



Rekomendacja nr 61/2026

z dnia 6 maja 2026 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Ayvakyt (awaprytynib) w ramach programu lekowego B.115 „Leczenie
chorych na mastocytozy układowe (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.0)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ayvakyt (awaprytynib) w ramach programu lekowego: B.115 „Leczenie chorych na mastocytozy układowe (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.0)”.

Uzasadnienie

Wnioskowane wskazanie obejmuje stosowanie awaprytynibu w leczeniu dorosłych chorych na indolentną mastocytozę układową z objawami umiarkowanymi lub ciężkimi, niedostatecznie kontrolowanym leczeniem objawowym.

Obecnie w analizowanym wskazaniu dla pacjentów z populacji docelowej nie ma finansowanych terapii celowanych - technologie wykorzystywane w leczeniu objawowym dostępne są w ramach refundacji aptecznej i mogą być stosowane poza wskazaniem rejestracyjnym. Należą do nich blokery receptora histaminowego (H1 i H2), inhibitory pompy protonowej, glikokortykosteroidy oraz epinefryna. Są to terapie zalecane w aktualnych, polskich i międzynarodowych wytycznych postępowania terapeutycznego (w tym: PTOK 2025, ACAAI 2025, NCCN 2026, DGHO 2024).

Odnaleziono jedno badanie z randomizacją (PIONEER) bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo awaprytynibu (AVA) w skojarzeniu z leczeniem standardowym (BSC) względem placebo (PLC) w skojarzeniu z BSC. W badaniu wykazano, iż technologia jest skuteczniejsza w zakresie m. in. zmiany aktywności choroby mierzonej skalą TSS, częstości osiągnięcia klinicznie istotnej odpowiedzi na leczenie mierzonej skalą TSS, częstością osiągnięcia redukcji stężenia tryptazy w osoczu, redukcji częstości allelicznej wariantu KIT D816V w osoczu, redukcji agregatów lub nacieku komórek tucznych w szpiku kostnym. Należy jednak zaznaczyć, że badanie PIONEER jest nadal niezakończone, natomiast odnalezione badanie RWE (AVATAR) obejmuje małą liczbę pacjentów i jest dostępne tylko w postaci abstraktu konferencyjnego. Dodatkowo, w ramach analizy klinicznej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości korzystania z leków wchodzących w skład BSC.

Zgodnie z przeprowadzoną analizą ekonomiczną wnioskowana interwencja jest droższa i skuteczniejsza od aktualnego leczenia, jednocześnie oszacowany ICUR wielokrotnie przekracza próg opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (ICUR = [redacted] PLN/QALY). Ponadto, wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu leczniczego Ayvakyt (awaprytynib), tj. o ok. [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku refundacji.

Biorąc pod uwagę wnioski płynące z przeprowadzonych analiz, ograniczenia analizy klinicznej i ekonomicznej, szacowane wysokie obciążenie budżetu płatnika publicznego oraz negatywne Stanowisko wydane przez Radę Przejrzystości, finansowanie ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu uznaje się za niezasadne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Ayvakyt, awaprytynib, tabletki powlekane, 25 mg, 30 szt., GTIN: 08720165565214 –cena zbytu netto – [REDAKTOWANE] PLN;

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym (B.115), w istniejącej grupie limitowej (1314.0, Awaprytynib).

Problem zdrowotny

Mastocytoza (ICD-10: D47.0) jest rzadkim nowotworem mieloproliferacyjnym, w przebiegu którego dochodzi do klonalnego rozrostu nieprawidłowych komórek tucznych (mastocytów) oraz ich gromadzenia się w obrębie jednego lub kilku narządów. Istotną rolę w patogenezie mastocytozy odgrywają mutacje protoonkogenu KIT, prowadzące do niezależnej od czynnika wzrostu pnia (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

Indolentna mastocytoza układowa (ISM, ang. *indolent systemic mastocytosis*) jest jednym z niezaawansowanych podtypów mastocytoz i jest definiowana jako nieprawidłowe gromadzenie komórek tucznych w różnych tkankach, w tym w skórze, szpiku kostnym, wątrobie, śledzionie czy jelitach, ten typ choroby wiąże się z łagodnym przebiegiem..

