



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: AVAPRITINIBUM

INDICAȚIE: tratamentul pacienților adulți cu mastocitoză sistemică indolentă (ISM) cu simptome moderate până la severe, inadecvat controlate prin tratament simptomatic

Data depunerii dosarului

18.12.2024

Numărul dosarului

39961

PUNCTAJ: 70



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: AVAPRITINIBUM

1.2. DC: AYVAKYT 25 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: L01EX18

1.4. Data eliberării APP: 24 septembrie 2020

1.5. Deținătorul de APP: Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., Olanda

1.6. Tip DCI: cunoscut cu indicație terapeutică nouă

1.7. Forma farmaceutică: comprimate filmate (în ambalajul)

Medicament	AYVAKYT 25 mg comprimate filmate
Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrație	25 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie x 1 flacon x 30 comprimate filmate

1.8. Preț conform OMS nr. 5994/2024 publicat în M.Of. Nr. 96/03.02.2025

Medicament	AYVAKYT 25 mg comprimate filmate
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	75.942,55
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	2531,42

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică: AYVAKYT este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mastocitoză sistemică indolentă (ISM) cu simptome moderate până la severe, inadecvat controlate prin tratament simptomatic.

Terapia trebuie inițiată de un profesionist din domeniul sănătății cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor pentru care este indicat avapritinib.

Doze - Mastocitoză sistemică indolentă (ISM)

Pentru ISM, doza recomandată de avapritinib este de 25 mg o dată pe zi, pe cale orală, pe nemâncate. Această doză de 25 mg o dată pe zi este, de asemenea, doza maximă recomandată care nu trebuie depășită la pacienții cu ISM. Tratamentul ISM trebuie continuat până la apariția progresiei bolii sau toxicității inacceptabile.

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a avapritinibului cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A.



Doze omise

Dacă se omite o doză de avapritinib, pacientul trebuie să compenseze doza omisă, cu excepția cazului în care următoarea doză programată este în interval de 8 ore. Dacă doza nu a fost luată cu cel puțin 8 ore înainte de următoarea doză, doza trebuie omisă, iar pacientul trebuie să reia tratamentul cu următoarea doză programată. Dacă apar vărsături după administrarea unei doze de avapritinib, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să continue cu următoarea doză programată.

Mod de administrare

AYVAKYT este pentru administrare orală. Comprimatele trebuie luate pe stomacul gol, cu cel puțin 1 oră înainte sau la cel puțin 2 ore după masă. Pacienții trebuie să înghită comprimatul(ele) întreg(i), cu un pahar cu apă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei pentru pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste. Datele clinice la pacienții cu ISM cu vârsta de 75 de ani și peste sunt limitate.

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina totală sub limita superioară a normalului [LSN] și aspartat aminotransferaza (AST) > LSN sau bilirubina totală mai mare de 1 până la 1,5 ori LSN și orice AST) și insuficiență hepatică moderată (bilirubina totală > 1,5 până la 3,0 ori LSN și orice AST). Este recomandată o doză inițială modificată de avapritinib la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C). Doza inițială de avapritinib trebuie redusă de la 300 mg la 200 mg pe cale orală, o dată pe zi, la pacienții cu GIST, și de la 200 mg la 100 mg pe cale orală, o dată pe zi, la pacienții cu AdvSM, și de la 25 mg o dată pe zi pe cale orală la 25 mg o dată la două zile pe cale orală pentru pacienții cu ISM.

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată [clearance-ul creatininei (CLcr) 30-89 ml/min estimat prin formula Cockcroft-Gault]. Avapritinibul nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală severă (CLcr 15-29 ml/min) sau boală renală în stadiu terminal (CLcr < 15 ml/min), prin urmare, utilizarea sa la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal nu poate fi recomandată.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea AYVAKYT la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Desemnare orfană CE

Comisia Europeană (CE), prin decizia Community Register of orphan medicinal products (COMP) nr. 7275/26.10.2018, a acordat **desemnare orfană** pentru DCI Avapritinibum pentru indicația „*Tratamentul mastocitozei*”.

Exclusivitatea pe piața medicamentelor orfane pentru „*Tratamentul mastocitozei*” (acordată pe baza raportului de evaluare COMP nr.EU/3/18/2074) a început la 25 martie 2022 și va expira la data de 25 martie 2032.

Precizare SETS

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață în România, Swixx Biopharma SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI AVAPRITINIBUM (DC AYVAKYT 25 mg comprimate filmate) pentru indicația terapeutică „AYVAKYT este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mastocitoză sistemică indolentă (ISM) cu simptome moderate până la severe, inadecvat controlate prin tratament simptomatic”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 5, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului **cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată**”.

Mastocitoza – prezentare clinică, management și tratament

Mastocitoza sistemică reprezintă un grup eterogen de boli hematologice clonale rare și dobândite ale mastocitelor. Aceste boli sunt datorate acumulării/proliferării și activării mastocitelor patologice și clonale în diferite țesuturi (măduvă osoasă, piele, tract digestiv, oase, splină, ficat și alte organe).

Clonalitatea mastocitozei este legată de mutația somatică KIT D816V (în 95% din cazuri) în gena KIT care codifică receptorul transmembranar KIT al tirozin kinazei. Activarea mastocitelor duce la degranularea și secreția a numeroși mediatori (în special triptaza serică) cu potențial vasoactiv și proinflamator contribuind la simptomele multiple observate la pacienții cu mastocitoză sistemică indolentă (ISM).

