



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: APRITINIBUM

INDICAȚIA: ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu mastocitoză sistemică agresivă (ASM), mastocitoză sistemică cu neoplasm hematologic asociat (SM-AHN) sau leucemie cu celule mastocitare (MCL), după cel puțin o terapie sistemică

Data depunerii dosarului

27.07.2023

Număr dosar

23700

PUNCTAJ: 70



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: APRITINIBUM

1.2. 1. DC: Ayvakyt 25 mg,

1.2. 2. DC: Ayvakyt 50 mg,

1.2. 3. DC: Ayvakyt 100 mg,

1.2. 4. DC: Ayvakyt 200 mg,

1.2. 5. DC: Ayvakyt 300 mg,

1.3. Cod ATC: L01EX18

1.4. Data eliberării APP: 24.09.2020

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

1.6. Tip DCI: orfană

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimate filmate				
Concentrație	25 mg	50 mg	100 mg	200 mg	300 mg
Calea de administrare	orală				
Marime ambalaj	Cutie cu 1 flac. din HDPE x 30 compr. film. (3 ani)				

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 2408 din 19 iulie 2023, pentru Ayvakyt 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg și 300 mg:

Prețul cu amănuntul pe	98917,19 lei
Prețul cu amănuntul pe	3.297,23 lei/ml

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Ayvakyt 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg (1):

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
AYVAKYT este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu mastocitoză sistemică agresivă (ASM), mastocitoză sistemică cu neoplasm hematologic asociat (SM-AHN) sau leucemie cu celule mastocitare (MCL), după cel puțin o terapie sistemică.	<i>Doza inițială recomandată de avapritinib este de 200 mg, pe cale orală, o dată pe zi, în condiții de repaus alimentar. Această doză de 200 mg o dată pe zi este, de asemenea, doza maximă recomandată care nu trebuie depășită de pacienții cu AdvSM</i>	Tratamentul trebuie continuat până la apariția progresiei bolii sau a toxicității inacceptabile.



Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei pentru pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste.

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). Avapritinibul nu a fost studiat la subiecți cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C) și, prin urmare, utilizarea acestuia la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu poate fi recomandată.

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată [clearanceul 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.

2. GENERALITĂȚI CU PRIVIRE LA MASTOCITOZA SISTEMICĂ (MS)

Mastocitoza sistemică (SM) este o proliferare hematologică clonală care implică celulele progenitoare hematopoietice mastocitare(2.) Măduva osoasă (MO) este afectată în majoritatea cazurilor, iar mutația KIT D816V poate fi detectată în MO la peste 95% dintre pacienți(3). Caracteristicile clinice și evoluția SM variază considerabil, de la o formă complet indolentă, cu o speranță de viață normală, până la o formă foarte agresivă, cu o supraviețuire scăzută(2). Organizația Mondială a Sănătății (OMS) clasifică mastocitoza ca o neoplazie mieloidă, cu trei subtipuri(4): mastocitoză cutanată (CM), mastocitoză sistemică (MS) și sarcomul mastocitar. Mastocitoza sistemică poate fi împărțită la rândul său în forma non-avansată și avansată. Mastocitoza non-avansată cuprinde forma indolentă și forma smoldering. Mastocitoza avansată cuprinde forma agresivă, leucemia mastocitară (LCM) și mastocitoza asociată cu o boală de linie clonală hematologică non-mastocitară (AHN)(5). Prevalența mastocitozei sistemice este estimată a fi de 1 până la 5 persoane din 10.000 de adulți (6), MS indolentă reprezentând majoritatea cazurilor (~95% din pacienții cu MS).(7) Este de menționat faptul că până la 67% dintre pacienții cu mastocitoză sistemică avansată prezintă și un neoplasm asociat(5).

Conform Clasificării OMS a tumorilor hematopoietice și limfoide, diagnosticul de mastocitoză sistemică se face în baza combinației dintre un criteriu major și cel puțin un criteriu minor sau cel puțin trei criterii minore dintre următoarele:

Criteriu major: Infiltrații mastocitare multifocale dense (>15 mastocite în agregat) sunt detectate în secțiuni de măduvă osoasă și/sau alte organe extracutanate.



Criterii minore: 1. În biopsia de măduvă osoasă sau de alte organe extracutanate, >25% din mastocite în infiltrat sunt în *formă de fus*; au caracteristici morfologice atipice; sau >25% din mastocite din frotiul de aspirat medular sunt imature sau atipice;

2. Detectarea unei mutații activatoare la codonul 816 în KIT în măduvă osoasă, sânge sau alt organ extracutan;

3. Mastocitele din măduvă osoasă, sânge sau alte organe extracutanate exprimă CD25, cu sau fără CD2, în plus față de markerii normali mastocitari(5).