Częstość występowania mastocytozy szacuje się na 5–10 przypadków na 1 mln osób ogólnej populacji rocznie. Wyniki opublikowane na podstawie danych ponad 3000 chorych zgłoszonych do Europejskiego Rejestru Chorych na Mastocytozę w latach 2012–2018 wskazują, że przypadki ISM stanowią 60–70% wszystkich mastocytoz układowych.

Chorzy na ISM wykazują spodziewaną długość życia podobną do populacji ogólnej, przy czym mediana przeżycia wynosi ok. 25 lat. W większości przypadków ISM postępowanie ma charakter profilaktyczny lub objawowy. W przypadku wystąpienia objawów sugerujących zespół uwalniania mediatorów komórek tucznych (MCMRS) należy jak najszybciej zastosować leki antyhistaminowe (antagoniści receptora H1 i H2), kromoglikan dwusodowy i/lub epinefrynę.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych, jako komparator dla wnioskowanej terapii wskazano najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*), obejmujące m.in.: blokery receptora H1 (np. cetyryzyna) i H2 (np. famotydyna), inhibitory pompy protonowej (np. omeprazol), glikokortykosteroidy (np. prednizon), epinefrynę.

Wybór komparatora uznano za właściwy.

Opis wnioskowanego świadczenia

Awaprytynib (AVA) to inhibitor kinazy typu 1, który w warunkach in vitro wykazywał aktywność biochemiczną wobec produktów mutacji D842V genu dla PDGFRA oraz D816V dla genu KIT. W testach komórkowych hamował autofosforylację produktów mutacji D816V dla genu KIT oraz D842V dla genu PDGFRA.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), Ayvakyt jest wskazany m.in. do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z indolentną mastocytozą układową (indolent systemic mastocytosis, ISM) z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niedostatecznie kontrolowanymi leczeniem objawowym. Powyższe wskazanie jest jednym ze wskazań rejestracyjnych leku (rejestracja w ocenianym wskazaniu - 2023 r.).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Uwzględniono badanie kliniczne (PIONEER), w którym oceniono stosowanie awaprytynibu w skojarzeniu z BSC względem placebo w skojarzeniu z BSC, u dorosłych pacjentów z indolentną mastocytozą układową, z objawami umiarkowanymi lub ciężkimi, niedostatecznie kontrolowanymi za pomocą najlepszego leczenia wspomagającego. Analizę główną przeprowadzono na podstawie danych z części 2. badania (głównej, randomizowanej) i 3. (przedłużonej), dla wybranych analiz uwzględniono również dane z części 1. (dotyczącej eskalacji dawki).

Do analizy klinicznej włączono ponadto badanie rzeczywistej praktyki klinicznej AVATAR.

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria PICO dla ocenianej technologii. Szczegółowe opisy i wyniki włączonych do AKL badań przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA) i analizach Wnioskodawcy.

Skuteczność

Porównanie bezpośrednie – AVA+BSC vs PLC+BSC

Zgodnie z wynikami badania PIONEER stwierdzono istotne statystycznie (IS) różnice na korzyść AVA+BSC vs PLC+BSC w zakresie (MD – różnica średnich, OR – iloraz szans):

- zmiany wyniku TSS (aktywności choroby) wg kwestionariusza ISM-SAF ogółem po 24 tyg. względem wartości początkowej (pierwszorzędowy PK):
 - w populacji ITT – MD=-6,6 (95%CI: -11,0; -2,2);
 - w populacji z objawami o nasileniu ciężkim – MD=-7,8 (95%CI: -14,3; -1,3);
- częstości zmiany wyniku TSS o $\geq 30\%$ względem wartości wyjściowej - OR=1,98 (95%CI: 1,08; 3,63);
- częstości zmiany wyniku TSS o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej - OR=3,02 (95%CI: 1,27; 7,20);
- częstości osiągnięcia stężenia tryptazy w surowicy na poziomie $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej - OR=10,31 (95%CI: 5,69; 18,65);
- częstości osiągnięcia redukcji allelicznej wariantu KIT D816V w osoczu $\geq 50\%$ - OR=31,05 (95%CI: 10,51; 91,79)
- częstości redukcji nacieków komórek tłuszczowych w szpiku kostnym o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej - OR= 3,79 (95%CI: 1,83; 7,84);
- częstości redukcji całkowitej agregatów komórek tłuszczowych szpiku kostnego - OR=4,17 (95%CI: 1,61; 10,83).