Mastocitoza are manifestări foarte diverse și un prognostic variabil, uneori sever. Se disting 2 tipuri: mastocitoză indolentă (87%) și mastocitoză avansată (13%).

Diagnosticul mastocitozei sistemice se bazează pe criteriile de diagnostic definite de OMS (ediția a 5-a) și pe cele ale clasificării internaționale de consens. Timpul mediu dintre apariția simptomelor și diagnostic a fost estimat la 9 ani. Diagnosticul mastocitozei sistemice se bazează pe prezența simultană a unui criteriu de diagnostic major și cel puțin un criteriu de diagnostic minor, sau a cel puțin 3 criterii de diagnostic minore (Tabelul 1).

Tabelul 1. Criterii de diagnostic pentru mastocitoza sistemică (SM)

<i>Criterii majore</i>	<i>Criterii minore</i>
<i>Prezența infiltratelor dense multifocale de triptază și/sau mastocite CD117 pozitive (≥15 mastocite în agregate) detectate în biopsia de măduvă osoasă și/sau în alte țesuturi extracutanate.</i>	<ul style="list-style-type: none"> - În biopsia de măduvă osoasă sau într-o secțiune a altor organe extracutanate, mai mult de 25% din mastocite au formă de fus sau au o morfologie imatură atipică. - Mastocitele din măduva osoasă, sângele periferic sau alte organe extracutanate exprimă CD25, CD2 și/sau CD30, în plus față de markerii mastocitelor. - Mutația KIT D816V sau altă mutație KIT activatoare detectată în măduva osoasă, sângele periferic sau alte organe extracutanate. - Nivel crescut persistent al triptazei serice, mai mare de 20 ng/mL. În cazurile de mastocitoză asociată cu boală hematologică non-mastocitară, un nivel crescut al triptazei nu este considerat un criteriu minor pentru SM.

În funcție de gradul de infiltrare al organelor (semnele B) și afectarea organelor (semnele C), mastocitoza sistemică se împarte în: mastocitoză sistemică indolentă neavansată și smoldering (SSM) și mastocitoză sistemică avansată.

Tabelul nr.2: Descrieri ale semnelor B și C ale mastocitozei sistemice

Semnele B	Semnele C
<ul style="list-style-type: none"> - Infiltrare semnificativă a mastocitelor pe biopsia măduvei osoase (BOM) ($\geq 30\%$ infiltrare celulară a mastocitelor) și nivel seric triptază ≥ 200 ng/mL și/sau KIT D816V MAF $\geq 10\%$ în leucocitele BM sau PB. - Semn de mieloproliferare sau mielodisplazie în celulele non-mastocitare. - Organomegalie: hepatomegalie fără afectarea funcției hepatice, splenomegalie palpabilă fără hipersplenism și/sau limfadenopatie la palpare sau imagistică. 	<ul style="list-style-type: none"> - Leziuni ale măduvei osoase responsabile pentru cel puțin o citopenie (număr absolut de neutrofile $< 1,0 \times 10^9/L$, hemoglobină < 10 g/dL și/sau trombocite $< 100 \times 10^9/L$). - Boli hepatice: ascită și enzime hepatice crescute \pm hepatomegalie sau ciroză hepatică \pm hipertensiune portală. - Splina: splenomegalie palpabilă cu hipersplenism. - Sistemul digestiv: malabsorbție cu hipoalbuminemie \pm scădere în greutate. - Os: osteoliză mare (≥ 2 cm) cu fractură patologică \pm dureri osoase.

În cazul ISM, nu există semne de infiltrare semnificativă a mastocitelor (semnele B) sau disfuncție de organ (semnele C). Un singur criteriu C este necesar pentru a pune diagnosticul de mastocitoză sistemică agresivă, respectiv o formă de mastocitoză avansată. Două criterii B sunt necesare pentru a pune diagnosticul de mastocitoză sistemică smoldering (SSM).

În 80% din cazuri, ISM se manifestă ca leziuni tipice ale pielii. ISM fără leziuni cutanate (20%) se poate prezenta clinic cu: simptome de activare a mastocitelor care implică cel puțin două organe și care evoluează recurent și/sau cronic, anafilaxie pentru care nu este identificat un alergen, osteoporoză precoce și/sau fracturi vertebrale datorate traumatismelor ușoare fără o cauză clasică de osteoporoză, hepatosplenomegalie sau citopenie.

ISM evoluează mai mult ca o boală inflamatorie cronică decât ca un sindrom proliferativ. Supraviețuirea la pacienții cu mastocitoză indolentă simptomatică este aproape normală, dar dizabilitatea este uneori semnificativă și poate avea un impact asupra calității vieții.

Epidemiologie

Prevalența tuturor tipurilor de mastocitoză sistemică în Europa este estimată la 1/10.000, cu o prevalență a mastocitozei sistemice indolente estimată la 0,8/10.000. Pacienții cu mastocitoză sistemică indolentă pot evolua către mastocitoză sistemică avansată în 2% din cazuri.

Management și tratament

Obiectivul principal al managementului mastocitozei sistemice indolente simptomatice (ISM) este de a controla simptomele, comorbiditățile și de a favoriza regresia genei deficiente care cauzează boala.

