



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 57/2026 z dnia 27 kwietnia 2026 roku
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)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ayvakyt (avapritinibum), tabl. powl., 25 mg, 30 szt., GTIN: 08720165565214, we wskazaniu: 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)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przedmiotem wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) jest objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Ayvakyt (AVA), avapritinibum, tabl. powl., 25 mg, 30 szt., GTIN: 08720165565214 we wskazaniu: 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)”, bezpłatnie, w grupie limitowej 1314.0 Awaprytynib. Wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka. Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku: Ayvakyt (dalej AVA) zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych.

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

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 zarejestrowany od 11.12.2023 r.

Ayvakyt, zawierający substancję czynną awaprytynib, działa poprzez hamowanie aktywności kinaz, które są odpowiedzialne za wzrost i rozprzestrzenianie się nieprawidłowych komórek tłuszczowych w organizmie.

Mastocytoza (ICD-10: D47.0) jest rzadkim nowotworem mieloproliferacyjnym, w przebiegu którego dochodzi do klonalnego rozrostu nieprawidłowych komórek tłuszczowych (mastocytów) oraz ich gromadzenia się w obrębie jednego lub kilku narządów. Istotną rolę w patogeniezie 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.

Indolentna mastocytoza układowa (ISM, ang. indolent systemic mastocytosis) należy do niezaawansowanych mastocytoz i jest definiowana jako nieprawidłowe gromadzenie komórek tłuszczowych w różnych tkankach, w tym w skórze, szpiku kostnym, wątrobie, śledzionie czy jelitach, z łagodnym przebiegiem choroby.

Wśród chorych na ISM obserwowane są typowe także dla mastocytozy skórnej zmiany skórne, w tym zaczerwienienie i pokrzywka. Dodatkowo nudności, wymioty, biegunka, zawroty głowy i zaburzenia neurologiczne. Stężenie tryptazy (>25 ng/ml) w surowicy jest wyraźnie podwyższone. W większości przypadków ISM postępowanie ma charakter profilaktyczny lub objawowy.

Chorzy na ISM wykazują spodziewaną długość życia podobną do populacji ogólnej, przy czym mediana przeżycia wynosi ok. 301 miesięcy. 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, European Competence Network on Mastocytosis) w latach 2012–2018 wskazują, że przypadki ISM stanowią 60 - 70% wszystkich mastocytoz układowych (Helbig 2020).

Dokładne dane dotyczące zapadalności i chorobowości związanej z ISM w Polsce są obecnie niedostępne. Dane dotyczące zapadalności i chorobowości w innych krajach określono na <3 na 10 000 osób.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, terapia pacjentów z ISM obejmuje przede wszystkim leczenie objawowe: blokery receptora histaminowego H₁, blokery receptora histaminowego H₂, inhibitory pompy protonowej, glikokortykosteroidy oraz epinefryna.

Produkt leczniczy AVA był przedmiotem prac Agencji w 2024 roku (62/2024 ZLC). Lek oceniany był 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).

Dowody naukowe

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). Wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie. 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 do analizy włączono badanie rzeczywistej praktyki klinicznej – badanie AVATAR. Wyniki badania opublikowano wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego Pyatilova 2025. Wyniki zaprezentowano dla 24 tygodni obserwacji.

Wyniki analizy skuteczności – z części 2. badania PIONEER

W części drugiej badania odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej interwencji w porównaniu z grupą kontrolną w zakresie zmiany wyniku TSS (Total Symptom Score, całkowity wynik dotyczący objawów) wg kwestionariusza ISM-SAF (Indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form) 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 ($p = 0,003$).

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)];
- częstości alleliczna wariantu KIT D816V VAF $\geq 50\%$ we krwi obwodowej [OR=31,05 (10,51; 91,79)];
- wyniku TSS o $\geq 30\%$ i $\geq 50\%$ (odpowiednio [OR=1,98 (1,08; 3,63)]; [OR=3,02 (1,27; 7,20)]); 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)];

- całkowitą redukcję agregatów komórek tłuszczowych szpiku kostnego [OR=4,17 (1,61; 10,83)].

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 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%.

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.

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 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.

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. Zakończenie badania planowane jest na 2027 r.

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 okołoooczodołowy. 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% otrzymujących PLC+BSC. W żadnej z grup nie wystąpiły krwawienia wewnętrzzaskowe.

Wytyczne kliniczne

Istnieje 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 H_1 i H_2 , rekomendowani jako leczenie pierwszej linii niezależnie od kraju. W zależności od profilu objawów rozszerzenie terapii obejmuje 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.

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 allogenicznym komórkom macierzystym. 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).

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie AVA w miejscu BSC jest [REDAKTOWANE]. Oszacowany ICUR dla porównania ocenianej interwencji z komparatorem z perspektywy płatnika publicznego wyniósł ok. [REDAKTOWANE] PLN/QALY w wariancie z RSS i ok. 4,2 mln PLN/QALY w wariancie bez RSS.

[REDAKTOWANE] Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 244 821 PLN/QALY.

Mechanizm dzielenia ryzyka (RSS) polega na [REDAKTOWANE]

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

Objęcie refundacją produktu leczniczego AVA w wariancie podstawowym spowoduje [REDAKTOWANE] o ok. [REDAKTOWANE] PLN w 1. roku refundacji i ok. [REDAKTOWANE] PLN w 2. roku refundacji w wariancie z RSS.

Głównymi ograniczeniami analizy są: niepewność dotycząca liczebności populacji docelowej oraz udział w rynku technologii wnioskowanej i BSC.

Rekomendacje refundacyjne

Istnieją 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. W 3 innych agencjach lek jest w trakcie oceny (Medicinradet (Dania), NCPE (Irlandia), CDA-AMC).

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.

Główne argumenty decyzji

- *Brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego stosowania tego leku.*
- *Lek zapewnia niewielką dodatkową wartość kliniczną w obecnej ścieżce terapeutycznej, obejmującej dostępne komparatory.*
- *Zbyt wysoka cena.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 1461), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: DOWM.4131.1.2026 „Wniosek o objęcie refundacją leku Ayvakyt (awaprytynib) we wskazaniu: leczenie chorych na indolentną mastocytozę układową w ramach programu lekowego B.115 »Leczenie chorych na mastocytozę układowe (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.0)«”; data ukończenia: 15.04.2026 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinie ekspertów przedstawione w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

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 Swixx Biopharma sp. z o.o. 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), art. 35 ust. 4a - 4b 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 z późn. zm.).

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

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