Triptaza serică totală depășește în mod persistent 20 ng/mL (cu excepția situației în care există un neoplasm mieloid asociat, caz în care acest parametru nu este valabil).

Eliberarea diferiților mediatori prin proliferarea și activarea necontrolată a mastocitelor, induce simptome severe și adesea imprevizibile(8). Acestea pot fi: simptome cutanate și osoase, gastrointestinale, cardiovasculare, neurologice și simptome constituționale și pot varia de la un individ la altul, în funcție de tipul mastocitozei sistemice și agresivitatea bolii. Simptomele sistemice sunt, în majoritatea cazurilor invalidante, conducând la o calitate a vieții deficitară, cu apariția incapacității de a lucra, anxietat și depresie, astfel, pacientul devenind o povară semnificativă pentru familie și aparținători(9).

Diagnosticul afecțiunii rămâne o provocare, simptomele inițiale ale mastocitozei sistemice fiind heterogene și nespecifice, prin urmare, mulți pacienți se prezintă unui grup divers de profesioniști din domeniul sănătății. Timpul mediu de la debutul simptomelor inițiale până la diagnostic este de aproximativ 3 ani pentru mastocitoza sistemică avansată și aproximativ 9 ani pentru mastocitoza sistemică non-avansată.

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

La 26 octombrie 2018, a fost acordată de către Comisia Europeană desemnarea de medicament orfan (EU/3/18/2074) pentru indicația: *tratamentul mastocitozei sistemice avansate*. Sponsorizarea a fost transferată către Blueprint Medicines (Olanda) BV, Țările de Jos în mai 2019.

COMP la data de 2 februarie 2022 a concluzionat că:

- indicația terapeutică propusă se încadrează în întregime în sfera stării orfane.
- s-a estimat că prevalența mastocitozei va rămâne sub 5 din 10.000 și s-a ajuns la concluzia că este mai puțin de 3 din 10.000 de persoane în Uniunea Europeană, la momentul revizuirii criteriilor de desemnare;
- afecțiunea este debilitantă cronic din cauza unor simptome precum înroșirea feței, tahicardie, prurit, crampe abdominale, ulcer peptic și diaree și care pun în pericol viața din cauza insuficienței măduvei osoase, hepatomegalie, splenomegalie și supraviețuire slabă, cu rate la 5 ani de aproximativ 60% la pacienții cu mastocitoză sistemică;
- deși au fost autorizate în Uniunea Europeană metode satisfăcătoare pentru tratamentul afecțiunii, se presupune că Ayvakyt poate avea un beneficiu semnificativ la pacienți care au recidivat, sau mastocitoză sistemică



agresivă refractară. Din punct de vedere clinic este relevant faptul că răspunsurile au fost observate la pacienții care au eșuat la o terapie sistemică anterioară. COMP a luat în considerare că produsul oferă un avantaj relevant din punct de vedere clinic.

Comitetul pentru produse medicamentoase orfane a recomandat Avyakyt, (avapritinib), pt tratamentul mastocitozei (EU/3/18/2074 și menținerea lui în Registrul comunitar al medicamentelor orfane.

4. LOCUL MEDICAMENTULUI AVYAKYT ÎN STRATEGIA TERAPEUTICĂ PENTRU MASTOCITOZA SISTEMICĂ (SM)

Avapritinib reprezintă o terapie inovatoare unică în tratamentul tumorilor stromale gastrointestinale (GIST) și a mastocitozei sistemice avansate nerezecabile sau metastatice. Avapritinib este un inhibitor de kinază de tip 1 care a demonstrat "in vitro" activitate biochimică pe mutațiile PDGFRA D842V și KIT D816V, asociate cu rezistența la imatinib, sunitinib și regorafenib, la concentrații inhibitorii mediane la jumătate (IC50) de 0,24 nM și respectiv 0,27 nM, și o acțiune crescută pe mutațiile clinic relevante KIT exon 11, KIT exon 11/17 și KIT exon 17 comparativ cu cea pe enzima KIT wild-type.(1) În testele celulare, avapritinibul a inhibat autofosforilarea KIT D816V și PDGFRA D842V cu o concentrație inhibitorie mediană de 4 nM, respectiv 30 nM. Avapritinibul a inhibat de asemenea proliferarea în linii celulare mutante KIT, inclusiv într-o linie celulară de mastocitom murin și o linie celulară de leucemie mastocitară.

Eficacitatea și siguranța avapritinib au fost evaluate în cadrul unor studii clinice, pentru mastocitoza sistemică avansată(1).

În cadrul studiului de fază 2, multicentric, deschis, cu un singur braț BLU-285-2202; PATHFINDER pacienții eligibili au avut un status de performanță ECOG de la 0 la 3. Pacienții cu neoplazii hematologice asociate cu risc ridicat și foarte ridicat, cum ar fi leucemia mieloidă acută (LMA) sau sindrom mielodisplazic (SMD) cu risc ridicat, și cu anomalii cromozomiale Philadelphia au fost excluși. Medicația paliativă și de susținere au fost permise. Populația eligibilă pentru evaluarea răspunsului conform criteriilor modificate IWG-MRT-ECNM, așa cum a fost evaluată de o comisie centrală, includea pacienți cu diagnostic de mastocitoză sistemică avansată, care au primit cel puțin o doză de avapritinib, au avut cel puțin două evaluări ale măduvei osoase, după cea de la momentul includerii și au fost pe studiu cel puțin 24 de săptămâni sau au avut o vizită de sfârșit a studiului. Principala măsură a eficacității a fost ORR conform criteriilor modificate IWG-MRT-ECNM.

Din cei 107 pacienți înscriși în studiu, 67 de pacienți au avut cel puțin o terapie sistemică anterioară și au fost tratați cu o doză de început de 200 mg avapritinib oral o dată pe zi.

Evaluarea obiectivului primar de eficacitate a fost efectuată la un număr de 47 de pacienți cu mastocitoză sistemică avansată, evaluați conform criteriilor modificate de răspuns IWG-MRT-ECNM, înscriși în studiu, care au primit cel puțin o terapie sistemică anterioară și o doză inițială de 200 mg avapritinib o dată pe zi, dintre care 78,7% dintre pacienți au primit anterior midostaurin, 17,0% cladribină, 14,9% interferon alfa, 10,6%



hidroxiuree și 6,4% azacitidină. Treizeci și șapte (79%) din cei 47 de pacienți cu mastocitoză sistemică avansată care au primit cel puțin o terapie sistemică anterioară și o doză inițială de 200 mg avapritinib au beneficiat de una sau mai multe reduceri de doză în timpul tratamentului, cu o medie de 6 săptămâni până la reducerea dozei. Caracteristicile populației de studiu au fost: vârsta mediană de 69 de ani (interval: 31 la 86 de ani), 70% bărbați, 92% caucazieni, ECOG PS de 0-3 (66% și, respectiv, 34% dintre pacienți au avut ECOG PS de 0-1 și 2-3), iar 89% au avut mutația detectabilă KIT D816V. Înainte de inițierea tratamentului cu avapritinib, infiltrarea medulară mediană a mastocitelor a fost de 70%, nivelul mediu al triptazei serice a fost de 325 ng/mL, iar fracțiunea mediană a alelei mutante KIT D816V (MAF) a fost de 26,2%.

În rândul pacienților tratați cu avapritinib la o doză inițială de 200 mg o dată pe zi, după cel puțin o terapie sistemică anterioară, 83,1% dintre pacienți au avut o reducere de >50% a infiltrării medulare a mastocitelor, cu 58,5% dintre pacienți prezentând eliminarea completă a agregatelor de mastocite din măduva osoasă; 88,1% dintre pacienți au avut o reducere de >50% a triptazei serice, cu 49,3% dintre pacienți având triptaza serică redusă la <20 ng/mL; 68,7% dintre pacienți au avut o reducere de >50% a fracțiunii alelei mutante KIT D816V din sânge, iar 60,0% dintre pacienți au avut o reducere de >35% a volumului splinei față de bază.

Într-un cadrul studiului de fază 1, multicentric, cu un singur braț, cu etichetă deschisă (BLU-285-2101; EXPLORER), ORR conform criteriilor mIWG-MRT- ECNM a fost de 73% (interval de încredere de 95%: 39,0, 94,0) pentru 11 pacienți cu mastocitoză sistemică avansată care au primit cel puțin o terapie sistemică anterioară și o doză inițială de 200 mg avapritinib o dată pe zi.

Cele mai comune reacții adverse de orice grad în timpul tratamentului cu avapritinib la o doză de început de 200 mg au fost: edemul periorbital (38%), trombocitopenia (37%), edemul periferic (33%) și anemia (22%).

Reacțiile adverse grave au apărut la 12% dintre pacienții care au primit avapritinib. Cele mai frecvente reacții adverse grave apărute în timpul tratamentului cu avapritinib au fost: hematoma subdural (2%), anemia (2%) și hemoragia (2%).

Un procent de 7,1% dintre pacienții cu mastocitoză sistemică avansată tratați cu 200 mg, au prezentat reacții adverse care au condus la întreruperea permanentă a tratamentului. La doi pacienți (1,6%), a apărut hematoma subdural. Reacțiile adverse apărute de tipul: tulburarilor cognitive, apariția dispoziției depresive, diareei, tulburărilor de atenție, scăderii hemoglobinei, schimbărilor de culoare a părului, scăderii libidoului, greața, neutropenii, menopauzei precoce și trombocitopeniei au fost în procent de 0,8% pentru fiecare în parte.

Reacțiile adverse care au determinat o reducere a dozei au inclus trombocitopenia, neutropenia, edemul periorbital, tulburarea cognitivă, edemul periferic, scăderea numărului de trombocite, scăderea numărului de neutrofile, anemie, astenie, oboseală, artralgie, creșterea fosfatazei alcaline în sânge, creșterea bilirubinei în sânge și scăderea numărului de celule albe din sânge.



5. PRECIZARI DETM

Reprezentantul din România al deținătorului de autorizației de punere pe piață, respectiv Swixx BioPharma SRL, a solicitat în dosarul cu documentația Ayvakyt transmis pentru evaluare, aplicarea criteriilor de evaluare prevăzute în anexa nr. 1, tabelul nr. 5 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

Menționăm faptul că solicitantul nu a inclus în dosar niciunul dintre următoarele documente:

- 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;
- b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;
- c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;
- 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.

6. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
<i>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 acțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată</i>	70
<i>2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente: 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; b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă; 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.</i>	0
TOTAL PUNCTAJ	70

7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI APRITINIBUM** pentru indicația: "ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu mastocitoză sistemică agresivă (ASM), mastocitoză sistemică cu neoplasm hematologic asociat (SM-AHN) sau leucemie cu celule mastocitare (MCL), după



cel puțin o terapie sistemică.”, întrunește punctajul de admitere **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.

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI APRITINIBUM** pentru indicația: *“ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu mastocitoză sistemică agresivă (ASM), mastocitoză sistemică cu neoplasm hematologic asociat (SM-AHN) sau leucemie cu celule mastocitare (MCL), după cel puțin o terapie sistemică.”*

REFERINTE BIBLIOGRAFICE

1. **European Medicines Agency.** Summary of Product Characteristics Avvakyt 25 mg comprimate filmate, [Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220715156086/anx_156086_ro.pdf, accesat sept. 2023;
2. **Peter Valent, Wolfgang R. Sperr, Cern Akin;** How I treat patients with advanced systemic mastocytosis. Blood 2010; 116 (26): 5812-5817. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-Q8-292144>;
3. **Evans EK et al.** Sci Transl Med. 2017;9:eaal690; 2. **Pardanani A.** Am J Hematol. 2019;94:363-377;
4. **Swerdlow SH et al,** eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2017;
5. **Sperr WR et al.** Lancet Haematol. 2019;6(12):e638-e649; 3. **Cohen SS et al.** Br J Haematol. 2014;166:521-528; Orphanet 2020, ORPHA2467; Marton I et al, Pathol Oncol Res. 2016 Apr;22(2):293-9;
6. **Orphanet - The portal for rare diseases and orphan drugs -** gastrointestinal stromal tumours, [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=13867&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=systemic-mastocytosis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Aggressive-systemic-mastocytosis&title=Aggressive%20systemic%20mastocytosis&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=13867&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=systemic-mastocytosis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Aggressive-systemic-mastocytosis&title=Aggressive%20systemic%20mastocytosis&search=Disease_Search_Simple), accesat sept 2023;
7. **Cohen S et al.** Br J Haematol. 2014;166:521-528; **Blay JY, Kang YK, Nishida T, von Mehren M.** Gastrointestinal stromal tumours. Nat Rev Dis Primers. 2021 Mar 18;7(1):22. doi: 10.1038/s41572-021-00254-5. PMID: 33737510;
8. **Pardanani A.** Am J Hematol. 2016;91(11):1146-1159;
9. **Jennings SV et al.** Immunol Allergy Clin North Am. 2018;38(3):505-525
10. **RarediseaseAdvisor,** Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST), available: <https://www.rarediseaseadvisor.com/disease-info-pages/gastrointestinal%20stromal-%20tumor-gist/>;
11. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/avvakyt>;
12. **ORDIN Nr. 861/2014** “pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neincluderea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac”.

Raport finalizat în data de: 08.11.2023

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu