obwodowej względem wartości początkowych				
Odsetek komórek tucznych w szpiku kostnym				
Zmiana odsetka komórek tucznych w szpiku kostnym względem wartości początkowych				
Gęstość mineralna kości kręgosłupa lędźwiowego	Siebenhaar 2025 ^{^^}	96 tyg.	4,79 (4,78)	13
	Castells 2026 [^]	48 tyg.	1,66 (5,57)**	59
		144 tyg.	4,05 (5,78)**	26
Gęstość mineralna szyjki kości udowej	Siebenhaar 2025 ^{^^}	96 tyg.	3,59 (5,58)	13
Stężenie PINP	Castells 2026	27 tyg. ^{###} (6 mies.)	76,80 (3,90; 258,40)***	90
Zmiana procentowa wyniku wg kwestionariusza SF-12 względem wartości początkowych				
Zmiana w wyniku komponenty zdrowia fizycznego	Oude-Elberink 2025	144 tyg.	20,84 (32,60)	b.d
Zmiana w wyniku komponenty zdrowia psychicznego		96 tyg.	10,63 (31,90)	b.d
		144 tyg.	12,70 (27,65)	b.d

48 tyg. DCO: 17.11.2023 r 96 tyg. DCO: 17.11.2023 r.

*na podstawie informacji podanych w publikacji Sabato 2024, założono, że dane raportowano dla wszystkich chorych stosujących AVA 25 mg QD w 1., 2. oraz 3. części badania PIONEER.

** średnia wartość początkowa (SD) =1,02 (0,18) g/cm2.

***p-wartość różnicy wartość końcowa vs wartość początkowa: p=0,0005.

[^] chorzy z wynikiem badania początkowego oraz z co najmniej 1 badaniem po rozpoczęciu leczenia (u 16% chorych odnotowano dodatkowe leczenie przeciw osteoporozie).

^{^^} chorzy z wynikiem badania początkowego oraz z co najmniej 1 badaniem po rozpoczęciu leczenia (zgodnie z wynikami DXA na początku badania u 8 chorych stwierdzono osteopenie, u 2 chorych osteoporozę; stosowanie dodatkowych leków przeciw osteoporozie: bisfosfoniany – 2 chorych, denozumab – 1 chory, wapń – 9 chorych, witamina D – 12 chorych).

^{###} wyliczenia własne Agencji: okres obserwacji ustandaryzowany do ilości pełnych tygodni przy założeniach: 1 miesiąc = 4,5 tygodnia.

Skróty: AVA, awaprytynib; BSC, najlepsze leczenie wspomagające, ang. best supportive care; ISM-SAF, kwestionariusz oceny objawów indolentnej mastocytozy układowej, ang. indolent systemic mastocytosis symptom assessment form; N, całkowita liczba chorych; SD, odchylenie standardowe, ang. standard deviation; TSS, całkowity wynik dot. objawów, ang. total symptom score; QD, raz dziennie, łac. quaque die.

Źródło: AKL Wnioskodawcy (str. 54-91).

4.2.1.3. Stosowanie BSC

W okresie od rozpoczęcia badania do 24. tygodnia odnotowano większy odsetek pacjentów, u których możliwe było ograniczenie lub całkowite przerwanie stosowania BSC w ramieniu AVA + BSC w porównaniu z ramieniem PLC + BSC, wynoszący odpowiednio ok. 24% vs. ok. 13%. Zwiększenie częstości stosowania BSC odnotowano u mniejszego odsetka chorych w grupie AVA + BSC w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio ok. 8% vs ok. 11%). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Rozdziale 4.5 AKL Wnioskodawcy.

Tabela 11. Zmiany w stosowaniu BSC względem danych początkowych – część 2. badania PIONEER; porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC

Punkt końcowy	Publikacja	Okres obserwacji	AVA+BSC	PLC+BSC	OR (95% CI)	RD (95% CI)	p
			n/N (%)	n/N (%)			

Redukcja/przerwanie stosowania BSC	Gotlib 2023b; Akin 2024	24 tyg.	34/141** (24,1)	9/71** (12,7)	2,19 (0,99; 4,86)	0,11 (0,01; 0,22)	-
Redukcja stosowania BSC	(Akin 2024)		30/141 (21,3)	9/71 (12,7)	1,86 (0,83; 4,17)	0,09 (-0,02; 0,19)	-
Przerwanie stosowania BSC			4 (2,8)	0 (0,0)	4,60 (0,57; 37,21)	0,03 (-0,01; 0,06)	-
Zwiększenie stosowania BSC	Gotlib 2023b; Akin 2024		11** (7,8)	8** (11,3)	0,67 (0,26; 1,74)	-0,03 (-0,12; 0,05)	-

**całkowita liczba chorych nie została podana w publikacji Gotlib 2023b. W oparciu o publikację Akin 2024 założono, że do analizy włączono wszystkich chorych w obu grupach. Liczby chorych ze zdarzeniem zostały przeliczone w oparciu o podane w publikacji odsetki.

Skróty: AVA, awaprytynib; BSC, najlepsze leczenie wspomagające, ang. best supportive care; CI, przedział ufności, ang. confidence interval; IS, istotność statystyczna; n, liczba obserwacji lub zdarzeń; N, całkowita liczba chorych; OR, iloraz szans, ang. odds ratio; PLC, placebo; RD, różnica ryzyka, ang. risk difference.

Źródło: AKL Wnioskodawcy (str. 79).

4.2.1.4. Jakość życia

Stosowanie AVA + BSC skutkuje procentowo większą poprawą jakości życia w porównaniu do stosowania PLC + BSC do 24. tygodnia obserwacji w skalach SF-12, EQ-VAS, EQ-5D-5L gdzie wyższe wyniki świadczą o lepszej jakości życia. Wyniki skali MC-QoL wskazują na większą poprawę jakości życia u chorych leczonych AVA + BSC niż PLC + BSC, co było widoczne zarówno w analizie ogólnej, jak i we wszystkich domenach oraz podgrupach chorych z objawami o nasileniu umiarkowanym i ciężkim.

Po 24 tygodniach obserwacji istotnie wyższy odsetek chorych w ramieniu AVA + BSC uzyskał poprawę o ≥ 1 punkt oraz ≥ 3 punkty wg kwestionariusza PGIS niż w ramieniu PLC + BSC (odpowiednio 57% vs 39% $p=0,02$; 80% vs. 44% $p<0,0001$) po 24 tygodniach obserwacji.

Odnotowano poprawę wyniku dot. jakości życia wg kwestionariusza MC-QoL w perspektywie długoterminowej w ramieniu AVA + BSC do 48. tyg. badania. Wynik w grupie PLC + BSC wskazywał na gorszą jakość życia po 24 tygodniach, jednak rozpoczęcie terapii AVA skutkowało osiągnięciem podobnego wyniku po 24. tygodniach w ramach części 3. badania. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Rozdziale 4.6 AKL Wnioskodawcy.

Tabela 12 Zmiana jakości życia względem wartości początkowych część 2. i 3. badania PIONEER

Punkt końcowy	Publikacja	Okres obserwacji	AVA+BSC	PLC+BSC	PLC+BSC -> AVA+BSC	MD (95% CI)	p
			Średnia (95% CI)/ Średnia (SD) [%]	Średnia (95% CI)/ n/N [%]	Średnia (SD) N		
Zmiana jakości życia wg kwestionariusza SF-12 względem wartości początkowych	Gotlib 2023b; Akin 2023	24 tyg.	20 (14; 26)^	12 (5; 19)^	-	8	b.d
Zmiana jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D-5L względem wartości początkowych	(Akin 2023)		57,2 (b.d)	15,2 (b.d)	-	42	
Zmiana jakości życia wg kwestionariusza EQ-VAS względem wartości początkowych	Gotlib 2023b; Akin 2023		18,5 (10;27)^	4,5 (-4; 13)^	-	14	p=0,048*
Zmiana jakości życia wg kwestionariusza MC-QoL względem wartości początkowych	Gotlib 2023b		-34(-40; -29)	-18 (-25; -11)	-	-16	
Wynik jakości życia wg kwestionariusza MC-QoL	Gotlib 2023b; Akin 2023		38,1 (b.d)	-	47,1 (b.d)	-9,0 (b.d)	b.d
		48 tyg.	35,4 (b.d)	-	37,9 (b.d)	-2,5 (b.d)	b.d
Odsetki chorych z poprawą wyników w skalach EQ-5D-5L, PGIS oraz PGIC względem wartości początkowych							

Punkt końcowy	Publikacja	Okres obserwacji	AVA+BSC	PLC+BSC	PLC+BSC -> AVA+BSC	MD (95% CI)	p
			Średnia (95% CI)/ Średnia (SD) [%]	Średnia (95% CI)/ n/N [%]	Średnia (SD) N		
Kwestionariusz PGIS, Poprawa o ≥1 punkt względem wartości początkowych	(Akin 2023)	24 tyg.	b.d [57]	b.d [39]	-	-	p=0,02
Kwestionariusz PGIC, Istotna klinicznie zmiana względem wartości początkowych (wynik ≥3 punktów)**			b.d [80]	b.d [44]	-	-	p<0,0001

*p-wartości zostały podane w oparciu o publikację Akin 2023. O istotności statystycznej porównania wnioskowano na podstawie założeń dot. analizy skuteczności przedstawionych w publikacji Gotlib 2023b.

^w publikacji nie podano informacji, jaka miara zmienności jest raportowana. W związku ze sposobem przedstawienia pozostałych wyników przyjęto, że najprawdopodobniej autorzy przedstawili 95% CI.

**domena dot. ogólnej poprawy.

Skróty: AVA, awaprytynib; BSC, najlepsze leczenie wspomagające, ang. best supportive care; b.d, brak danych; CI, przedział ufności, ang. confidence interval; EQ-5D-5L, Europejska jakość życia – pięciowymiarowa skala pięciostopniowa, ang. European Quality of Life Five Dimension Five Level Scale; EQ-VAS, wizualno-analogowa skala jakości życia, ang. EuroQol-visual analogue scale; IS, istotność statystyczna; MC-QoL, kwestionariusz jakości życia dla chorych na mastocytozę, ang. Mastocytosis Quality of Life Questionnaire; MD, wskaźnik różnicy średnich, ang. mean difference; n, liczba obserwacji lub zdarzeń; N, całkowita liczba chorych; SD, odchylenie standardowe, ang. standard deviation; PGIC, skala ogólnego wrażenia zmiany u chorego, ang. patient global impression of change; PGIS, skala ogólnego wrażenia ciężkości u chorego, ang. patient global impression of severity; SF-12, 12-domenowa skrócona ankieta dotycząca zdrowia, ang. The 12-item Short Form Survey.

Źródło: AKL Wnioskodawcy (str. 81-87).

4.2.2. Ocena skuteczności AVA – badanie RWE

Dodatkowo do analizy wnioskodawcy włączono jeden abstrakt konferencyjny (Pyatilova 2025) do badania RWE - AVATAR. Pierwsze wyniki z badania AVATAR zaprezentowano dla 24 tygodni okresu obserwacji.

Leczenie AVA poprawiło jakość życia (QoL) pacjentów z ISM. Mediana wyniku w skali MC-QoL obniżyła się z 61 punktów na początku badania do 33 punktów w 4. tygodniu i 17 punktów w 24. tygodniu. Istotną statystycznie korzyść ze stosowania AVA + BSC stwierdzono po 4 tygodniach leczenia (p < 0,001).

Mediana wyniku MCT istotnie wzrosła z 7 do 15 pkt w 4. tygodniu (p < 0,001). Po 24. tygodniach leczenia mediana wyniku MCT utrzymała się na stałym poziomie tj. 16 pkt, co wskazuje na osiągnięcie kontroli choroby (MCT ≥ 13).

Mediana stężenia tryptazy w surowicy uległa znamiennej statystycznie redukcji względem wartości początkowej i wyniosła 6 ng/ml w 24. tygodniu leczenia (p<0,001). W badaniu AVATAR odnotowano poprawę zmian skórnych. Nie podano szczegółowych wyników dotyczących objawów skórnych.

Tabela 13. Wyniki skuteczności badania RWE AVATAR.

Punkt końcowy	Publikacja	Okres obserwacji	AVA		Różnica median	p-wartość [^]
			Wartość początkowa Mediana (Me)	Wartość końcowa Mediana (Me)		
Wynik kwestionariusza MCT	Pyatilova 2025	4 tyg.	7 (N=15*)	15 (N=15*)	-8	p<0,001
		24 tyg.		16 (n=15*)	-9	i.s.**
4 tyg.		53 (N=15*)	42 (N=15*)	-11	b.d	
24 tyg.			6 (N=15*)	-47	p<0,001	
Wynik jakości życia wg kwestionariusza MC-QoL		4 tyg.	61 (N=15*)	33 (N=15*)	-28	p<0,001
		24 tyg.		17 (N=15*)	-44	i.s.**

Uwagi autorów: interpretacja: wynik MCT ≥ 13 pkt. świadczy o kontroli choroby.

[^]dla porównania wartości początkowej względem wartości końcowej.

*dane przedstawiono dla 15 chorych, u których rozpoczęto leczenie AVA i którzy tolerowali leczenie.

**w publikacji nie wskazano p-wartości. Uwzględniając IS zmiany względem wartości początkowych w tyg. 4, założono, iż poprawa w tyg. 24. także jest IS.

Źródło: AKL Wnioskodawcy (str. 114-116).

4.2.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii AVA przedstawiono w oparciu o jedną publikację pełnotekstową (Gotlib 2023b) oraz jedną publikację będącą abstraktem konferencyjnym (Sabato 2024). W części 2. badania wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie. Z kolei wśród wszystkich chorych przyjmujących AVA w części 1, 2 oraz 3 badania mediana okresu obserwacji była równa 25,2 miesiący.

Zbieranie danych z otwartej fazy badania nie zostało jeszcze zakończone. Zakończenie badania planowane jest na 2027 r.

Wyniki analizy bezpieczeństwa – część 2. badania PIONEER

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u ponad dwukrotnie wyższego odsetka pacjentów stosujących PLC + BSC porównaniu do pacjentów stosujących AVA + BSC (odpowiednio 11% vs 5% pacjentów), ale różnica ta nie była istotna statystycznie. Żadne z tych zdarzeń nie zostało zaklasyfikowane jako związane z leczeniem.

Działania niepożądane związane z leczeniem ogółem zgłoszono u ok. połowy pacjentów biorących udział w badaniu PIONEER ok. 55% w ramieniu AVA + BSC vs ok. 45% w ramieniu PLC+BSC). Nie odnotowano istotnej różnicy między ramionami badania. Większość TRAE charakteryzowała się nasileniem 1. i 2. stopnia i nie prowadziła do przerwania leczenia. Najczęściej występującymi TRAE w ramieniu AVA + BSC był ból głowy, obrzęk obwodowy, mdłości oraz obrzęk okołoczodołowy. Istotnie częściej w grupie AVA + BSC w porównaniu do PLC + BSC występował obrzęk obwodowy (6,4% vs 1,4%).

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania obejmujące zmiany poznawcze (amnezja, upośledzenie pamięci, zmiana stanu psychicznego, upośledzenie umysłowe i wahania nastroju) wystąpiły u czterech pacjentów (3%) leczonych AVA+ BSC w porównaniu z trzema pacjentami (4%) otrzymującymi PLC+BSC. W żadnej z grup nie wystąpiły krwawienia wewnętrzne.

W badaniu PIONEER zdarzenia niepożądane ogółem zgłaszało ok. 91-93% chorych. Większość AE miała nasilenie 1. i 2. stopnia, a AE o nasileniu ≥ 3 stopnia obserwowano u ok. 21% wszystkich chorych w badaniu. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie częstości występowania AE ogółem, AE o nasileniu 1. i 2. stopnia oraz ≥ 3 stopnia między ramionami badania. U niewielkiego odsetka chorych w obu grupach konieczne było zmniejszenie dawki w związku z AE. Częstość występowania obrzęku twarzy oraz zwiększonego stężenia fosfatazy alkalicznej we krwi była istotnie większa w ramieniu AVA + BSC w porównaniu do ramienia PLC + BSC. jednak odsetek chorych zgłaszających każde z tych AE nie przekroczył 10%. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Rozdziale 5. AKL Wnioskodawcy.

Tabela 14 Wyniki analizy bezpieczeństwa – część 2. badania PIONEER

Kategoria	Punkt końcowy	Publikacja	Okres obserwacji	AVA+BSC	PLC+BSC	OR (95% CI)	RD (95% CI)
				n/N(%)	n/N(%)		
Zgon		Gotlib 2023b	Do 48 tyg.	0/141 (0,0)	0/71 (0,0)	-	-
SAE ogółem	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Gotlib 2023b Sabato 2024	24 tyg.	7/141 (5,0)	8/71 (11,3)	0,41 (0,14; 1,18)	-0,06 (0,14; 0,02)
TRAE	Dowolne TRAE	Gotlib 2023b	24 tyg.	77/141 (54,6)	32/71 (45,1)	1,47 (0,83; 2,60)	0,10 (-0,05; 0,24)
	TRAE 1. i 2. stopnia nasilenia			74/141 (52,5)	30/71 (42,3)	1,51 (0,85; 2,68)	0,10 (-0,04; 0,24)
	TRAE ≥3. stopnia nasilenia			3/141 (2,1)	2/71 (2,8)	0,75 (0,12; 4,59)	-0,01 (-0,05; 0,04)

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Rozdziale 5. AKL Wnioskodawcy.

Tabela 15 Wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji chorych przyjmujących AVA 25 mg QD + BSC w części 1., 2. i 3. badania PIONEER

Kategoria	Punkt końcowy	Publikacja	Okres obserwacji (Me)	AVA+BSC
				n/N(%)
Zgon				
		Sabato 2024	113 tyg. ^{##} (25,2 mies.)	1/226 (0,4)
		Oude-Elberink 2025	159 tyg. ^{##} (35,3 mies.)	1/226 (0,4)
SAE ogółem	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem			
		Sabato 2024	113 tyg. ^{##} 25,2 mies.	38/226 (16,8) [^]
		Oude-Elberink 2025	159 tyg. ^{##} (35,3 mies.)	45/226 (19,9) [^]
TRAE	Dowolne TRAE			
		Sabato 2024	113 tyg. ^{##} 25,2 mies.	158/226 (69,9)
	TRAE 1. stopnia nasilenia			
	TRAE 2. stopnia nasilenia			
	TRAE ≥3. stopnia nasilenia			
		Sabato 2024	113 tyg. ^{##} 25,2 mies.	13/226 (5,8)
		Oude-Elberink 2025	159 tyg. ^{##} (35,3 mies.)	168/226 (74,3)
	Ciężkie TRAE			
		Sabato 2024	113 tyg. ^{##} 25,2 mies.	3/226 (1,3)
	TRAE prowadzące do przerwania stosowania leku badanego	Sabato 2024	113 tyg. ^{##} (25,2 mies.)	6/226 (2,7)
		Oude-Elberink 2025	159 tyg. ^{##} (35,3 mies.)	7/226 (3,1)
	TRAE prowadzące do czasowego przerwania stosowania leku badanego			
	TRAE prowadzące do zmniejszenia dawki leku badanego			
	TRAE prowadzące do trwałego odstawienia leku badanego			
AE szczególnego zainteresowania	Zdarzenia niepożądane szczegółowego zainteresowania			
AE	Dowolne AE			
		Sabato 2024	113 tyg. ^{##} (25,2 mies.)	223/226 (98,7)
		Oude-Elberink 2025	159 tyg. ^{##} (35,3 mies.)	224/226 (99,1)
	AE 1. stopnia nasilenia			
	AE 2. stopnia nasilenia			
	AE ≥3. stopnia nasilenia			
		Sabato 2024	113 tyg. ^{##} (25,2 mies.)	94/226 (41,6)
		Oude-Elberink 2025	159 tyg. ^{##} (35,3 mies.)	103/226 (45,6)
	AE prowadzące do czasowego przerwania stosowania leku badanego			
	AE prowadzące do zmniejszenia dawki leku badanego			

	AE prowadzące do trwałego odstawienia leku badanego			
--	---	--	--	--

*Klasyfikacja została przedstawiona w oparciu o MedDRA 25.0. Wszystkie zdarzenia wystąpiły w czasie leczenia. Przy występowaniu wielu zdarzeń jednego rodzaju u jednego chorego, chory był liczony tylko raz.

##: obliczenia analityków Agencji: okres obserwacji ustandaryzowany do ilości pełnych tygodni przy założeniach 1 rok = 52 tygodnie, 1 miesiąc = 4,5 tygodnia; wartości zaokrąglone do liczb całkowitych przy założeniach 1 rok = 52 tygodnie, 1 miesiąc = 4,5 tygodnia; wartości zaokrąglone do liczb całkowitych (pełne wartości: 2 lata = 104 tyg., 25,2 mies. = 113,4 tyg., 35,3 mies. = 158,85 tyg.).

Skróty: AE zdarzenia niepożądane, ang. adverse events; AVA, awaprytynib; BSC, najlepsze leczenie wspomagające, ang. best supportive care; n, liczba obserwacji lub zdarzeń; N, całkowita liczba chorych, CI, przedział ufności, ang. confidence interval; IS, istotność statystyczna; n, liczba obserwacji lub zdarzeń; N, całkowita liczba chorych; difference. TRAE, działania niepożądane związane z leczeniem, ang. treatment related adverse events.

Źródło: AKL Wnioskodawcy (str. 92-113).

4.2.4. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Na stronach FDA, EMA oraz URPL nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku AVA, które nie znajdują się w ChPL.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazach ADRReports, WHO UMC oraz FAERS należały zdarzenia z kategorii zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych oraz urazów, zatruc i powikłań po zabiegach. Szczegółowe wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa znajdują się w AKL Wnioskodawcy (str. 120-125).

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) oraz analizę kosztów i konsekwencji (CCA).

Porównywane interwencje

Ocenianą interwencję porównano z najlepszym leczeniem wspomagającym BSC (które obejmuje m.in. blokery receptora H₁ i H₂, inhibitory pompy protonowej oraz kortykosteroidy).

Populacja docelowa

Dorośli chorzy (od 18 r.ż.) na ISM z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niedostatecznie kontrolowanymi leczeniem objawowym.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

Przyjęto [REDAKTOWANO] horyzont czasowy.