În absența tratamentului curativ, tratamentul este în esență simptomatic și are ca scop limitarea simptomelor legate de activarea și eliberarea mediatorilor mastocitari și infiltrarea tisulară a mastocitelor patologice. Tratamentul

este adaptat fiecărui pacient în funcție de severitatea simptomelor de activare a mastocitelor și dizabilitatea percepută de pacient. Datorită eterogenității manifestărilor clinice ale ISM, pacienții primesc numeroase tratamente simptomatice (anti-H1, anti-H2, stabilizatori ai membranei mastocitare (cromoglicat) și/sau anti-leucotriene, corticosteroizi, bifosfonați, analgezice etc.) a căror utilizare pe termen lung este uneori asociată cu numeroase efecte adverse.

La pacienții cu ISM cu simptome invalidante, în cazul eșecului tratamentului simptomatic de primă linie, se poate discuta tratamentul cu omalizumab (off-label) sau includerea într-un protocol terapeutic cu un inhibitor de tirozin kinază (TKI). În cazul imposibilității includerii într-un studiu clinic și a eșecului sau intoleranței la omalizumab, se poate discuta despre utilizarea tratamentului cu peginterferon alfa-2a sau cladribină, utilizate empiric, în afara autorizației de introducere pe piață.

De asemenea, TKI pot fi oferți off-label anumitor pacienți. Imatinib, ineficient atunci când pacientul poartă mutația KIT D816V, poate fi oferit ca tratament în mastocitoza sistemică asociată cu sindroame hipereozinofilice cu prezența genei de fuziune FIP1L1-PDGFRa și în mastocitoza sistemică fără mutație KIT la nivelul exonului 17 (figura 2). Alte TKI-uri sunt în prezent evaluate în contextul mai multor studii clinice (masitinib, BLU - 263).

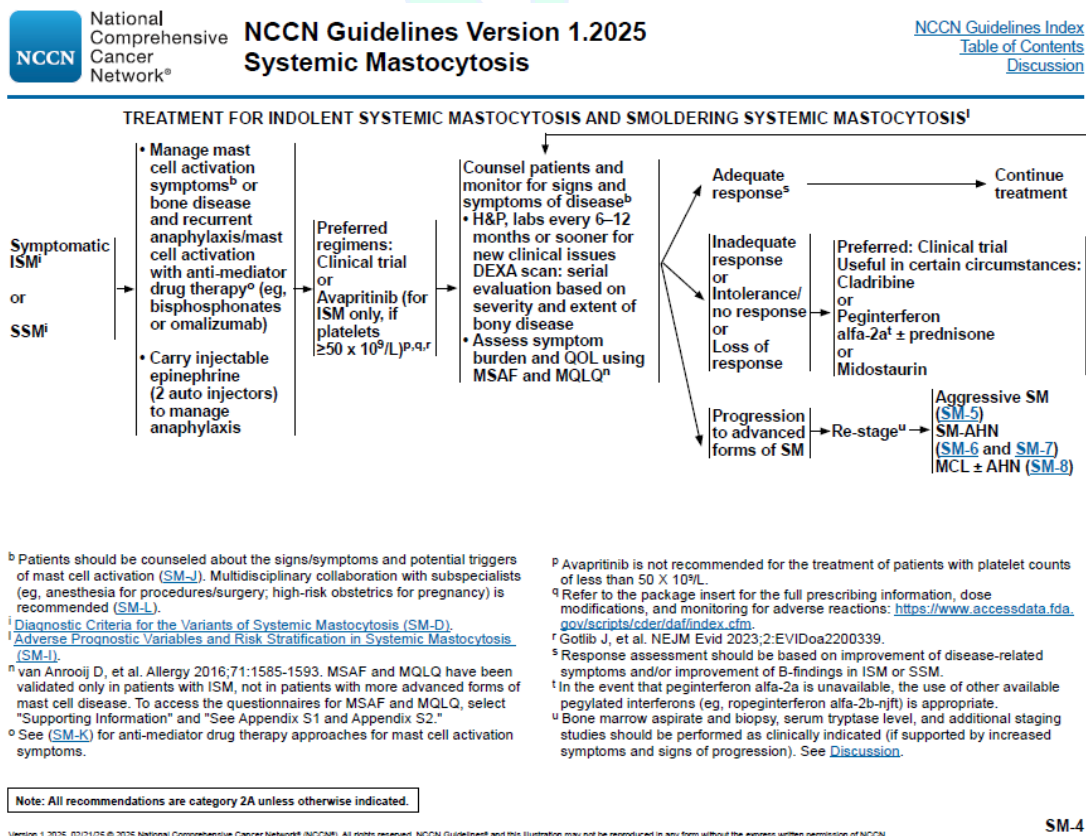
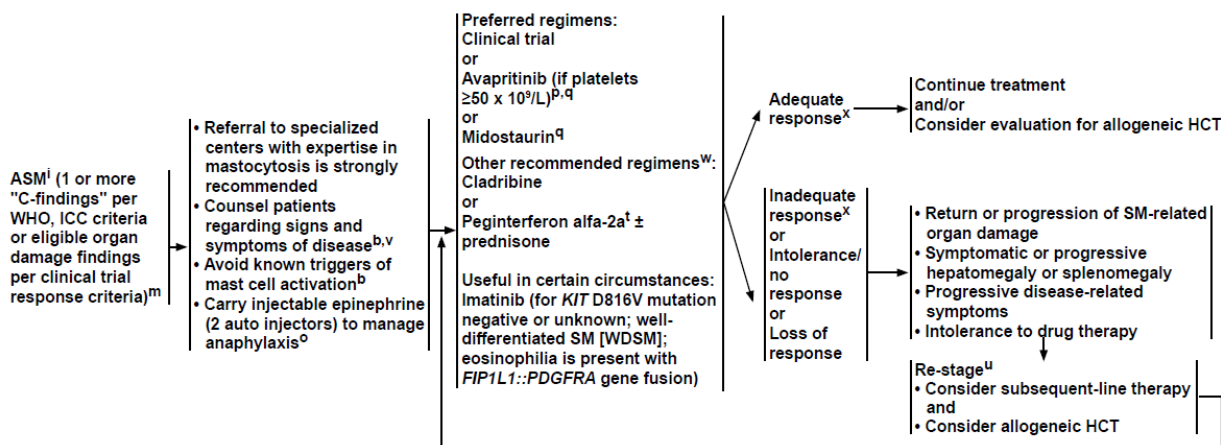


Figura 1. Ghidurile NCCN 2025 – Tratatamentul mastocitozei sistemice indolente și smoldering

TREATMENT FOR AGGRESSIVE SYSTEMIC MASTOCYTOSIS¹



^b Patients should be counseled about the signs/symptoms and potential triggers of mast cell activation (SM-J). Multidisciplinary collaboration with specialists (eg, anesthesia for procedures/surgery; high-risk obstetrics for pregnancy) is recommended (SM-L).

ⁱ Diagnostic Criteria for the Variants of Systemic Mastocytosis (SM-D).
^j Adverse Prognostic Variables and Risk stratification in Systemic Mastocytosis (SM-I).

^m IWG-MRT-ECNM and modified IWG-MRT-ECNM criteria are used to establish eligible organ damage findings for clinical trial enrollment and to adjudicate response to therapy. The proposed ECNM-AIM response criteria use the same organ damage to assess response (SM-G). B- and C-findings are used for the diagnosis of the WHO subtype of SM (SM-D, SM-E, SM-F).

^o See SM-K for anti-mediator drug therapy approaches for mast cell activation symptoms.

^p Avapritinib is not recommended for the treatment of patients with platelet counts of less than 50 X 10⁹/L.

^q Refer to the package insert for the full prescribing information, dose modifications, and monitoring for adverse reactions: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.

^r In the event that peginterferon alfa-2a is unavailable, the use of other available pegylated interferons (eg, ropeginterferon alfa-2b-njft) is appropriate.

^u Bone marrow aspirate and biopsy, serum tryptase level, and additional staging studies should be performed as clinically indicated (if supported by increased symptoms and signs of progression). See Discussion.

^v Taylor F, et al. Leuk Res 2021;108:106606.

^w For patients with advanced SM, cladribine may be useful when rapid debulking of disease is required whereas peginterferon alfa-2a, which has a cytostatic mechanism of action, may be more suitable for patients with slowly progressive disease without the need for rapid cytoreduction.

^x See organ damage assessment and response criteria (SM-G). Clinical benefit may not reach the threshold of the clinical trial response criteria.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Version 1.2025, 02/21/25 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

SM-5

Figura 2. Ghidurile NCCN 2025 – Tratatamentul mastocitozei sistemice agresive

Midostaurin este utilizat off-label în mastocitoza sistemică indolentă. Cu toate acestea, acest tratament este slab tolerat de către pacienți, mai ales la nivel digestiv. Sunt necesare studii suplimentare pentru a determina locul acestuia în strategia de tratament a ISM.

În prezent, medicamentul orfan cu DC Rydapt 25 mg capsule moi (DCI MIDOSTAURINUM) este autorizat atât de EMA, cât și de FDA pentru tratamentul pacienților adulți cu mastocitoză sistemică agresivă (MSA), mastocitoză sistemică cu neoplazie hematologică asociată (MS-NHA) sau leucemie cu mastocite (LCM) în monoterapie, fiind rambursat în Listă pentru această indicație, conform protocolului terapeutic de mai jos, aprobat în baza OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat.

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 180 cod (L01XE39): DCI MIDOSTAURINUM

B. Mastocitoza sistemică

I. Indicația terapeutică: Mastocitoza Sistemică (MS)

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, indiferent de criteriile de includere în tratament, se codifică la prescriere prin codul 166 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).



Diagnosticul mastocitozei sistemice

Criteriul major de diagnostic pentru mastocitoza sistemică:

Infiltrate multifocale dense de mastocite în măduva osoasă și/sau în alte organe extracutanate (> 15 mastocite în agregat).

Criteriile minore de diagnostic pentru mastocitoza sistemică:

• Peste 25% dintre mastocite în măduva osoasă au anomalii morfologice de tip I sau II sau sunt fuziforme în alte organe extracutanate;

• Mutații activatoare ale c-kit (D816 sau altele) la nivelul mastocitelor din măduva osoasă sau din alte țesuturi;

• Mastocite în sânge, măduva osoasă sau în alte organe extracutanate ce exprimă aberant CD25 și/sau CD2,*

• Cantitate totală de triptază din ser > 20 ng/ml persistentă (fără aplicabilitate la pacienții cu o boală hematologică mieloidă asociată).

• Se consideră mastocitoza ca sistemică dacă se îndeplinește **1 criteriu major și 1 criteriu minor, sau 3 criterii minore.**

CRITERII DE SEVERITATE ÎN MASTOCITOZE, clasificate ca semne "B" și "C".

Semne "B": apreciază nivelul crescut de încărcătură cu mastocite și expansiunea neoplazică în linii multiple hematopoietice fără evidențierea leziunilor de organ.

1. biopsie de măduvă osoasă cu > 30% infiltrare de mastocite (focal, agregate dense) prin histologie (și / sau > 1% prin citometrie în flux) și nivelul seric al triptazei > 200 μg /l

2. semne discrete de dismielopoieză în celule de linie non-mastocitară fără citopenie semnificativă, și criteriile OMS insuficiente pentru diagnostic de sindrom mielodisplazic (SMD) sau neoplazie mieloproliferativă (NMP)

3. organomegalie (hepatomegalie, splenomegalie și / sau limfadenopatie > 2 cm pe CT sau ecografie) fără insuficiență de organe.

Semne "C":

Apreciază insuficiența de organe din cauza infiltrării cu mastocite (confirmată prin biopsie dacă este posibil).

1. citopenie (neutrofile <1,0 • 10⁹/l, hemoglobină <10 g/dl și/sau trombocite <100.

2. 10⁹/l), datorită disfuncției medulare, fără alte celule hematopoietice non-mastocitare

3. cu semne de malignitate

4. hepatomegalie cu insuficiență hepatică și/sau ascită și/sau hipertensiune portală

5. splenomegalie - splină palpabilă cu hipersplenism

6. malabsorbție cu hipoalbuminemie și pierdere în greutate

7. leziuni osteolitice semnificative și/sau fracturi patologice asociate cu infiltrare locală

8. cu mastocite

II. Criterii de includere în tratament

Midostaurin se administrează în monoterapie la pacienții adulți cu:

- **Mastocitoza sistemică agresivă (MSA),**

- **mastocitoza sistemică cu neoplazie hematologică asociată MS-NHA)**

- **leucemie cu mastocite (LCM)**

MS-NHA MS cu semne displazice sau proliferative în țesutul hematopoietic

MSA MS cu cel puțin 1 semn C

LCM peste 20% mastocite maligne în măduva osoasă

III. Contraindicații

- Hipersensibilitate la medicament sau oricare dintre excipienți

- Administrarea concomitentă a inductorilor potenți ai CYP3A4, de exemplu, rifampicină, sunătoare (*Hypericum perforatum*), carbamazepină, enzalutamid, fenitoină

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

Tratamentul cu midostaurin trebuie inițiat de către un medic cu experiență în gestionarea pacienților cu afecțiuni hematologice.

Doze

Administrare orală, doza este de 100 mg la 12 ore, odată cu ingestia de alimente.

Se pot administra antiemetice în conformitate cu recomandările medicului curant.

Tratamentul se continuă atâta timp cât există beneficiu clinic, sau până la apariția toxicității inacceptabile.

.....

VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii din specialitatea hematologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog."

Ghidul de practică medicală, de diagnostic și tratament al mastocitozelor elaborat de Comisia de hematologie este reglementat de Ordinul Ministerului Sănătății nr.219 din 23 februarie 2021 și poate fi accesat la următorul link: <https://mastocitoza.ro/2022/02/21/ghidul-de-diagnosticare-si-tratament-in-mastocitoza/>.

AYVAKYT (avapritinib) este primul TKI care a obținut autorizație de introducere pe piață pentru tratamentul pacienților adulți cu ISM cu simptome moderate până la severe care nu sunt controlate în mod adecvat prin tratament simptomatic. Recomandările ghidurilor americane NCCN 2025 (figura 1) indică faptul că avapritinib este o opțiune de tratament pentru pacienții cu ISM simptomatic cu un număr de trombocite $\geq 50 \times 10^9/L$.

EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ: STUDIUL PIONEER (BLU-285-2203)(4)

Eficacitatea și siguranța avapritinibului au fost evaluate în studiul BLU-285-2203 (PIONEER), un studiu de fază II randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, desfășurat în trei părți, efectuat la pacienți adulți cu ISM având simptome moderate până la severe, inadecvat controlate prin îngrijirea de susținere optimă (BSO).

În partea 1 a studiului au fost incluși 40 de pacienți cărora li s-a administrat avapritinib 25 mg sau 50 mg sau 100 mg. Doza optimă de avapritinib a fost de 25 mg. Dintre acești pacienți, 34 au intrat în faza 3 și au primit tratament cu avapritinib 25 mg.

În partea 2 (partea pivot), 212 pacienți au fost randomizați într-un raport de 2:1 pentru a primi avapritinib 25 mg (n=141) sau placebo (n=71), în asocieră cu cea mai bună îngrijire de susținere (populația ITT). Dintre acești pacienți, 201 au intrat în partea 3 și au primit tratament deschis cu avapritinib 25 mg (136 în grupul cu avapritinib față de 66 în grupul placebo). Partea randomizată a studiului a constat într-o perioadă de 24 de săptămâni.