Nie odnotowano IS zmiany wyniku TSS wg kwestionariusza ISM-SAF ogółem po 24 tyg. względem wartości początkowej w populacji z objawami o nasileniu umiarkowanym (MD=4,2 (95%CI: -9,1; 0,8), a także w zakresie zmiany (redukcji/przerwania/zwiększenia) w stosowaniu BSC.

W odniesieniu do zmian jakości życia w badaniu PIONEER nie stwierdzono IS różnic między technologiami dla ocenianych punktów końcowych w skali SF-12, EQ-5D i MC-QoL. W analizie wskazano na IS różnice w zakresie poprawy wyników w skali PGIS i PGIC, jednakże nie raportowano wyników względnych dla tych PK.

Bezpieczeństwo

Porównanie bezpośrednie – AVA+BSC vs PLC+BSC

Zgodnie z wynikami badania PIONEER dla części 2. nie obserwowano IS różnic w bezpieczeństwie między AVA+BSC i PLC+BSC.

Dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 35,3 mies. łącznie u 99,1% chorych przyjmujących AVA+BSC raportowano AEs dowolnego stopnia, w tym u 45,6% chorych AEs stopnia ≥ 3 .

Do 159 tyg. obserwacji stwierdzono 1 zgon spowodowany wystąpieniem reakcji anafilaktycznej i migotaniem przedsionków.

Zgodnie z ChPL najczęstszymi działaniami niepożądanymi raportowanymi w ramach badań klinicznych były: obrzęk obwodowy (12,1%), uderzenia gorąca (9,2%), obrzęk twarzy (7,1%), zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi (6,4%) oraz bezsenność (5,7%).

Dane rzeczywistej praktyki klinicznej

Wyniki badania RWE AVATAR dla 24-tygodniowej obserwacji wskazują na poprawę kontroli objawów mierzonej w skali MCT, jakości życia mierzonej kwestionariuszem MC-QoL, a także stężenia tryptazy w surowicy. Ze względu na niewielką (w porównaniu z badaniem PIONEER) liczbę chorych biorących udział w badaniu AVATAR, wnioskowanie o istotności statystycznej przedstawionych różnic jest znacznie ograniczone.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest fakt, iż badanie PIONEER jest nadal niezakończony, a dane z badania RWE dostępne były wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego. Istotnym ograniczeniem była także możliwość eskalacji dawki w fazie długoterminowej do 50 mg dziennie. Dodatkowo do programu lekowego mieliby być kwalifikowani pacjenci ze stanem ECOG 0-2, natomiast w badaniu PIONEER liczba chorych z ECOG 2 wynosiła w ramieniu AVA+BSC ok. 7% - nie przedstawiono wyników w zależności od wyjściowego stanu sprawności.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA). Poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Przyjęto dożywotni horyzont czasowy analizy.

Oszacowany przez wnioskodawcę inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) wyniósł [] PLN/QALY w wariancie z RSS oraz 4 119 318 PLN/QALY w wariancie bez RSS. Obie wartości znajdują się powyżej obowiązującego progu opłacalności (244 821 PLN/QALY).

Dla przedstawionych współczynników ICUR progowa cena zbytu netto wynosi [] PLN/opak. Oszacowana progowa CZN jest niższa od proponowanej CZN z RSS.