Model

Do symulacji przebiegu choroby u pacjentów otrzymujących porównywane terapie, zastosowano model Markowa wykonany w programie MS Excel. Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Oceniono, że śmiertelność wśród chorych na indolentną postać mastocytozy jest na poziomie śmiertelności ogólnej. Wyjątkiem jest stan SSM i AdvSM, do których może progresować chory, gdzie przyjęto 5,5-krotnie większe prawdopodobieństwo zgonu niż w populacji ogólnej. W związku z tym przyjęto czas modelowania równy [REDAKTOWANO], co przekłada się na [REDAKTOWANO] letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni), a ponadto w obliczeniach uwzględniono korektę połowy cyklu.

W modelu uwzględniono następujące stany zdrowia:

- ISM - okres wstępnego leczenia,
- ISM - okres podtrzymujący z leczeniem awaprytynibem (AVA),
- ISM - okres podtrzymujący z najlepszą opieką wspomagającą (BSC),
- Tłąca się mastocytoza układowa (SSM, ang. *smoldering systemic mastocytosis*),
- Zaawansowana mastocytoza układowa (AdvSM, ang. *advanced systemic mastocytosis*),
- Zgon.

Dodatkowo, w ramach stanów zdrowia dotyczących ISM uwzględniono [REDAKTOWANO]

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach 4-tygodniowych (co odpowiada długości jednego cyklu podawania leków w analizowanych schematach leczenia) w horyzoncie dożywotnim. Zdarzenia, takie jak progresja w bardziej zaawansowaną postać choroby albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

3

Źródło: AE Wnioskodawcy, str. 22.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Początkową charakterystykę chorych w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Początkowa charakterystyka chorych w modelu

Parametr	Wartość	Źródło
		Badanie kliniczne PIONEER, chorzy na ISM z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim

Źródło: AE Wnioskodawcy, str. 21–22.

Skróty: AVA, awaprytynib; BSC, najlepsze leczenie wspomagające, ang. best supportive care; ISM, indolentna mastocytoza układowa, ang. indolent systemic mastocytosis.

Skuteczność kliniczna

Szczegółowe informacje dotyczące wyników badania PIONEER w zakresie odpowiedzi na leczenie AVA przedstawiono w rozdziale 5.2 AWA.

Szczegółowe informacje dotyczące wyników badania PIONEER w zakresie odpowiedzi na leczenie w ramieniu komparatora przedstawiono w rozdziale 5.2 AWA.

-
-
-
-

Szczegółowe informacje dotyczące rozkładów ciężkości nasilenia objawów dla powyższych założeń zostały przedstawione w rozdziale 5.2.3. AE Wnioskodawcy.

Prawdopodobieństwo przejść do stanów SSM i AdvSM

Progresje ISM → SSM, ISM → AdvSM i SSM → AdvSM zostały uznane w modelu za nieodwracalne. Przyjęte wskaźniki progresji uwzględniono w każdym cyklu modelu ekonomicznego. Nie przyjmowano odmiennego ryzyka progresji z ISM do SSM lub AdvSM w zależności od obecnie stosowanej terapii (AVA lub BSC). Informacje dotyczące prawdopodobieństwa progresji na cykl w analizie podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej. Dane dla analizy wrażliwości znajdują się w rozdz. 5.2.4. AE Wnioskodawcy.

Tabela 17. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Źródło: AE Wnioskodawcy, str. 31.

Śmiertelność

Na podstawie danych GUS dla 2024 roku oszacowano prawdopodobieństwo zgonu (śmiertelność ogólna), którą przypisano w zależności od wieku i płci chorego w każdym cyklu modelu. Dodatkowo w uwzględnionych stanach zdrowia zastosowano współczynnik śmiertelności (MRR, ang. *mortality rate ratio*), odzwierciedlający zwiększone ryzyko śmiertelności w danym stanie zdrowia, względem populacji ogólnej. Szczegółowe informacje dotyczące przyjętych MRR przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Śmiertelność w uwzględnionych stanach zdrowia (względem śmiertelności ogólnej)

Mastocytoza - ciężkość nasilenia objawów	MRR	Źródło
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	
SSM	5,50	Tefferi 2018 – HR SSM vs ISM
AdvSM	5,50	Tefferi 2018 – HR: SSM vs ISM i HR: ASM vs SSM

Źródło: AE Wnioskodawcy, str. 32–33.

Uwzględnione koszty

W AE wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegółowe informacje w rozdz. 6. AE wnioskodawcy):

- koszty leków,
- koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego,
- koszty zużycia zasobów opieki zdrowotnej (w tym koszt leczenia objawów mastocytozy, koszt opieki nad chorym oraz koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia),
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty przejścia w stan SSM i AdvSM.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne i zostały przedstawione jako uśredniona wartość na cykl, biorąc pod uwagę koszty z całego horyzontu czasowego analizy (koszty te dotyczą sytuacji, w której chorzy pozostają na aktywnej terapii).

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia i poziomów ciężkości nasilenia objawów uwzględnionych w modelu określono na podstawie danych dotyczących jakości życia uzyskanych z badania PIONEER (w przypadku ciężkości nasilenia objawów w stanach ISM). Wartość jakości życia dla stanu AdvSM została oszacowana na podstawie danych dostarczonych przez Wnioskodawcę, a jakość życia stanu SSM została oszacowana jako średnia stanu AdvSM oraz stanu ciężkiego ISM. W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

Przyjęte wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wartości użyteczności przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia i poziomów ciężkości nasilenia objawów mastocytozy w modelu

Mastocytoza - ciężkość nasilenia objawów	Użyteczność	Źródło
ISM – Łagodna		
ISM – Umiarkowana		
ISM – Ciężka		
SSM		
AdvSM		

Skróty: AdvSM, zaawansowana mastocytoza układowa, ang. advanced systemic mastocytosis; ISM, indolentna mastocytoza układowa, ang. indolent systemic mastocytosis; SSM, tłąca się mastocytoza układowa, ang. smoldering systemic mastocytosis.

Źródło: AE Wnioskodawcy, str. 34.

Szczegółowe informacje dotyczące zmian w zakresie użyteczności stanów zdrowia, w tym wynikających z odpowiedzi na zastosowane leczenie, wieku pacjentów oraz występowania zdarzeń niepożądanych, przedstawiono w rozdz. 5.3. AE Wnioskodawcy.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej, w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej w wariantach z RSS i bez RSS.

Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej CUA

Parametr	AVA vs BSC			
	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna	
	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
Koszt inkrementalny technologii wnioskowanej vs komparator [PLN]				
Inkrementalny wynik zdrowotny [QALY]				
ICUR [PLN/QALY]		4 119 318,03		4 109 281,72
Progowa CZN za opak. leku Ayvakyt [PLN]				

Skróty: AVA, awaprytynib; BSC, najlepsze leczenie wspomagające, ang. best supportive care; CZN, cena zbytu netto; RSS, schemat podziału ryzyka, ang. risk sharing scheme; QALY, lata życia skorygowane o jakość, ang. quality adjusted life years; PLN, polski złoty.

Źródło: AE Wnioskodawcy, str. 81-82.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie AVA w miejsce BSC jest . Oszacowany ICUR dla porównania ocenianej interwencji z komparatorem z perspektywy płatnika publicznego wyniósł ok. PLN/QALY w wariantcie z RSS i ok. 4,1 mln PLN/QALY w wariantcie bez RSS. Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 244 821 PLN/QALY.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej z perspektywy płatnika publicznego, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności, wynosi [REDACTED]

Wnioskodawca przedstawił badanie RCT (PIONNER) dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem, zatem w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wszystkie warianty oszacowań progowej ceny zbytu netto AVA w ramach analizy podstawowej przedstawiono w rozdziale powyżej. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

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

Analiza deterministyczna

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*). W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Żaden z testowanych scenariuszy nie skutkował zmianą wnioskowania z analizy. Największy wpływ na wartość ICUR w stosunku do scenariusza podstawowego uzyskano dla wariantów, w których przyjęto:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

W ramach analizy CCA uzyskano wartości ICUR wskazane w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wyniki analizy CCA

Wariant	Wartość ICUR [PLN/QALY]			
	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna	
	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
[REDACTED]	[REDACTED]	1 135 230,17 [REDACTED]	[REDACTED]	1 132 520,29 [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	4 722 969,92 [REDACTED]	[REDACTED]	4 712 933,61 [REDACTED]

Źródło: AE Wnioskodawcy, str. 90–111.

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzono 1 000 symulacji metodą Monte Carlo (w programie MS Excel). Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej przez Wnioskodawcę wskazują, że prawdopodobieństwo tego, iż wnioskowana technologia będzie kosztowo efektywna względem BSC (poniżej progu opłacalności 244 821 PLN/QALY.) wynosi [REDACTED]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 22. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	–
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	–
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	–
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto [REDAKTOWANO] horyzont czasowy
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	–
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną oraz analizę probabilistyczną.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia zidentyfikowane przez Wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 12):

1. W analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy.

2.

3.

4.

5. W analizie założono, że po 24. tygodniach terapii BSC rozkład ciężkości nasilenia objawów będzie powracał przez kolejne 24 tygodnie (6 cykli modelu) do rozkładu wyjściowego, pomimo tego, że w okresie pierwszych 24. tygodni terapii BSC chorzy wykazywali poprawę nasilenia choroby. Założenie to wynika z tego, że poprawa ta najprawdopodobniej związana jest z efektem placebo i może nie odzwierciedlać rzeczywistego oczekiwanego stanu zdrowia w perspektywie długoterminowej.

6.

7.

8.

9.

10.

11.

12. W kontekście kosztów podania leków przyjęto, że przepisanie leków będzie odbywać się w ramach wizyt monitorujących, wycenianych w ramach kosztów zużycia opieki zdrowotnej, a więc koszty podania leków w terapii AVA i BSC są zerowe.

13. W ramach kosztów leczenia objawów nie uwzględniono 2 z 11 podkategorii skali TSS, tj. bólu kości i zmęczenia, ze względu na założenie, że nie są to objawy wymagające dodatkowej wyceny.

14. Na ograniczenie modelowania kosztów opieki nad chorym wpływa wykorzystanie danych dotyczących innych niż wnioskowana jednostek chorobowych, ze względu na brak danych dla ISM.

15.

16. Założono także, że oznaczenie stężenia tryptazy w surowicy krwi może być rozliczane w ramach świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu, a jego koszt będzie ponoszony przez płatnika publicznego, mimo niewykazania powyższego badania w ramach badań ambulatoryjnych.

17. .
18. Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych. Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.
19. Istotnym ograniczeniem analizy jest również brak odnalezionych (w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym) innych analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego, z uwagi na brak możliwości skonfrontowania uwzględnionej struktury modelu, przyjętych założeń oraz uzyskanych wyników opłacalności kosztowej z inną analizą wykonaną w Polsce lub za granicą. Natomiast dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Dane skuteczności i bezpieczeństwa w AE zaczerpnięto z AKL, wobec czego ograniczenia analizy klinicznej wnioskodawcy przenoszą się bezpośrednio na ograniczenia analizy ekonomicznej.
- Brak długoterminowych danych oceniających skuteczność terapii, ostateczne wyniki z części 3. badania będą opublikowane w styczniu 2027 r.
- Udziały w rynku technologii wnioskowanej i BSC w poszczególnych scenariuszach analiz, zostały określone na podstawie wyników [REDACTED] [REDACTED]

Walidacja wewnętrzna

Model AE został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu (wprowadzono zerowe oraz skrajne wartości wejściowe oraz testowano czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu).

Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca nie zidentyfikował opublikowanych długoterminowych badań oceniających skuteczność analizowanej interwencji, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami niniejszej analizy.

Walidacja konwergencji

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

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ, Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obejmujący okres od 2026 roku.

Struktura modelu

W modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową stanowią chorzy na ISM z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niedostatecznie kontrolowanymi leczeniem objawowym.

Udziały w rynku

Wnioskodawca wskazał na udziały w rynku AVA na poziomie [] w 1. roku oraz [] w 2. roku.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono koszty: koszty leków, koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego, koszty zużycia zasobów opieki zdrowotnej (w tym koszt leczenia objawów mastocytozy, koszt opieki nad chorym i koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia), koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty przejścia w stan tłęcej się mastocytozy układowej i zaawansowanej mastocytozy układowej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[]	[]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	38 (w tym 0 we wnioskowanym wskazaniu)	[]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[]	[]

Źródło: BIA Wnioskodawcy, rozdz. 2.5.6.

Liczebność populacji oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego oraz danych epidemiologicznych. W wariancie minimalnym oraz maksymalnym wykorzystano oszacowanie w oparciu o dane epidemiologiczne (dane literaturowe) oraz dane GUS dotyczące liczebności dorosłej populacji Polski. Ze względu na brak badań epidemiologicznych przeprowadzonych w Polsce, prawdopodobną liczebność populacji docelowej określono, w wariancie podstawowym, na podstawie wyników badania ankietowego, []

[REDAKOWANE]. Szczegóły w BIA Wnioskodawcy (str. 16-22).

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) z perspektywy NFZ [PLN]

Kategoria kosztów	bez RSS		z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
Koszty pozostałe	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
Koszty sumaryczne	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
Koszty pozostałe	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
Koszty sumaryczne	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
Koszty pozostałe	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
Koszty sumaryczne	63 000 102	86 028 772	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]

Źródło: plik obliczeniowy BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.8.2. BIA Wnioskodawcy

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego AVA w wariantcie podstawowym spowoduje [REDAKOWANE] ok. 63 mln PLN w 1. roku i o ok. 86,03 mln PLN w 2. roku refundacji w wariantcie bez RSS.

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Wnioskodawcy (wariant podstawowy) z perspektywy wspólnej [PLN]

Kategoria kosztów	bez RSS		z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
Koszty pozostałe	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
Koszty sumaryczne	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
Koszty pozostałe	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
Koszty sumaryczne	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
Koszty pozostałe	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
Koszty sumaryczne	62 887 582	85 920 637	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]

Źródło: plik obliczeniowy BIA Wnioskodawcy, rozdz. 2.8.2. BIA wnioskodawcy

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego AVA w wariantcie podstawowym przełoży się na [REDAKOWANE]

62,89 mln PLN w 1. roku i ok. 85,92 mln PLN w 2. roku refundacji w wariancie bez RSS.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił wartości skrajne liczebności populacji docelowej (wariant minimalny i maksymalny). Przeprowadzono również jednokierunkową analizę wrażliwości uwzględniającą zmienną parametrów, które w największym stopniu, zdaniem wnioskodawcy, wpływają na wyniki analizy oraz cechujących się największą niepewnością. W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

Wariant minimalny i maksymalny analizy podstawowej

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie minimalnym oraz maksymalnym z perspektywy NFZ [PLN]

Wariant	Wydatki inkrementalne	
	I rok	II rok
z RSS		
minimalny		
maksymalny		
bez RSS		
minimalny	38 220 062	55 313 961
maksymalny	89 880 145	119 695 166

Źródło: plik obliczeniowy BIA Wnioskodawcy, rozdz. 2.8.2. BIA wnioskodawcy

W przypadku minimalnej rocznej liczby pacjentów z populacji docelowej wydatki inkrementalne w wariancie z RSS oszacowano na ok. w 1. roku i ok. w 2. roku analizy, natomiast w wariancie bez RSS wydatki inkrementalne wyniosą ok. 38,22 mln PLN w 1. roku i ok. 55,31 mln PLN w 2. roku analizy.

Natomiast w przypadku przyjęcia maksymalnej rocznej liczby pacjentów z populacji docelowej wydatki inkrementalne w wariancie z RSS oszacowano na ok. w 1. roku i ok. w 2. roku analizy, natomiast w wariancie bez RSS wydatki inkrementalne wyniosą ok. 89,88 mln PLN w 1. roku i 119,7 mln PLN w 2. roku analizy.

Analiza wrażliwości

Według Wnioskodawcy wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry i scenariusze:

-
-
-
-

Zmiana któregokolwiek z pozostałych parametrów i scenariuszy wpływa na koszt inkrementalny w stopniu mniejszym niż w perspektywach płatnika publicznego i wspólnej,

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca w analizie podstawowej przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej, które zostały określone na podstawie wyników badania ankietowego, [REDACTED]
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytocznymi AOTMIT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Podobnie jak w przypadku oszacowań dotyczących populacji docelowej, udziały w rynku technologii wnioskowanej i BSC w poszczególnych scenariuszach analizy określono na podstawie wyników badania ankietowego, [REDACTED]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	nd	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizy scenariuszy uwzględniające przyjęcie alternatywnych założeń m.in. włączenie nowych chorych do leczenia wyłącznie na początku roku czy minimalne oraz maksymalne udziały w rynku wnioskowanej technologii w 1. roku.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia analizy według Wnioskodawcy (BIA s. 54-55):

- Liczebność populacji docelowej oraz udziały w rynku technologii wnioskowanej i BSC w poszczególnych scenariuszach analizy określono na podstawie wyników Badania ankietowego. [REDACTED]

- [REDACTED] Prognozowane udziały rynkowe również bazują wyłącznie na opinii [REDACTED]. Liczebność populacji docelowej oraz przyjęte udziały rynkowe są zatem ograniczone i cechują się niepewnością.

- [REDACTED]
- W niniejszej analizie występują również ograniczenia związane ze strukturą modelu ekonomicznego, modelowaniem skuteczności, bezpieczeństwa oraz kosztów porównywanych terapii, które to modelowanie bazuje na modelu wykorzystanym w Analizie ekonomicznej. Zatem należy podkreślić, że większość ograniczeń wyodrębnionych w 12. rozdziale Analizy ekonomicznej, dotyczą również niniejszej analizy.
- W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach istniejącej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1.
- Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni.
- Dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

Komentarz Analityków Agencji

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku AVA w leczeniu ISM W ramach programu lekowego B.115. leczenie chorych na mastocytozy układowe (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.0).”

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego AVA w wariantcie podstawowym spowoduje [REDACTED]

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

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Dodatkowe uwagi do programu lekowego

W odnalezionych najnowszych wytycznych NCCN 2026, w dokumentacji producenta do wniosku nr 212608Orig1s013 dotyczącym leku AVA z 2023 roku⁴ oraz w ulotce produktu leczniczego AVA^{5,6} wskazano, że terapia AVA w indolentnej mastocytozie układowej nie jest zalecana u pacjentów z liczbą płytek krwi (PLT) $< 50 \times 10^9/L$. Należy rozważyć wprowadzenie kryterium kwalifikacji do terapii liczba płytek krwi $> 50 \times 10^9/L$ w programie lekowym dla pacjentów z ISM z zastosowaniem AVA.

⁴ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/212608Orig1s013.pdf

⁵ <https://www.blueprintmedicines.com/wp-content/uploads/uspi/AYVAKIT.pdf>

⁶ <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=212608>

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania AVA we wskazaniu leczenie chorych na ISM z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niedostatecznie kontrolowanymi leczeniem objawowym przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <https://scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Portugalia – <https://www.infarmed.pt/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Dania – <https://medicinraadet.dk/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Australia – <https://www.health.gov.au/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 10.03.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Ayvakyt, avapritinib, avapritinib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje (HAS 2024, G-BA 2024) dotyczące analizowanego wskazania oraz informacje o trzech trwających ocenach w Danii, Irlandii i Kanadzie. Pozytywne rekomendacje G-BA i HAS potwierdzają, że AVA stanowi nową opcję leczenia objawowego dla dorosłych pacjentów z ISM z objawami o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zapewniając umiarkowaną, choć ograniczoną klinicznie poprawę przy profilu bezpieczeństwa porównywalnym do placebo, wskazując na niewielką dodatkową wartość kliniczną terapii.

Szczegóły w zakresie wydanych rekomendacji refundacyjnych i uzasadnień przedstawia tabela poniżej.

Tabela 28. Rekomendacje refundacyjne dla AVA

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
G-BA 2024 (Gemeinsame Bundesausschuss) Niemcy	Leczenie dorosłych pacjentów z ISM z objawami o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie można osiągnąć wystarczającej kontroli za pomocą leczenia objawowego.	Rekomendacja pozytywna W ocenie G-BA dodatkowa korzyść AVA w leczeniu dorosłych pacjentów z ISM z objawami o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, niewystarczająco kontrolowanymi leczeniem objawowym, jest uznana za udowodnioną z mocy prawa na podstawie statusu leku sierociego. G-BA ocenia zakres tej korzyści. Analiza kliniczna • Ocena skuteczności klinicznej AVA opierała się na badaniu PIONEER, w którym AVA porównywano z placebo, przy czym w obu ramionach stosowano najlepsze leczenie wspomagające (BSC) przez okres 24 tygodni. • W odniesieniu do przeżycia całkowitego w żadnym z ramion badania nie odnotowano zgonów, dlatego na podstawie dostępnych danych nie stwierdzono istotnych różnic między grupami. • W kategorii punktów końcowych dotyczących chorobowości dostępne są wyniki dotyczące: objawów zgłaszanych przez pacjentów (ISM-SAF, PGIS), stanu zdrowia (EQ-5D VAS). • Wyniki analizy opatych na ISM-SAF wykazano istotną przewagę leczenia AVA w zakresie objawów skórnych. W odniesieniu do objawów z przewodu pokarmowego oraz objawów neurokognitywnych nie stwierdzono różnic między AVA a placebo. • Dodatkowo wykazano korzyść kliniczną w punktach końcowych PGIS i EQ-5D VAS, wskazując na poprawę ogólnej oceny stanu zdrowia i ciężkości objawów. • W analizach obejmujących jakość życia zastosowano narzędzia SF-12 oraz MC-QoL. W zakresie wyniku PCS (<i>Physical Component Summary</i>) narzędzia SF-12 wykazano przewagę AVA. W przypadku narzędzia MC-QoL, mimo obserwowanych różnic między ramionami, nie można z wystarczającą pewnością stwierdzić, że efekt ten ma znaczenie kliniczne.

		W analizie działań niepożądanych nie zidentyfikowano różnic istotnych z punktu widzenia oceny klinicznej. Profil bezpieczeństwa AVA nie różnił się istotnie od placebo stosowanego w połączeniu z BSC. Podsumowując, G-BA ocenia, że w leczeniu ISM z umiarkowanymi do ciężkich objawami AVA zapewnia niewielką dodatkową korzyść kliniczną. <u>Lek został objęty refundacją w ocenianym wskazaniu w ustawowym systemie ubezpieczeń zdrowotnych.</u> <i>Data wydania rekomendacji: 20 czerwca 2024 r.</i>
HAS 2024 (Haute Autorité de Santé) Francja	Leczenie dorosłych pacjentów z ISM, której towarzyszą umiarkowane lub ciężkie objawy, które nie są odpowiednio kontrolowane przez leczenie objawowe.	Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie:</u> - Korzyść kliniczna ISM z objawami o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, niewystarczająco kontrolowanymi leczeniem objawowym jest rzadką chorobą, w której przeżycie jest zazwyczaj zbliżone do populacji ogólnej, która może powodować istotną niepełnosprawność. Produkt leczniczy o działaniu objawowym jest nową opcją terapeutyczną dla dorosłych pacjentów z ISM z objawami o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, niewystarczająco kontrolowanymi leczeniem objawowym. Stosunek korzyści w zakresie skuteczności klinicznej do ryzyka związanego ze zdarzeniami niepożądanymi oceniono jako umiarkowany, ze względu na niewielką różnicę obserwowaną między grupą otrzymującą AVA a grupą placebo w zakresie średniej zmiany całkowitego wyniku ISM-SAF TSS od wartości wyjściowej do 24. tygodnia obserwacji (-6 punktów w skali ISM-SAF TSS mierzonej w zakresie 110 punktów). - Wpływ na zdrowie publiczne Biorąc pod uwagę: - ciężkość choroby i częstość jej występowania; - częściowo zaspokojoną potrzebę zdrowotną; - częściową odpowiedź na zidentyfikowaną potrzebę (wykazano przewagę nad placebo w zakresie średniej zmiany ISM-SAF TSS od wartości wyjściowej do 24. tygodnia: -6 punktów w skali 110-punktowej), ale z ograniczeniami dotyczącymi istotności klinicznej tej niewielkiej różnicy; - ograniczony w czasie charakter dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa (mediana czasu leczenia w badaniu: 18 miesięcy); - brak dowodów na dodatkowy wpływ na chorobowość i śmiertelność oraz jakość życia; - brak dowodów na wpływ na organizację opieki zdrowotnej, uznano, że AVA prawdopodobnie <u>nie będzie miał dodatkowego wpływu</u> na zdrowie publiczne. Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe elementy, Komisja uznała, że korzyść kliniczna produktu AVA jest umiarkowana we wskazaniu objętym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu. Komisja wydała pozytywną opinię w sprawie włączenia produktu leczniczego AVA: - do wykazu leków refundowanych w leczeniu ambulatoryjnym, - do wykazu leków refundowanych stosowanych w ramach leczenia szpitalnego, - we wskazaniu i w dawkowaniu zgodnym z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu. Rekomendowany poziom refundacji w leczeniu ambulatoryjnym: 30%. Komisja uznała, że AVA zapewnia <u>niewielką dodatkową wartość kliniczną</u> obecnej ścieżce terapeutycznej, obejmującej dostępne komparatory. <i>Data wydania rekomendacji: 10 lipca 2024 r.</i>
Medicinerådet Dania	Dorośli pacjenci z ISM o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu objawów, u których leczenie objawowe nie zapewnia dostatecznej kontroli.	W trakcie oceny Medicinerådet Rozpoczęcie oceny: 13 sierpnia 2025 r. Przekazanie raportu z oceny wnioskodawcy: 13 lutego 2026 r. Na podstawie przygotowanego raportu prowadzone są negocjacje dotyczące ceny leku z wnioskodawcą. <u>Oczekiwany termin podjęcia decyzji w sprawie rekomendacji: 25 marca 2026 r.</u>
NCPE (National Centre for Pharmacoeconomics) Irlandia	Leczenie dorosłych pacjentów z ISM z objawami o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, które nie są odpowiednio	W trakcie oceny NCPE Rozpoczęcie szybkiego przeglądu: 24 marca 2025 r. Zakończenie szybkiego przeglądu: 17 kwietnia 2025 r.

	kontrolowane podczas leczenia objawowego.	Wynik szybkiego przeglądu: zaleca się przeprowadzenie pełnej oceny HTA w celu oceny skuteczności klinicznej oraz efektywności kosztowej AVA w porównaniu z obecnym standardem leczenia. Zlecenie pełnej oceny: 1 maja 2025 r. <u>Status oceny: oczekiwanie na złożenie pełnej dokumentacji HTA przez wnioskodawcę.</u>
CDA-AMC (Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada) Kanada	Leczenie dorosłych pacjentów z ISM z objawami o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, które nie są odpowiednio kontrolowane za pomocą leczenia objawowego.	W trakcie oceny CDA-AMC Rozpoczęcie przeglądu: 25 lipca 2025 r. <u>Brak informacji o terminie wydania rekomendacji.</u>

Skróty: BSC, najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); CDA-AMC, *Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada*; G-BA, *Gemeinsame Bundesausschuss*; HAS, *Haute Autorité de Santé*; ISM, indolentna mastocytoza układowa (ang. *indolent systemic mastocytosis*); ISM-SAF, kwestionariusz oceny objawów indolentnej mastocytozy układowej (ang. *indolent systemic mastocytosis symptom assessment form*); MC-QoL, kwestionariusz jakości życia dla chorych na mastocytozę (ang. *Mastocytosis Quality of Life Questionnaire*); NCPE, *National Centre for Pharmacoeconomics*; SF-12, 12-domenowa skrócona ankieta dotycząca zdrowia (ang. *The 12-item Short Form Survey*), SSS, wynik dotyczący objawów skórnych (ang. *skin symptom score*); TSS, całkowity wynik dot. objawów (ang. *total symptom score*).

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 29. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Tak	aSM, ISM		
Belgia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Bułgaria	Tak	Tak	sSM, ISM		
Chorwacja	Tak	Tak	aSM		
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Czechy	Tak	Tak	aSM, ISM		
Dania	Tak	Tak	aSM		
Estonia	Tak	Tak	aSM		
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Francja	Tak	Tak	aSM, ISM		
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Hiszpania	Tak	Tak	aSM		
Holandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Luksemburg	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Niemcy	Tak	Tak	aSM, ISM		
Norwegia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Rumunia	Tak	Tak	aSM		
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowenia	Tak	Tak	aSM		
Szwajcaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Szwecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Włochy	Tak	Tak	aSM, ISM		

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę lek AVA (stan na 21.09.2025 r.) jest finansowany w 12 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). W żadnym z wymienionych krajów nie wskazano procentowego poziomu refundacji leku ze środków publicznych. W sześciu krajach warunki refundacji są zgodne z ChPL, natomiast w dwóch krajach warunkiem refundacji jest indywidualna zgoda. W sześciu krajach refundacja obejmuje ISM. [redacted]. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty Wnioskodawcy	
Analiza ekonomiczna (AE)	Ayvakyt® (awaprytynib) w leczeniu chorych na indolentną mastocytozę układową z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niedostatecznie kontrolowanymi leczeniem objawowym, Analiza ekonomiczna, wersja 1.0, MAHTA, Warszawa, 04.03.2026 r.
Analiza kliniczna (AKL)	Ayvakyt® (awaprytynib) w leczeniu chorych na indolentną mastocytozę układową z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niedostatecznie kontrolowanymi leczeniem objawowym, Analiza kliniczna, MAHTA, wersja 1.1, Warszawa, 04.03.2026 r.
Analiza problemu decyzyjnego (APD)	Ayvakyt® (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, MAHTA, Warszawa, 04.03.2026 r.
Analiza wpływu na budżet (BIA)	Ayvakyt® (awaprytynib) w leczeniu chorych na indolentną mastocytozę układową z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niedostatecznie kontrolowanymi leczeniem objawowym, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.0, MAHTA, Warszawa, 04.03.2026 r.
Odpowiedź na wymagania minimalne	Ayvakyt® (awaprytynib) w leczeniu chorych na indolentną mastocytozę układową z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niedostatecznie kontrolowanymi leczeniem objawowym, odpowiedź na uwagi zawarte w piśmie DOWM.4131.1.2026.2.KGr. z 16 lutego 2026 r. dot. analiz HTA dla leku Ayvakyt, Warszawa, 04.03.2026 r.
Badania pierwotne i wtórne	
Akin 2023	Akin C., F. Siebenhaar, J. Gotlib, 2023a. „Avapritinib Improved Symptoms and Quality of Life in Patients With Indolent Systemic Mastocytosis in the PIONEER Study”. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 151 (2): AB50. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.12.157 .
Akin 2024	Akin C., J. Gotlib, I. Alvarez-Twose, 2024. „Reductions in Polypharmacy for Patients with Indolent Systemic Mastocytosis on Avapritinib”. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 153 (2): AB225. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.11.724 .
Castells 2023	Castells M., J. Gotlib, H.O. Elberink, 2023. „Efficacy and Safety of Avapritinib in Indolent Systemic Mastocytosis (ISM): Results from the Double Blinded Placebo-Controlled PIONEER Study”. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 151 (2): AB204. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.12.635 .
Castells 2024	Castells M., M. Maurer, K. Hartmann, 2024. „Avapritinib Benefit in Patients with Moderate Symptoms of Indolent Systemic Mastocytosis: Subgroup Analysis from PIONEER”. <i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> 133 (6): S83. https://doi.org/10.1016/j.anai.2024.08.270 .
Castells 2025	Castells M., C. Akin, K. Hartmann i in., 2025. „ASSOCIATION OF HEREDITARY A-TRYPTASEMIA WITH INDOLENT SYSTEMIC MASTOCYTOSIS CHARACTERISTICS AND AVAPRITINIB RESPONSE IN PIONEER”. <i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> 135 (5) Supplement 1: S89. https://doi.org/10.1016/j.anai.2025.08.266
Castells 2026	Castells M., V. Sundaresh, I. Alvarez-Twose i in., 2026. „Long-Term Bone Health Outcomes in Patients Treated with Avapritinib for Indolent Systemic Mastocytosis: Findings from the PIONEER study”. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 157 (2): AB179. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2025.12.536
Giannetti 2024	Giannetti M., C. Akin, C.B. Livideanu, 2024. „Avapritinib Decreased Symptom Burden in Patients With Indolent Systemic Mastocytosis in the Registrational Double-Blind, Placebo-Controlled PIONEER Study”. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 153 (2): AB254. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.11.811 .
Giannetti 2026	Giannetti M., M. Castells, C. Akin i in., 2026. „Avapritinib Durably Improves Gastrointestinal Symptoms of Indolent Systemic Mastocytosis: Long-Term Outcomes From the PIONEER Study”. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 157 (2): AB174. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2025.12.524
Gotlib 2023a	Gotlib J., M. Castells, H.O. Elberink, 2023a. „Reductions in Indolent Systemic Mastocytosis Biomarker Burden With Avapritinib in the Registrational, Double Blind, Placebo-Controlled PIONEER Trial”. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> 23: S398–99. https://doi.org/10.1016/S2152-2650(23)01250-8 .
Gotlib 2023b	Gotlib J., M. Castells, H.O. Elberink, 2023b. „Avapritinib versus Placebo in Indolent Systemic Mastocytosis.” <i>NEJM Evidence</i> 2 (6): EVIDoA2200339. https://doi.org/10.1056/EVIDoA2200339 .

Maurer 2023	Maurer M., F. Siebenhaar, S. Broesby-Olsen, 2023. „Avapritinib Improved Skin Findings In Patients With Indolent Systemic Mastocytosis (ISM) In the Registrational, Double-Blind, Placebo Controlled PIONEER Study”. Journal of Allergy and Clinical Immunology 151 (2): AB340. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.12.795 .
Oude-Elberink 2025	Oude-Elberink H., C. Akin, M. Castells i in., 2025. „MPN-577: Favorable Benefit Risk Profile of Avapritinib in Indolent Systemic Mastocytosis Is Maintained After 3 Years of Therapy: Longer-Term Analysis of the PIONEER Study”, Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 25 (Supplement 1): S667-S668. https://doi.org/10.1016/S2152-2650(25)02124-X
Sabato 2024	Sabato V., J. Gotlib, M. Castells, 2024. „Longer-Term Safety of Avapritinib in Indolent Systemic Mastocytosis: the Phase 2 PIONEER Study”. W . Valencia, Spain.
Siebenhaar 2025	Siebenhaar F., I. Alvarez-Twose, V. Sundaresh i in., 2025. „Avapritinib and Bone Health in Indolent Systemic Mastocytosis: Learnings from the PIONEER Trial”, Journal of Allergy and Clinical Immunology 155 (2 Supplement): AB168. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.12.532
Siebenhaar 2026	Siebenhaar F., S. Broesby-Olsen, M. Castells i in., 2026. „Avapritinib improves cutaneous involvement in patients with indolent systemic mastocytosis: Results from the randomized, phase 2, interventional PIONEER study”, J Am Acad Dermatol. S0190-9622(26)00221-5. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2026.02.025
Pyatilova 2025	Pyatilova P., P. le Coutre, L. Herzog i in., 2025. „L01 Avapritinib improves disease control and quality of life in patients with indolent systemic mastocytosis: First results of the real-world evidence study AVATAR”. Journal of Allergy and Clinical Immunology 155 (2): AB428.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

G-BA 2024	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avapritinib (Neues Anwendungsgebiet: indolente systemische Mastozytose (ISM)) https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1042/#beschluesse (dostęp: 10.03.2026 r.)
HAS 2024	SUMMARY avapritinib AYVAKYT 25 mg film-coated tablets Indication extension Original French opinion adopted by the Transparency Committee on 10 July 2024 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-11/ayvakyt_100724_summary_ct20798.pdf (dostęp: 10.03.2026 r.)
Medicinrådet	https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/avapritinib-ayvakyt-indolent-systemisk-mastocytose-ism (dostęp: 10.03.2026 r.)
NCPE	https://www.ncpe.ie/avapritinib-ayvakyt-hta-id-25026/ (dostęp: 10.03.2026 r.)
CDA-AMC	https://www.cda-amc.ca/avapritinib-0 (dostęp: 10.03.2026 r.)
PTOK 2025	Wytoczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory układów krwiotwórczego i chłonnego. Mastocytoza. 2020. Onkologia w praktyce klinicznej – Edukacja. ISSN 2450-1646. 2020. Tom 6, supl. A. 1.7 Mastocytoza.
Hus 2025	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 .
NCCN 2026	NCCN. 2026. „Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Systemic Mastocytosis”, 1.2026
ACCAI 2025	Akin C, Butterfield J, Castells M. Management of indolent mastocytosis and mast cell activation syndrome. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2025; 135, 466–477
DGHO / OEGHO / SGMO / SGH+SSH 2024	Onkopedia. Mastocytose, systemische. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines
Livideanu 2025	Bulai Livideanu, C., Barete, S., Damaj, G. et al. French guidelines for the management of nonadvanced mastocytosis in adults. Orphanet J Rare Dis 20, 499 (2025). https://doi.org/10.1186/s13023-025-03764-7
Velloso 2022	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 .

Pozostałe publikacje

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

ChPL Ayvakyt	Charakterystyka produktu leczniczego Ayvakyt (Awaprytynib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information_pl.pdf .
Helbig 2020	Grzegorz Helbig et, al. Zaawansowana mastocytoza układowa — stanowisko ekspertów dotyczące postępowania diagnostycznego i leczniczego, <i>Varia Medica</i> 2020;4(1):8-17.
Raport OT.423.1.24.2024	Analiza weryfikacyjna AOTMiT w sprawie objęcia refundacją leku Ayvakyt (awaprytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowane postacie mastocytozy układowej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)”