În partea 3 (faza de extindere, deschisă): 235 de pacienți au fost urmăriți (34 au terminat partea 1 și 201 au terminat partea 2). Toți pacienții au fost tratați cu avapritinib 25 mg [dintre care 75 de pacienți (32%) au trecut din grupul placebo la avapritinib 25 mg, 143 de pacienți (61%) au primit avapritinib 25 mg, 8 pacienți au trecut din grupul cu avapritinib 50 mg la 25 mg și 9 pacienți din grupul cu avapritinib 100 mg avapritinib la 25 mg]. La data analizei rezultatelor (23.06.2022), 221 de pacienți erau încă tratați și 14 pacienți au oprit studiul [motive principale: apariția unui AE (n=5), boala progresivă (n=2) și retragerea consimțământului (n=2)]. La ultima actualizare a datelor (04.07.2023), 211 pacienți erau încă tratați (partea 3). Partea 3 a studiului BLU-285-2203 este în desfășurare.

Cele mai frecvent utilizate tratamente anterioare în timpul părții 2 au fost: interferon alfa (6,4% în grupul avapritinib vs. 11,3% în grupul placebo), midostaurin (5,7% vs. 2,8%), cladribină (5,0% vs. 2,8%) și imatinib (5,0% vs. 1,4%).

Criteriul final de evaluare primar din partea 2 a fost modificarea medie de la momentul inițial în săptămâna 24 a scorului total al simptomelor (TSS), măsurat prin Formularul de evaluare a simptomelor ISM (ISM-SAF). ISM-SAF este un instrument de raportare a rezultatelor de către pacient, alcătuit dintr-un chestionar cu 12 itemi dezvoltat

special pentru a evalua simptomele la pacienții cu ISM. Scorurile severității raportate de pacient pentru 11 simptome de ISM (dureri osoase, dureri abdominale, greață, pete, mâncărime, hiperemie facială, oboseală, amețeli, confuzie mintală, cefalee, diaree; 0=absent; 10=cel mai rău posibil) sunt însumate pentru a calcula TSS (interval 0-110), scorurile mai mari reprezentând o povară mai mare a simptomelor. Al 12-lea item al chestionarului evaluează numărul de episoade de diaree.

În scopul studiului, pacienții înrolați au necesitat un scor total al simptomelor (TSS) de 28 sau mai mare la selecție. Pacienții trebuiau să fi eșuat să obțină un control adecvat al simptomelor pentru unul sau mai multe simptome inițiale cu cel puțin 2 terapii simptomatice, inclusiv, dar fără a se limita la: antihistaminice H1, antihistaminice H2, inhibitori ai pompei de protoni, inhibitori de leucotriene, cromoglicat sodic, corticosteroizi sau omalizumab.

Alte criterii finale de evaluare secundare cheie ale eficacității au fost proporția de pacienți tratați cu avapritinib care au obținut o reducere $\geq 50\%$ și $\geq 30\%$ față de valoarea inițială până în săptămâna 24 a TSS, comparativ cu placebo. Măsurile obiective ale poverii mastocitare au fost, de asemenea, raportate drept criterii finale de evaluare secundare cheie ale eficacității și au inclus proporția de pacienți cu o reducere $\geq 50\%$ față de valoarea inițială până în săptămâna 24 a triptazei serice, a fracției alelei KIT D816V în sângele periferic și a mastocitelor în măduva osoasă.

Caracteristicile populației de studiu au fost: vârsta mediană de 51 de ani (interval: între 18 și 79 de ani), 73% erau femei, 80% erau de rasă caucaziană și 94% aveau o mutație KIT D816V. La momentul inițial, valoarea medie a TSS a fost de 50,93 (interval: între 12,1 și 104,4), nivelul median al triptazei serice a fost de 39,20 ng/ml (interval: între 3,6 și 501,6 ng/ml), mediana fracției alelei mutante KIT D816V a fost de 0,32% pe baza reacției de polimerază în lanț efectuate asupra sângelui obținut din picătură digitală (ddPCR) și valoarea mediană a infiltratului de mastocite în măduva osoasă a fost de 7%.

Majoritatea pacienților (99,5%) au primit concomitent îngrijire de susținere optimă la momentul inițial (cu o mediană de 3 terapii). Cele mai frecvente terapii au fost antihistaminice H1 (98,1%), antihistaminice H2 (66%), inhibitori de leucotriene (34,9%) și cromoglicat sodic (32,1%).

Tratamentul cu avapritinib a demonstrat îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic pentru toate criteriile finale de evaluare primare și secundare cheie ale eficacității, comparativ cu placebo, așa cum este rezumat în Tabelul nr.1 de mai jos.

Rezultatele criteriului final primar: La momentul inițial, pacienții din grupul cu avapritinib și din grupul placebo au avut un TSS mediu de 50,17 (SD = 19,15) și respectiv, 52,43 (SD = 19,82). Modificarea medie a ISM-SAF TSS între includere și săptămâna 24 a fost de -15,58 (SD = 1,54) în grupul cu avapritinib și -9,15 (SD = 2,01) în grupul placebo. Diferența absolută dintre cele două grupuri a fost semnificativă statistic cu o diferență de -6,43 puncte, 95% CI = [-10,90, -1,96], $p = 0,003$ (populația ITT).

Rezultatele criteriilor secundare ierarhice: Avapritinib a fost statistic superior placebo pentru toate obiectivele secundare prioritare, în special procentul de pacienți cu o reducere $\geq 50\%$ a ISM-SAF TSS (vezi tabelul 1).