Ograniczenia

Głównymi ograniczeniami analizy ekonomicznej są: ekstrapolacja długoterminowa, przyjęte arbitralne założenia o skuteczności i trwałości efektów klinicznych, przyjęcie charakterystyki wyjściowej na podstawie danych zagranicznych, a także brak pełnej walidacji wyników analizy, w tym oceny konwergencji z opublikowanymi analizami farmakoekonomicznymi i alternatywnymi źródłami danych.

Obliczenia własne Agencji

Nie dotyczy.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253).

W ocenie Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (płatnika i świadczeniobiorcy).

Oszacowano liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na [] (min. []; maks. []) pacjentów w I roku oraz [] (min. []; maks. []) pacjentów w II roku refundacji.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Ayvakyt (awaprytynib) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o:

- bez uwzględnienia RSS:
 - ok. 63,0 mln PLN w I roku refundacji;
 - ok. 86,0 mln PLN w II roku refundacji;
- z uwzględnieniem RSS:
 - ok. [] PLN (min. [] PLN; maks. [] PLN) w I roku refundacji;
 - ok. [] PLN (min. [] PLN; maks. [] PLN) w II roku refundacji;

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Ayvakyt (awaprytynib), w wariantcie z RSS wynosi [REDAKTOWANE] PLN w I roku oraz [REDAKTOWANE] PLN w II roku analizy (łącznie ok. [REDAKTOWANE] PLN).

Ograniczenia

W analizie podstawowej wielkość populacji określono na podstawie jednej opinii eksperta klinicznego, co ogranicza wnioskowanie dot. wielkości populacji docelowej, penetracji rynku oraz efektywnego wpływu na budżet płatnika ([REDAKTOWANE]).

Obliczenia własne Agencji

Nie dotyczy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do programu lekowego

Sugeruje się rozważenie uwag zawartych w AWA.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Uwzględniono siedem wytycznych klinicznych odnoszące się do wnioskowanego wskazania – PTOK 2025, Hus 2020, (polskie) ACAAI 2025, NCCN 2026 (amerykańskie), DGHO 2024, Livideanu 2025 (europejskie), Velloso 2022 (brazylijskie).

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami, w indolentnej mastocytozie układowej podstawę leczenia stanowi terapia antagonistami receptorów histamonowych H1 i H2. W zależności od profilu objawów terapię można rozszerzyć o kromoglikan sodowy, antagonistów receptorów leukotrienowych, ketotifen, aspirynę, inhibitory pompy protonowej, glikokortykosteroidy i omalizumab, a w przypadku występowania anafilaksji – epinefrynę. Zalecane jest również monitorowanie gęstości mineralnej kości i suplementacja wit. D i wapnia w przypadku niedoborów, a także leczenie osteopenii/osteoporozy bifosfonianami lub denosumabem.

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).

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono jedną rekomendację odnoszącą się do finansowania ocenianej technologii: HAS 2024 (pozytywna), w której wskazano na niewielką dodatkową wartość kliniczną AVA w obecnej ścieżce terapeutycznej.

Odnaleziono również ocenę G-BA 2024, w której wskazano na występowanie dodatkowej korzyści leczenia awaprytynibem w leczeniu dorosłych pacjentów z ISM z objawami o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, niewystarczająco kontrolowanymi leczeniem objawowym, jest uznana za udowodnioną na podstawie statusu leku sierocego. Na podstawie przeprowadzonej analizy klinicznej stwierdzono niewielką dodatkową korzyść kliniczną.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Ayvakyt (awaprytynib) jest finansowany w 12 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), w 6 krajach w ocenianym wskazaniu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 8 stycznia 2026 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1930.2025.30.PRU), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu Ayvakyt (awaprytynib) w ramach programu lekowego B.115 „Leczenie chorych na mastocytozy układowe (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.0)”. na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 57/2026 z dnia 27 kwietnia 2026 r.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 57/2026 z dnia 27 kwietnia 2026 r. w sprawie oceny leku Ayvakyt (avapritinibum) w ramach programu lekowego B.115. „Leczenie chorych na mastocytozy układowe (ICD 10: C96.2, C94.3, D47.0)”.
2. 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.kwietnia.2026 r.