Tabelul nr.1: Rezultatele criteriilor finale primare și secundare prioritare ale studiului PIONEER

Parametrul de eficacitate	AYVAKYT (25 mg o data pe zi) + TSO N = 141	Placebo + TSO N = 71	Valoare p unilaterală
TSS prin ISM-SAF			
Modificarea medie a TSS			
Modificarea față de momentul inițial (Î 95%)	-15,58 (-18,61, -12,55)	-9,15 (-13,12, -5,18)	0,003
Diferența față de placebo (Î 95%)	-6,43* (-10,90, -1,96)		
% de pacienți care au obținut o reducere $\geq 50\%$ a TSS (Î 95%)	25 (17,9, 32,8)	10 (4,1, 19,3)	0,005
% de pacienți care au obținut o reducere $\geq 30\%$ a TSS (Î 95%)	45 (37,0, 54,0)	30 (19,3, 41,6)	0,009
Măsurarea poverii mastocitare			
% de pacienți care au obținut o reducere $\geq 50\%$ a triptazei serice (Î 95%)	N = 141 54 (45,3, 62,3)	N = 71 0 (0,0, 5,1)	<0,0001
% de pacienți care au obținut o reducere $\geq 50\%$ a fracției alelei KIT D816V în sângele periferic sau nedetectabilă (Î 95%)	N = 118 68 (58,6, 76,1)	N = 63 6 (1,8, 15,5)	<0,0001
% de pacienți care au obținut o reducere $\geq 50\%$ a mastocitelor în măduva osoasă sau fără agregate (Î 95%)	N = 106 53 (42,9, 62,6)	N = 57 23 (12,7, 35,8)	<0,0001

Abrevieri: TSO=terapia de susținere optimă, Î=interval de încredere, ISM-SAF=Formularul de evaluare a simptomelor în mastocitoza sistemică indolentă, TSS=scorul total al simptomelor

* Reducerea TSS este rezultatul unei scăderi medii a tuturor simptomelor individuale care alcătuiesc ISM-SAF.



Datele de eficacitate cu urmărire suplimentară de aproape un an – partea 3 (faza de extindere, deschisă): Eficacitatea pe termen lung a avapritinibului este evaluată în cadrul unei extensii în regim deschis a studiului PIONEER la pacienții cărora li se administrează avapritinib 25 mg (partea 3). În total, 201 pacienți au efectuat tranziția din partea 2 în partea 3 a studiului PIONEER.

Ca informare, la pacienții din grupul avapritinib 25 mg (partea 1 sau 2), modificarea medie a TSS după 24 de săptămâni de tratament a fost de -16,89 puncte (n=141) și -20,42 puncte după 48 de săptămâni (n=128). La pacienții din grupul placebo (partea 1 sau 2), modificarea medie a TSS după 24 de săptămâni de tratament a fost -11,03 puncte (n=72) și -11,82 puncte după 48 de săptămâni (n=56). La un an de urmărire, 35,8% (n=24/67) dintre pacienții din grupul de 25 mg (partea 1 sau 2) și 21,1% (n=4/19) dintre pacienții din grupul placebo au obținut o reducere de \geq 50% a TSS.

Profilul de toleranță

Partea 2: Un număr de 212 pacienți au fost incluși în populația de siguranță din partea 2 (141 în grupul avapritinib 25 mg și 71 în grupul placebo). Durata medie a tratamentului a fost similară în ambele grupuri și a fost de 5,55 luni (min-max: 0,7-6,5 în grupul cu avapritinib 25 mg și 0,8-6,4 în grupul placebo).

Evenimentele adverse (EA) descrise mai jos sunt EA observate de la începutul părții 2 până în ziua 1 a părții 3 (pentru pacienții incluși în partea 3) sau până la 30 de zile după întreruperea tratamentului (pentru alți pacienți).

EA raportate cel mai frecvent în cele 2 grupuri (\geq 10%) au fost: cefaleea (19,1% vs 19,7%) și greața (12,8% vs 16,9%). Procentul de EA de grad \geq 3 a fost comparabil între cele două grupuri (21,3% vs 21,1%). Cea mai frecvent raportată a fost reacția anafilactică care este o manifestare clinică frecventă a ISM (2,8% vs 4,2%).

EA grave (SAE) au fost raportate la 5% față de 11,3% dintre pacienți. Fiecare SAE a fost raportat la cel mult un pacient. Procentul de întreruperi ale tratamentului după apariția EA a fost comparabil între cele două grupuri (2,1% vs 1,4%). Edemul a fost cel mai frecvent raportat EA în grupul tratat cu avapritinib 25 mg comparativ cu grupul placebo (25,5% față de 11,3%). Majoritatea acestor reacții adverse au fost de gradul 1 și niciunul nu a fost de grad \geq 3 sau nu a condus la întreruperea tratamentului.

EA cognitive (EA de interes special) au fost raportate la 2,8% față de 4,2% dintre pacienți (inclusiv tulburări de memorie sau amnezie). Nu au fost raportate evenimente hemoragice intracraniene în timpul studiului și nu au fost raportate efecte adverse fatale.

Partea 3: Un număr de 235 de pacienți au fost incluși în populația de siguranță din partea 3 și au primit avapritinib 25 mg (34 care au finalizat partea 1 și 201 care au finalizat partea 2). La data analizei rezultatelor (23.06.2022), 221 de pacienți erau încă tratați și 14 pacienți au oprit studiul [motive principale: apariția unui EA (n=5), boala progresivă (n=2) și retragerea consimțământului (n=2)]. De la începutul părții 3, durata medie a tratamentului pentru toți pacienții a fost de 5,59 luni (min-max: 0,0-26,1).

Evenimentele adverse (EA) descrise mai jos sunt EA observate de la începutul părții 3 până la 30 de zile după întreruperea tratamentului. Procentul de SAE a fost de 9,4% la toți pacienții (5,6% dintre pacienții din grupul avapritinib 25 mg și 13,3% dintre pacienții din grupul placebo, în timpul părții 1 sau 2). Cele mai frecvent raportate au fost: hipersensibilitate (0,9%), mastocitoză (0,9%) și febră (0,9%).

Procentul de EA de gradul 3 a fost similar cu cel observat în timpul părții 2 și a fost de 17,9%. Reacția anafilactică a fost cel mai frecvent raportat EA (3,8%). Frecvența EA cognitive a fost similară cu cea observată în timpul părții 2 (2,6%). Procentul de întreruperi ale tratamentului după apariția EA a fost de 1,3%. Nu au fost raportate reacții adverse fatale.

Analiza de urmărire: La ultima actualizare a datelor cu o urmărire suplimentară de aproape un an (04/07/2023), 211 pacienți erau încă tratați (partea 3). Principalele motive pentru întreruperea tratamentului au fost retragerea consimțământului și apariția EA (n=7 pentru fiecare).

Analiza a fost efectuată pe toți pacienții din părțile 1/2/3 care au primit cel puțin o doză de avapritinib, indiferent dacă s-au alăturat sau nu părții 3. Durata medie a tratamentului pentru toți pacienții tratați cu avapritinib (partea 1/2/3, n = 246) a fost de 18,3 luni (min-max: 0,2-46,1).

S-a observat o creștere a frecvenței reacțiilor adverse de grad ≥ 3 comparativ cu analiza din 23 iunie 2022 (41,5% la toți pacienții tratați cu avapritinib). Reacția anafilactică și hipertensiunea arterială au fost efectele adverse raportate cel mai frecvent (7,3% și 4,1%). A fost raportat un EA fatal (sindrom de insuficiență multiplă de organe cauzat de anafilaxie) și a fost considerat fără legătură cu tratamentul.

Profilul de siguranță a fost marcat în esență de apariția reacțiilor anafilactice, care sunt și manifestări frecvente ale mastocitozei sistemice indolente.

De remarcat datele limitate de siguranță disponibile în ceea ce privește durata urmăririi, cu o urmărire mediană de mai puțin de 2 ani pentru o patologie indolentă.

2. PUNCTAJ

Tabelul nr. 5. - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată

Criteriu	Punctaj
1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE, sau dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune, sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată	70

<p>2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:</p> <p>a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;</p> <p>b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;</p> <p>c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;</p> <p>d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.</p>	0
TOTAL	70

3. CONCLUZII

- Mastocitoza sistemică indolentă, însoțită de simptome moderate până la severe, care nu sunt controlate în mod adecvat prin tratament simptomatic, este o boală rară cu supraviețuire aproape normală, însă care se manifestă uneori cu dizabilitate semnificativă.
- Datele de eficacitate ale studiului de fază II PIONEER au evidențiat o diferență modestă și o relevanță clinică limitată între grupul cu avapritinib și grupul placebo, în ceea ce privește variația medie a scorului TSS ISM-SAF între includere și săptămâna 24 (-6 puncte în scorul TSS ISM-SAF măsurat pe o scară de 110 de puncte; IC95% = [-10,90, -1,96], p = 0,003), pentru obiectivul final primar.
- Avapritinib a fost statistic superior placebo pentru toate cele cinci obiective secundare ierarhice, în special procentul de pacienți cu o reducere $\geq 50\%$ a ISM-SAF TSS (24,8% în grupul avapritinib 25 mg față de 9,9% în grupul placebo, OR = 3,10, 95% CI = [1,24; 8,64], p = 0,005).
- De remarcat absența comparației pe perioada urmării suplimentare de aproape un an (partea 3 a studiului).
- Profilul de toleranță a fost marcat în esență de apariția reacțiilor anafilactice, care sunt și manifestări frecvente ale mastocitozei sistemice indolente, iar datele privind siguranța au fost limitate în ceea ce privește durata urmării, cu o urmărire mediană mai mică de 2 ani.
- Avapritinib reprezintă un nou tratament de gestionare a pacienților adulți cu mastocitoză sistemică indolentă însoțită de simptome moderate până la severe, care nu sunt controlate în mod adecvat prin tratament simptomatic.

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI AVAPRITINIBUM și DC AYVAKYT 25 mg comprimate filmate pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de **inclusiune condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări



sociale de sănătate, Sublista C, Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc.

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI AVAPRITINIBUM și DC AYVAKYT 25 mg comprimate filmate, pentru indicația terapeutică „AYVAKYT este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mastocitoză sistemică indolentă (ISM) cu simptome moderate până la severe, inadecvat controlate prin tratament simptomatic”.

Referințe bibliografice:

1. RCP AYVAKYT: [AYVAKYT, INN-avapritinib](#)
2. Decizia CE nr. [dec_142645_ro.pdf](#)
3. EPAR AYVAKYT: [Ayvakyt; INN-avapritinib](#)
4. Studiul PIONEER: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03731260>
5. AVIS HAS: [AYVAKYT 25 mg](#).

Raport finalizat în data de: 10.03.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu